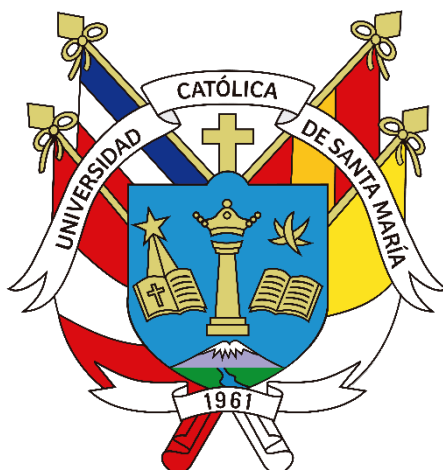


Universidad Católica de Santa María
Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y
Biotechnológicas
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica



**ACTIVIDAD ANTIVIRAL DE METABOLITOS SECUNDARIOS *IN SILICO* Y
PLANTAS MEDICINALES *IN VITRO* CONTRA EL SARS-COV2**

Tesis presentada por el Bachiller:
Salas Salas Jarava, Enrique Jesús
Para optar el título profesional de:
Químico Farmacéutico

Asesor:
Mg. Torres Vela, Fernando Antero

Arequipa - Perú
2023

UCSM-ERP

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

FARMACIA Y BIOQUIMICA

TITULACIÓN CON TESIS

DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR

Arequipa, 17 de Noviembre del 2023

Dictamen: 006213-C-EPFvB-2023

Visto el borrador del expediente 006213, presentado por:

2015203271 - SALAS SALAS JARAVA ENRIQUE JESUS

Titulado:

**ACTIVIDAD ANTIVIRAL DE METABOLITOS SECUNDARIOS IN SILICO Y
PLANTAS MEDICINALES IN VITRO CONTRA EL SARS-COV2**

Nuestro dictamen es:

APROBADO

**29472600 - ZAMBRANO SALAS JESUS MARIA
DICTAMINADOR**



**29201360 - VILLANUEVA SALAS JOSE ANTONIO
DICTAMINADOR**



**42212200 - DE LA FUENTE TORRES MOCITA HESET LOURDES
DICTAMINADOR**



ACTIVIDAD ANTIVIRAL DE METABOLITOS SECUNDARIOS IN SILICO Y PLANTAS MEDICINALES IN VITRO CONTRA EL SARS-COV2

INFORME DE ORIGINALIDAD

8%

INDICE DE SIMILITUD

8%

FUENTES DE INTERNET

3%

PUBLICACIONES

2%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	dspace.esPOCH.edu.ec Fuente de Internet	3%
2	www.wjgnet.com Fuente de Internet	1%
3	wjgnet.com Fuente de Internet	1%
4	Submitted to Universidad de Málaga - Tii Trabajo del estudiante	1%
5	eBin.pub Fuente de Internet	1%
6	Submitted to Pontificia Universidad Católica del Ecuador - PUCE Trabajo del estudiante	1%

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía

Apagado

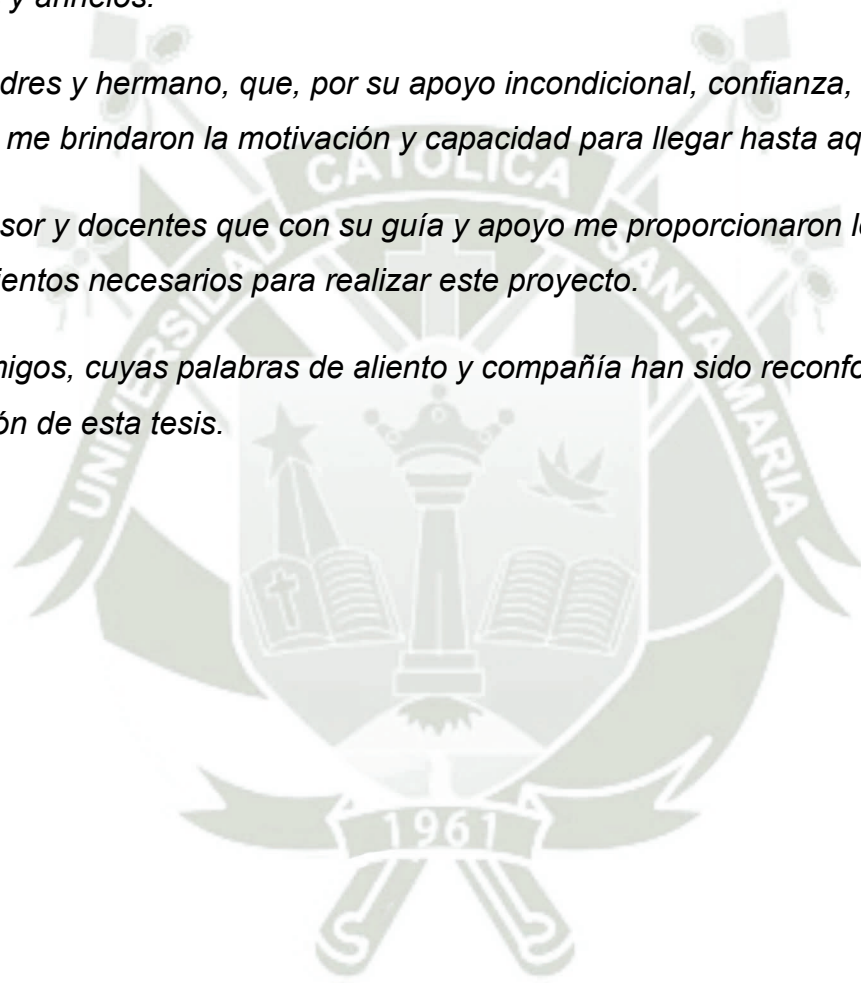
Dedicatoria

A Dios, que ha sido una fuente de fuerza y oportunidades que me permitió lograr mis objetivos y anhelos.

A mis padres y hermano, que, por su apoyo incondicional, confianza, trabajo y esfuerzo me brindaron la motivación y capacidad para llegar hasta aquí.

A mi asesor y docentes que con su guía y apoyo me proporcionaron los conocimientos necesarios para realizar este proyecto.

A mis amigos, cuyas palabras de aliento y compañía han sido reconfortantes en la realización de esta tesis.



RESUMEN

El SARS-CoV 2 es un virus que ocasiona la enfermedad conocida como COVID-19 que apareció en el 2019 en la ciudad de Wuhan, China y que empezó una pandemia. Esta revisión sistemática se enfocó en recopilar información sobre metabolitos secundarios y plantas medicinales en bibliografía científica que posean actividad antiviral evidenciada en estudios *in silico* e *in vitro* contra este, para tener un mejor entendimiento de sus mecanismos de acción y determinar si hay plantas que son candidatas para futuros estudios. Para esto se consultaron los motores de búsqueda ScienceDirect y Scopus se tuvo como criterios de inclusión a artículos científicos que con diseños experimentales comprueben actividad antiviral *in silico* o *in vitro* de metabolitos secundarios o plantas contra el Sars-CoV 2 y como criterios de exclusión a reportes de casos y otras revisiones sistemáticas. Se obtuvo 144 artículos científicos, que tras leer el título se redujeron a 77, finalmente se escogieron 35. Se identificó que los metabolitos secundarios más notificados en estudios *in silico* fueron el Kaempferol, Rutina y Quercetina, los metabolitos más relevantes en estudios *in vitro* fueron Hidrotimoquinona (*Nigella sativa*), Ácido chebulágico y Punicagalanina (*Punica Granatum*). Las plantas medicinales que se identificó en ensayos *in vitro* fueron Lantana camara (en 4 tipos de variedades) y *Sambucus nigra*.

Palabras Clave: COVID-19, Sars-Cov 2, Metabolitos secundarios, Plantas medicinales, *in vitro*, *in silico*, efecto antiviral.

ABSTRACT

SARS-CoV 2 is a virus that causes the disease known as COVID-19 that appeared in 2019 in the city of Wuhan, China and started a pandemic. This systematic review focused on collecting information on secondary metabolites and medicinal plants in scientific literature that have antiviral activity evidenced in in silico and in vitro studies against it, to have a better understanding of their mechanisms of action and determine if there are plants that are candidates. for future projects. For this, the ScienceDirect and Scopus search engines were consulted, having as inclusion criteria scientific articles that with experimental designs verify in silico or in vitro antiviral activity of secondary metabolites or plants against Sars-CoV 2 and as exclusion criteria reports of cases and other systematic reviews. 144 scientific articles were obtained, which after reading the title were reduced to 77, finally 35 were chosen. It was identified that the secondary metabolites most reported in in silico studies were Kaempferol, Rutin and Quercetin, the most relevant metabolites in in vitro studies were Hydrothymoquinone (*Nigella sativa*), Chebulagic acid and Punicagalanin (*Punica Granatum*). The medicinal plants that were identified in in vitro tests were *Lantana camara* (in 4 types of varieties) and *Sambucus nigra*.

Keywords: COVID-19, Sars-Cov 2, Secondary Metabolites, Medicinal Plants, in vitro, in silico, antiviral effect.

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
ABSTRACT	5
1. INTRODUCCIÓN	11
2. OBJETIVOS.....	14
3. METODOLOGÍA	14
4. EFECTO ANTIVIRAL SOBRE SARS-COV2.....	16
4.1. Mecanismo de infección del sars-cov2.....	16
4.1.1. Entrada a Células.....	16
4.1.2. Reproducción Viral:.....	17
4.2. Metabolitos secundarios con efecto antiviral probado in silico	18
4.2.1 Estudios <i>In Silico</i>	18
4.2.2 Metabolitos secundarios identificados.....	19
4.2.3 Plantas medicinales a las que pertenecen los metabolitos secundarios.....	26
4.3. Estudios In Vitro	47
4.3.1 Whitania somnifera (WS), Centella asiatica (CA) Y Andrographis Panniculata(AP).....	51
4.3.2 <i>Nigella sativa</i>	52
4.3.3 <i>Punica granatum</i>	53
4.3.4 <i>Lantana camara</i>	53
4.3.5 <i>Sambucus nigra</i>	54
5. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	56
5.1 Metabolitos secundarios con acción antiviral probada <i>in silico</i>	56
5.2 Plantas medicinales con acción antiviral probada <i>in vitro</i>	57
6. CONCLUSIONES	58
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	60

ÍNDICE DE TABLAS

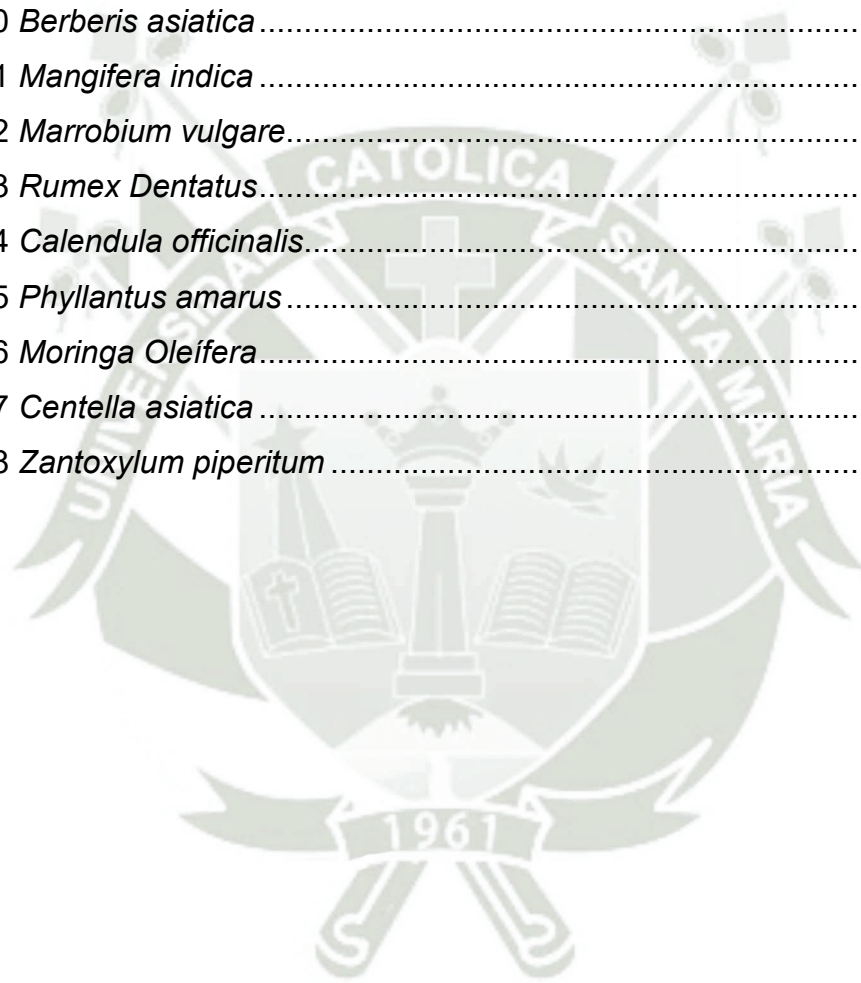
Tabla 1	Metabolitos secundarios con acción sobre la proteasa 3CLpro.....	21
Tabla 2	<i>Metabolitos secundarios con acción sobre RdPr.....</i>	24
Tabla 3	<i>Metabolitos secundarios con acción sobre ACE2.....</i>	25
Tabla 4	<i>Metabolitos secundarios con acción sobre RBD.....</i>	25
Tabla 5	<i>Comparativa entre Ws, Ap y Ca con Remdesivir (Control) para evaluar tanto el CI50 como la inhibición de los genes E y N del Sars-CoV 2 y la viabilidad celular.....</i>	52
Tabla 6	Lista de plantas con los valores de IC50, CC50 e índice de selectividad. .	55



ÍNDICE DE FIGURAS

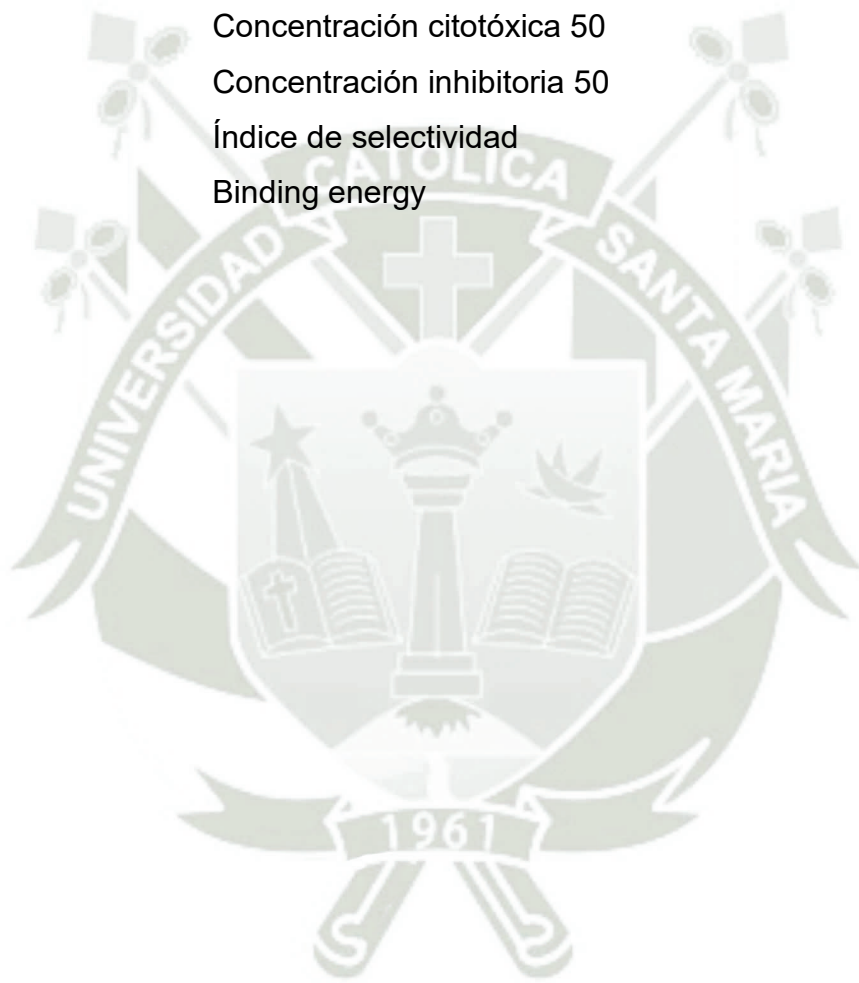
Figura 1 <i>Artículos seleccionados en la búsqueda</i>	14
Figura 2 <i>Esquema de recolección de información</i>	15
Figura 3 <i>Morfología de proteína Spike</i>	16
Figura 4 <i>Mecanismo de infección del Sars-Cov 2</i>	17
Figura 5 <i>Pasos para realizar un estudio in silico</i>	19
Figura 6 <i>Cassia senna</i>	26
Figura 7 <i>Olea europea l.</i>	26
Figura 8 <i>Zingiber officinale</i>	27
Figura 9 <i>Allium Sativum</i>	27
Figura 10 <i>Nigella sativa</i>	28
Figura 11 <i>Andrographis paniculata</i>	28
Figura 12 <i>Passiflora Edulis</i>	29
Figura 13 <i>Aloe Vera</i>	29
Figura 14 <i>Gnetum cleistostachyum</i>	30
Figura 15 <i>Maackia amurensis</i>	30
Figura 16 <i>Aiphanes aculeata</i>	31
Figura 17 <i>Salvia officinalis</i>	31
Figura 18 <i>Curcuma longa (99)</i>	32
Figura 19 <i>Crocus officinalis</i>	32
Figura 20 <i>Piper nigrum</i>	33
Figura 21 <i>Capsicum annum</i>	33
Figura 22 <i>Syzygium aromaticum (103)</i>	34
Figura 23 <i>Heracleum candicans</i>	34
Figura 24 <i>Acacia nicolitica</i>	35
Figura 25 <i>Hypericum perforatum</i>	35
Figura 26 <i>Cyperus rotundus</i>	36
Figura 27 <i>Vernonia amigdalina</i>	36
Figura 28 <i>Ocinum gratissimum</i>	37
Figura 29 <i>Brassica oleracea l.var costata</i>	37
Figura 30 <i>Punica granatum</i>	38
Figura 31 <i>Acacia Senegal</i>	38
Figura 32 <i>Strelitzia Nicolai</i>	39

Figura 33 <i>Hypoxis hemerocallidea</i>	39
Figura 34 <i>Aspalathus linearis</i>	40
Figura 35 <i>Amphilophium paniculatum</i>	40
Figura 36 <i>Glycyrrhiza glabra</i>	41
Figura 37 <i>Lantana camara</i>	41
Figura 38 <i>Whitania somnifera</i>	42
Figura 39 <i>Camella Sinensis</i>	42
Figura 40 <i>Berberis asiatica</i>	43
Figura 41 <i>Mangifera indica</i>	43
Figura 42 <i>Marrobium vulgare</i>	44
Figura 43 <i>Rumex Dentatus</i>	44
Figura 44 <i>Calendula officinalis</i>	45
Figura 45 <i>Phyllanthus amarus</i>	45
Figura 46 <i>Moringa Oleífera</i>	46
Figura 47 <i>Centella asiatica</i>	46
Figura 48 <i>Zantoxylum piperitum</i>	47



LISTA DE ABREVIATURAS

ACE 2:	Enzima convertidora de angiotensina tipo 2
RdPr:	ARN Polimerasa dependiente de ARN
PLpro:	Proteasa tipo papaína
3CLpro o Mpro:	Proteasa tipo 3 - Quimotripsina, Proteasa principal
RBD:	Dominio de unión del receptor de la Proteína Spike
CC50:	Concentración citotóxica 50
CI50:	Concentración inhibitoria 50
SI:	Índice de selectividad
BE:	Binding energy



1. INTRODUCCIÓN

Actualmente estamos presenciando uno de los fenómenos sanitarios globales de mayor relevancia del siglo, la pandemia por COVID-19, cuyo agente patógeno se denomina SARS-CoV 2, que se dio a conocer el 31 de diciembre del 2019, en Wuhan, República de China (1; 2; 3).

Este virus pertenece a la familia *coronaviridae*, subfamilia *orthocoronavirinae* que se subdivide en distintos géneros según su antígeno: Alfa, Beta, Gamma y Delta, sin embargo, actualmente se ha reportado una nueva variante llamada Omicron siendo estas primeras cuatro las variantes preocupantes y otras como Eta, Iota, Kappa, Lambda, Mu, C.1.2, AZ.5 y B.1.630 que aún se clasifican como variantes de interés (4; 5).

Esta enfermedad posee características multiorgánicas, actúa uniéndose al receptor ACE2 (Enzima convertidora de angiotensina II) y se manifiesta clínicamente con fiebre, fatiga, tos seca, congestión de vías altas, producción de esputo, dificultad para respirar, mialgia y otros síntomas gastrointestinales. Es conocido también que produce una respuesta inmunológica inflamatoria, con esta característica y la tormenta de citoquinas, se puede llegar a desarrollar el conocido síndrome respiratorio que puede derivar en fibrosis pulmonar (6; 7; 8).

Al ser latente, el impacto social, económico y sanitario que ha tenido ha sido enorme, poniendo en cuarentena a países, presentando una crisis que ha llevado a toda la comunidad científica a idear y buscar tratamientos y opciones terapéuticas (2).

Ante el agresivo avance de la pandemia por COVID-19, se empleó una terapia farmacológica orientada a tratar el proceso infeccioso del virus, podemos agrupar las opciones que se tuvieron de la siguiente manera: Inhibidores de la RNA polimerasa (Rivabirin, Favipavir y Remdesivir), Inhibidores de la 3CL proteasa (Lopinavir-Ritonavir), Probables inhibidores de entrada viral (cloroquina e hidroxiclороquina), Inhibidores de neuraminidasa (Oseltamivir), Inhibidores de la unión de membrana de la proteína Spike/ACE2 (Umifenovir), Inhibidores de la IL-6 (Tocilizumab), Interferones (Interferon Alfa, Alfa 2b, Beta

1a), Posibles antivirales (Azitromicina, sola o en conjunto con hidroxiclороquina), Inhibidores de la expresión de citoquinas (Corticoides como dexametasona o prednisona), Inhibidores de la ACE2 (Enalapril, Captopril), Posibles inhibidores de la replicación viral (Ivermectina), Suplementos inmunomoduladores (Dosis altas de vitamina C, Vitamina D y suplementación de Zinc) (9; 10; 11; 12; 6; 13).

Se han formulado varias vacunas, en la bibliografía consultada las más resaltantes son de Pfizer-BioNTech (Comirnaty), Moderna (Spikevax), AstraZéneca (Vaxzevria) y Janssen (Johnson & Johnson), sin embargo, también existen otras formulaciones que se utilizaron en los esquemas de vacunación de distintos países como Sinovac (PiCoVacc), Sinopharm (BBIP-CorV), Gamaleya Research Institute (Sputnik V), Novavax (NVX-CoV2373) y Vector Institute (EpiVacCorona) (14; 3; 8).

Se sabe que existen diferentes compuestos extraídos de las plantas medicinales, como fito esteroides, alcaloides, flavonoides, entre otros que poseen diversas actividades bioactivas en seres vivos, que pueden ser antimicrobianas, analgésicas, inmunomoduladoras, etc. Que tienen efectos positivos en una gran cantidad de enfermedades (15).

Para realizar modelos experimentales que nos permitan comprobar una hipótesis observacional en lo que compete a las ciencias biomédicas se pueden utilizar 3 tipos de estudios, como lo son *in vitro*, *in vivo* e *in silico*.

Los estudios *in vitro* tienen como finalidad recrear de la manera más cercana un entorno vivo, lo que nos permite dilucidar parcialmente un mecanismo que pueda observarse, en estos se debe tener un entorno controlado y se realizan con moléculas, componentes subcelulares, células o tejidos.

Tenemos también los estudios *in silico*, estos son modelos realizados gracias a los avances de las ciencias informáticas, desarrollados gracias a la combinación de las ciencias de la computación y biológicas que nos permiten predecir un fenómeno, para realizarlos se necesita software como AutoDock, Patchdock o CDocker que se encargan de brindarnos datos de interés con

respecto a nuevas moléculas de estudio y su afinidad con dianas farmacológicas (16).

Es necesario establecer nuevas alternativas fitoterapéuticas y farmacoterapéuticas para controlar de manera definitiva el COVID-19, de tal manera que se vuelva completamente manejable por los profesionales de la salud.

Uno de los campos de estudio más importantes en estas situaciones es el de la farmacognosia, puesto a que nos permite conocer moléculas potencialmente terapéuticas, que pueden ser modificadas o empleadas directamente.



2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

Mediante una revisión sistemática se identificará a los metabolitos secundarios y plantas que demuestren una actividad antiviral en estudios *in silico* e *in vitro* para la infección por SARS-CoV 2.

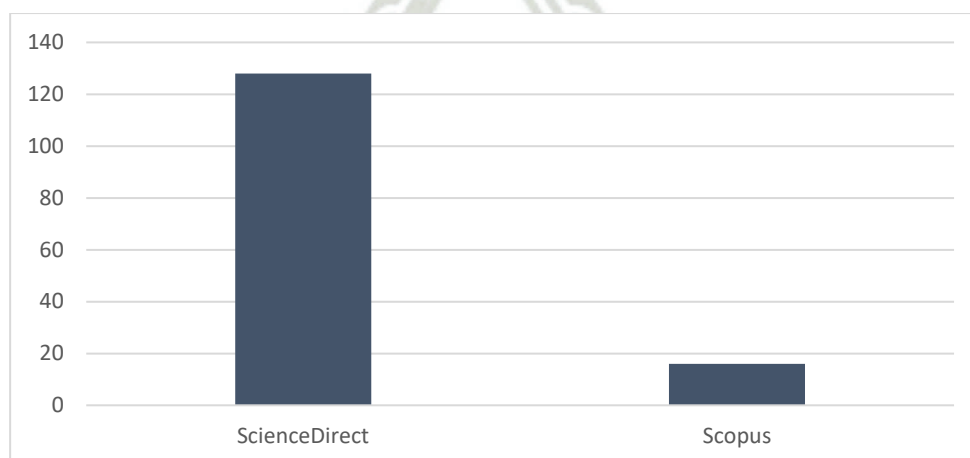
2.2. Objetivos específicos

- Recopilar información sobre metabolitos secundarios y plantas medicinales en la bibliografía que tienen actividad antiviral probada en estudios *in silico* e *in vitro* contra el SARS-CoV.
- Organizar los metabolitos secundarios y plantas medicinales según su mecanismo de acción y su actividad antiviral contra el SARS-CoV 2.
- Identificar en qué diana farmacológica del SARS-CoV 2 actúan los metabolitos secundarios probados *in silico*.
- Determinar qué metabolitos o extractos de plantas medicinales probados *in vitro* tienen un probable efecto antiviral sobre el SARS-CoV 2.

3. METODOLOGÍA

Para realizar esta revisión sistemática se determinaron como palabras clave “Covid 19 medicinal plants treatment *in vitro in silico*” las cuales fueron consultadas en las bases de datos ScienceDirect y Scopus.

Figura 1
Artículos seleccionados en la búsqueda

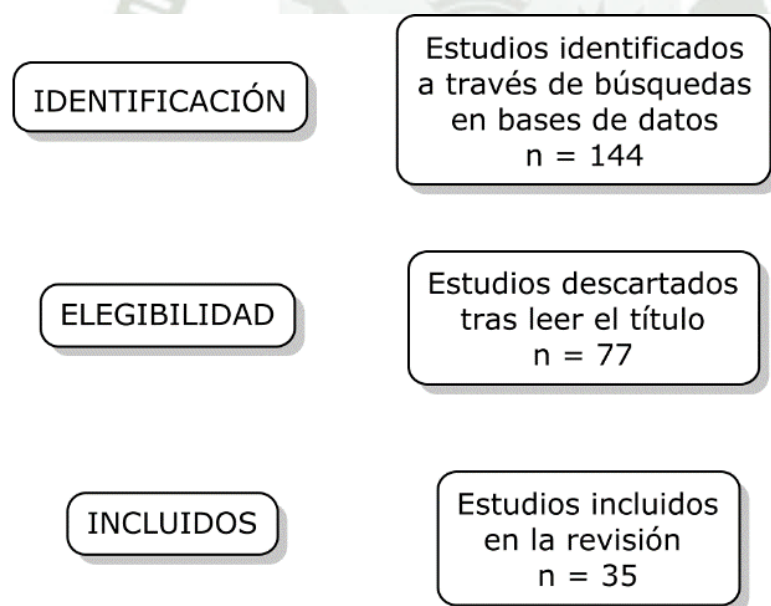


En la Figura 1, se observa número de artículos seleccionados de cada base de datos.

Posteriormente, para elegir los artículos científicos que formaron parte de la información recopilada se determinaron como criterios de inclusión a todos los que con diseños experimentales probaran tener un efecto antiviral en estudios tanto in vitro como in silico de metabolitos secundarios y plantas para el Sars-CoV 2, mientras que, como criterios de exclusión tenemos a reportes de casos y otras revisiones sistemáticas, con la finalidad de que podamos aportar información más reciente.

Aplicados ya los parámetros previamente mencionados se obtuvieron un total de 144 artículos científicos que, tras leer el título, se redujeron a un total de 77. Tras revisar la información de estos, el número de artículos incluidos en la revisión fueron 35.

Figura 2
Esquema de recolección de información



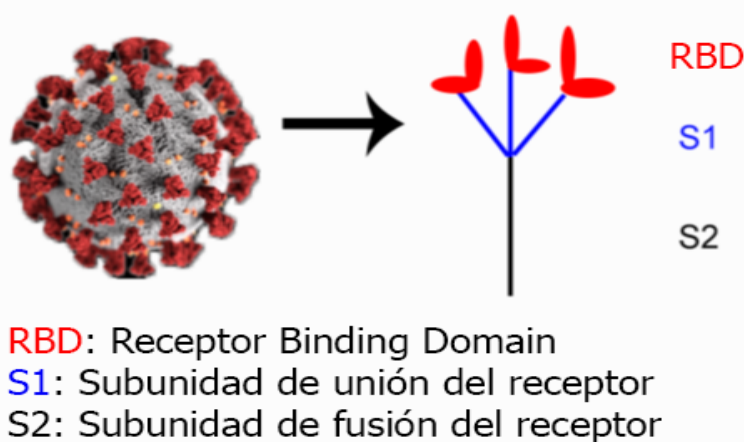
4. EFECTO ANTIVIRAL SOBRE SARS-COV2

4.1. Mecanismo de infección del sars-cov2

4.1.1. Entrada a Células

Sars-COV2 es un virus cuya superficie posee la proteína Spike o espiga, esta se conforma de un trímero de tres cabezas (S1), denominado subunidad de unión del receptor en las cuales se encuentra el RBD, que se encarga de unirse con alta afinidad a la ACE2, y también un tallo (S2) que se denomina subunidad de fusión de membrana. Es importante mencionar que RBD posee dos posiciones, una en la que encuentra parada o abierta que sirve para infectar células y otra echada o cerrada, que sirve para evadir al sistema inmune (Figura 2), es gracias a este pequeño mecanismo que es más infeccioso que el SARS-CoV, además de poseer una afinidad más alta para ACE2 (17).

Figura 3
Morfología de proteína Spike

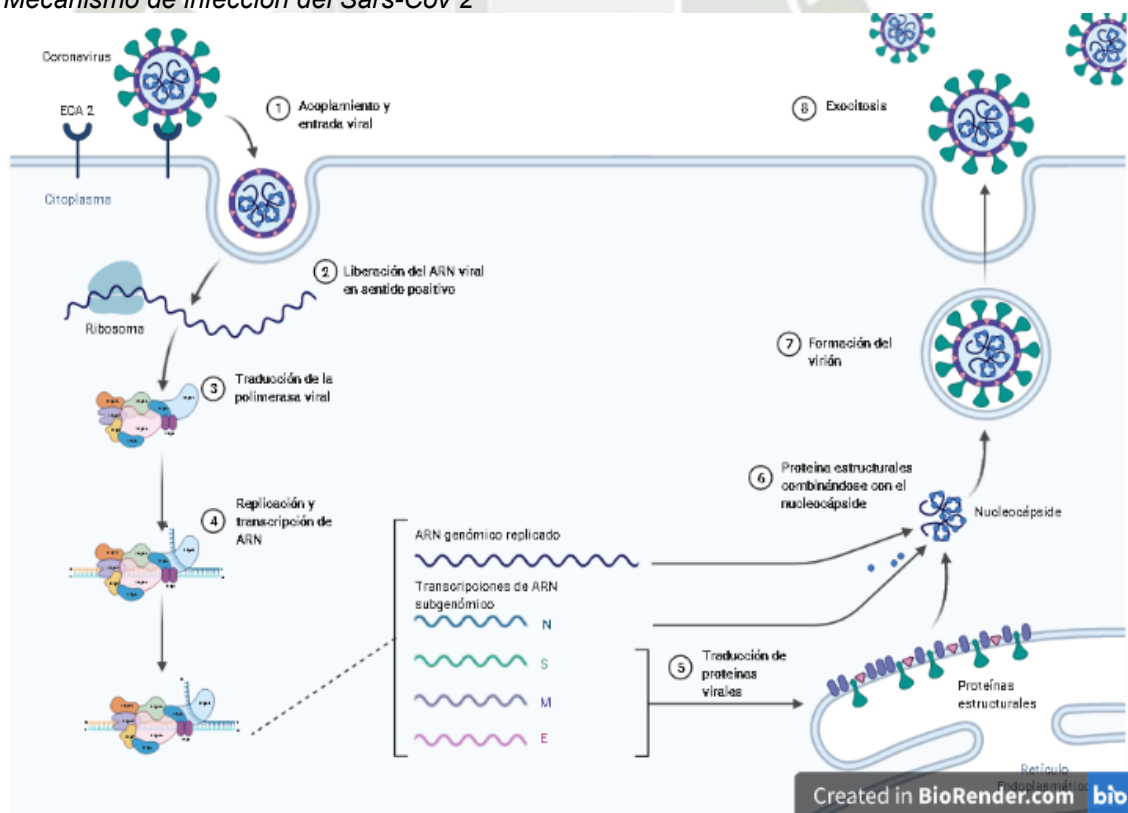


Para realizar la fusión de membranas es necesaria una activación proteolítica realizada por la TMPRSS2, una proteasa de la superficie celular ubicada cerca de ACE2, esta favorece que las proteínas presentes en la envoltura viral se puedan fusionar con las de la membrana celular y de esta forma ingresen formando endosomas, después con ayuda de la proteasa lisosomal Catepsina L se generan nuevas modificaciones de la proteína S y se libera el ARN viral en el citoplasma (17; 18).

4.1.2. Reproducción Viral

Al estar dentro de la célula y liberar su ARN monocatenario en sentido positivo, tiene dos regiones claves conocidas como ORF1a y ORF1b, estas actúan como ARN mensajero y traducen las poliproteínas PP1A y PP1ab, que son divididas por PLpro y 3CLpro y que dan como resultado las 16 proteínas no estructurales conocidas como Nsp, posteriormente algunas de estas (Nsp 7, Nsp 8, Nsp 9, Nsp 10, Nsp 12 o RdPr, Nsp 13, Nsp 14, Nsp 16) conformarán el complejo replicasa-transcriptasa (RTC) y con este empezarán a sintetizar ARN monocatenario en sentido negativo que codificará nuevos ARN subgenómicos (S, 3a, 3b, E, M, 6, 7a, 7b, 8a, 8b, N y 9b) para ensamblar las proteínas virales en el retículo endoplasmático rugoso y también replicará el ARN monocatenario en sentido positivo para nuevos virus. Por último, la proteína de la nucleocápside se asocia con el ARN monocatenario en sentido positivo y luego con resto de proteínas en el aparato de Golgi y se exportan al exterior de la célula (19).

Figura 4
Mecanismo de infección del Sars-Cov 2



4.2. Metabolitos secundarios con efecto antiviral probado in silico

4.2.1 Estudios *In Silico*

Este tipo de estudios han tomado una gran relevancia en los últimos tiempos, es de gran ayuda para predecir si una molécula es potencialmente terapéutica para una determinada enfermedad, sin embargo, también nos ofrece un entendimiento sobre su comportamiento y toxicidad. Lo más resaltante de este tipo de estudios, es que nos ayudan a reducir el tiempo e inversión para identificar nuevas moléculas terapéuticas

Este tipo de estudios se pueden realizar mediante distintos métodos computacionales, entre estos se encuentran la simulación molecular, el acoplamiento o “docking” molecular y el diseño racional de fármacos, los cuales poseen como objetivo predecir la eficacia, selectividad y toxicidad de las moléculas de interés. Los estudios in silico, por lo tanto, se aplican para determinar cómo se van a comportar nuevas moléculas que son potencialmente terapéuticas para una determinada enfermedad.

La simulación molecular, utiliza técnicas de dinámica molecular que simulan el comportamiento de una determinada molécula en distintos entornos (como una solución acuosa o la membrana celular), prediciendo su comportamiento con una diana farmacológica.

El diseño racional de fármacos, por otro lado, consiste en la creación de moléculas a través de la comprensión de su estructura tridimensional y las interacciones que podrían tener con la diana farmacológica.

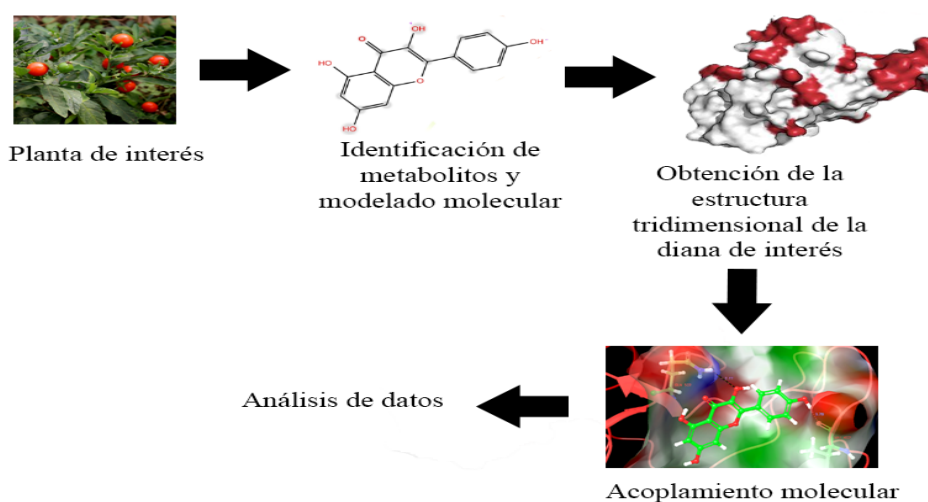
El “docking” o acoplamiento molecular es utilizado para poder realizar una predicción entre el acoplamiento de una molécula con la diana farmacológica de interés. Con este método, se puede predecir el acoplamiento y las regiones entre ambas.

Concretamente, en los artículos científicos consultados se utilizó el docking molecular que es aplicado para predecir la afinidad entre una molécula y sus dianas farmacológicas. Al generarse conformaciones moleculares unidas a las dianas, se nos permite detectar la orientación y el BE o binding energy, que es

la medida de energía que mantiene unidos a dos átomos de una molécula, esta nos permite describir la energía necesaria para separar un electrón de un átomo en un estado ligado (20; 21).

Para realizar este tipo de estudio se debe seguir una serie de pasos, primero se identifica una planta o metabolito que posea una acción similar al que deseamos probar, en este caso antiviral que haya sido previamente notificada/o en bibliografía, luego se hace una revisión sobre sus metabolitos secundarios o se identifican cualitativamente para poder hacer un modelado molecular, después se obtiene la estructura de la proteína de nuestra diana (En la bibliografía de esta revisión se utilizó como fuente ProteinDataBank) y mediante programas de acoplamiento molecular (PatchDock, AutoDock, LibDock, MOE, Glide Module – Schrodinger) se puede confirmar la unión del metabolito de interés con la diana y finalmente recolectar información que nos permita comprobar nuestra hipótesis (Figura 5).

Figura 5
Pasos para realizar un estudio in silico



4.2.2 Metabolitos secundarios identificados

Se identificaron 79 metabolitos secundarios, que fueron probados sobre las dianas ACE2 (Enzima convertidora de angiotensina tipo 2), RdPr (ARN polimerasa dependiente de ARN), 3CLpro o Mpro (Proteasa principal o proteasa tipo 3-Quimotripsina), y RBD (Dominio de Unión de receptor de la

Proteína Spike). Según su acción sobre cada una se puede deducir el mecanismo de acción que tendría cada metabolito sobre el Sars-CoV 2:

ACE 2: Inhibición de entrada a la célula por bloqueo del receptor de superficie.

RdPr: Inhibición de la síntesis y replicación de ARN viral.

3CLpro: Inhibición de la formación del complejo Replicasa-Transcriptasa.

RBD: Inhibición de entrada a la célula por bloqueo del dominio de unión del virus.

Para presentar los metabolitos secundarios se realizó una recopilación de los datos en las tablas que contienen los resultados identificando la actividad sobre cada una de las dianas farmacológicas previamente mencionadas, estas tienen información sobre el fito componente, origen, clasificación, energía de unión (*binding energy*), el programa de acoplamiento utilizado, referencias bibliográficas y estructura molecular.

En la Tabla 1, se organizó los metabolitos secundarios con actividad sobre 3CLpro o Mpro, que se encarga de evitar la división de los complejos de poliproteínas PP1A y PP1ab, por ende, impide la formación del complejo replicasa-transcriptasa.

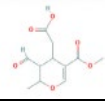
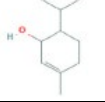
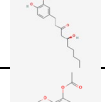
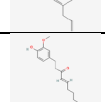
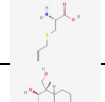
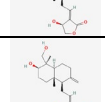
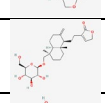
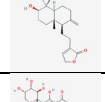
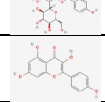
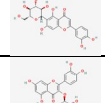
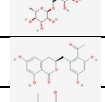
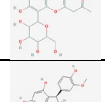
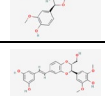
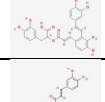
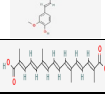


En la Tabla 2, se presentó los metabolitos secundarios con actividad sobre RdPr, que, al ser una polimerasa viral, desempeña el papel de la replicación del RNA en dirección negativa.

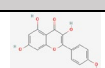
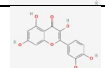
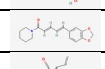
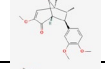
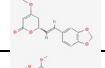
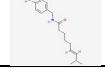
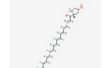
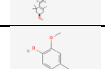
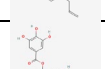
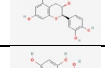


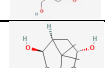
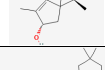
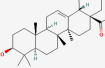
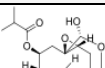
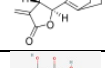
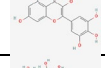

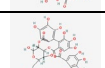
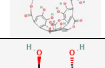
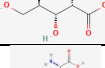
En la Tabla 3, se reunió metabolitos secundarios con actividad sobre ACE 2, el cual es el receptor celular al que se acopla la proteína Spike para infectar células.





















En la Tabla 4, se agrupó los metabolitos secundarios con actividad sobre RBD, el cual es el dominio de unión de la proteína Spike con la ACE 2.

En las tablas se encontró que las clasificaciones más comunes frente a la proteasa 3CLpro fueron flavonoides (19) y terpenos (14), frente a RdPr fueron flavonoides (4), para ACE 2 sólo se notificaron 3 metabolitos que según su clasificación fueron: Quinona, Enol y Antocianina y finalmente frente a RBD fueron flavonoides (4).

Tabla 1
Metabolitos secundarios con acción sobre la proteasa 3CLpro

Clasificación	Fito componente	Origen	BE (Kcal/mol)	Programa	Referencias	Molécula
Enoles	Enolato de Calcio	<i>Olea europea L.</i>	-7.0	PatchDock	18, 19, 20	
Terpeno	Monoterpeno	<i>Zingiber officinale</i>	-6.4	PatchDock, AutoDock		
Fenol	Gingerol		-7.1			
Fenol			-5.3			
Fenol	Shogaol		-7.4			
Compuesto azufrado	S-Alilcisteína	<i>Allium sativum</i>	-5.5			
Terpeno	Andrografólido	<i>Andrographis paniculata</i>		AutoDock, Glide Module - Schrodinger	22, 23	
Terpeno	Andrograpanina		-7.62			
Glucósido			-7.76			
Terpeno	14-Dioxiandrografólido		-7.67			
Flavoinoide	Isoschaftosido	<i>Passiflora</i>	-10.5		24	
Flavonoide	Kaempferol		-7.5			
Flavonoide	Isoorientina		-9.2			
Flavonoide	Rutina		-9.7			
Cumarina	Feralolido	<i>Aloe vera</i>	-7.9		26	
Glucósido	Aloeresina		-7.7			
Lignano	Gnetifolina F	<i>Gnetum cleistostachyum</i>	-8.5		28	
Stilbeno	Aifanol	<i>Aiphanes aculeata</i>	-7.3			
Fenol	Ácido salvinólico A	<i>Salvia officinalis</i>	-9.7		19	
Fenol	Curcumina	<i>Curcuma longa</i>	-9.2			
Terpeno	Crocetina		-8.9			

Clasificación	Fito componente	Origen	BE (Kcal/mol)	Programa	Referencias	Molécula
Flavonoide	Kaempferol	<i>Crocus officinalis</i>	-7.8	AutoDock, PatchDock		
Flavonoide	Quercetina		-8.3			
Alcalóide	Piperina	<i>Piper nigrum</i>	-8.2			
Lignano	Kadsurenina		-8.43			
Lactona	Metisticina		-8.20			
Alcaloide	Capsaicina	<i>Capsicum annum</i>	-8.0	AutoDock	19	
Terpeno	Capsantina		-8.0			
Alilbenceno	Eugenol	<i>Syzygium aromaticum</i>	-5.1			
Flavonoide	Catequin-5-O-Galato	<i>Acacia nicolitica</i>	-8.2			
Antraquinona	Hipericina	<i>Hypericum perforatum</i>	-8.8	AutoDock	38	
Antraquinona	Pseudohipericina		-8.5			
Terpeno	Sugetriol	<i>Cyperus rotundus</i>	-9.56	LibDock	42	
Terpeno	Ácido Oleanólico		-8.75			
Terpeno	Vernomigdina	<i>Vernonia amygdalina</i>	-7.9	AutoDock	43	
Flavonoide	Miricetina	<i>Occinum gratissimum</i>	-7.7			
Glucósidos	Ácido Chebulágico	<i>Punica granatum</i>	-	AutoDock	47	
Tanino	Punicalagina		-			
Ácido carboxílico	Ácido arábico	<i>Acacia senegal</i>	-5.2		49	
Aminoácido	L - Canavanina	<i>Strelitzia nicolai</i>	-5.2			
Flavonoide	Cinarósido	<i>Amphilophium paniculatum</i>	-9.54	MOE	54	
Flavonoide	Linarina		-8.54			
Flavonoide	Verbacosido		-8.33			

Clasificación	Fito componente	Origen	BE (Kcal/mol)	Programa	Referencias	Molécula
Chalcona	Isoliquirina Apiosido	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	-7.8	AutoDock	56, 57	
Flavonoide	Dihydroglasperina		-7.1			
Chalcona	Licochalcona D		-7.9			
Terpeno	Ácido Glicirrizico		-8.0			
Flavonoide	Glabridina		-7.3			
Terpeno	Whitanona	<i>Withania somnifera</i>	-7.0	AutoDock, Glide Module - Schrodinger	61, 62, 63	
Flavonoide	Quercetina		-7.44			
Flavonoide	Rutina		-10.16			
Ácido carboxílico	Ácido isoclorogénico B		-9.08			
Terpeno	Coagulina G		-9.17			
Flavonoide	Epigallocatequina	<i>Camella sinensis</i>	-7.3	AutoDock	20 64 65	
Alcaloide	Berbamina	<i>Berberis asiatica</i>	-9.7			
Flavonoide	Rutina		-8.4			
Alcalóide	Oxiacantina	<i>Mangifera indica</i>	-8.5			
Flavonoide	Catequina		-7.2			
Tanino	Ácido clorogénico		-7.2			
Flavonoide	Kaempferol		-7.8			
Xantona	Mangiferina	-8.4				
Terpeno	Calendulósido G	<i>Calendula officinalis</i>	-9.7	MOE - Gromacs	70	
Flavonoide	Miricetrina	<i>Phyllanthus amarus</i>	-9.6	AutoDock	71	
Flavonoide	Quercetina		-9.4			
Flavonoide	Kaempferol		-9.1			
Flavonoide	Rutina	<i>Moringa oleifera</i>	-8.9		72	





Clasificación	Fito componente	Origen	BE (Kcal/mol)	Programa	Referencias	Molécula
Flavonoide	Isohamnetina-3-O-Rutinosido		-8.9			
Flavonoide	Quercetina		-8.7			
Flavonoide	Apigenina		-8.7			
Flavonoide	Zantoxilflavona	<i>Zantoxylum piperitum</i>	-8.23	Glide Module - Schrodinger	23	

Tabla 2
Metabolitos secundarios con acción sobre RdPr








Metabolitos secundarios activos sobre RdPr						
Clasificación	Fitocomponente	Origen	BE	Programa	Referencia	Moléculas
Flavonoide	Kaempferol	<i>Cassia senna</i>	-7.0	PatchDock	18	
Terpeno	Monoterpeno	<i>Zingiber officinale</i>	-4.7	PatchDock, AutoDock	18	
Flavonoide	Andrografina	<i>Andrographis paniculata</i>	-8.12	AutoDock, Glide Module - Schrodinger	22, 23	
Glucósido	Isoverbacosido	<i>Lantana camara</i>	-11.378	Glide Module - Schrodinger	58	
Flavonoide	Luteolin-7,4'-O-diglucósido		-10.64			
Flavonoide	Luteolina	<i>Marrubium vulgare</i>	-9.8	AutoDock	67	
Antraquinona	Crisofanol	<i>Rumex dentatus</i>	-9.9			

Tabla 3
Metabolitos secundarios con acción sobre ACE2

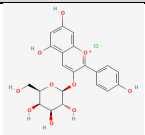
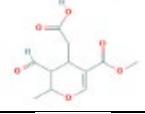

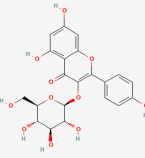
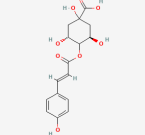
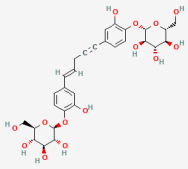
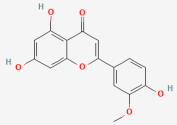
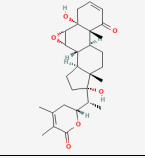
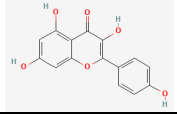
Metabolitos secundarios activos sobre ACE 2						
Clasificación	Fitocomponente	Origen	BE	Programa	Referencia	Moléculas
Antocianina	Pelagonidina-3-Galactósido	<i>Cassia senna</i>	-8.6	PatchDock	18	
Enoles	Enolato de calcio	<i>Olea europea l</i>	-5.8	PatchDock	18	
Quinona	Timoquinona	<i>Nigella sativa l.</i>	-5.2	PatchDock	18	

Tabla 4
Metabolitos secundarios con acción sobre RBD

Metabolitos secundarios activos sobre RBD						
Clasificación	Fitocomponente	Origen	BE	Programa	Referencia	Moléculas
Flavonoide	Astragalina	<i>Brassica Oleracea L. Var. Constata</i>	-8.8	AutoDock	45	
Cumarina	Ácido cumaril quínico		-8.9			
Glucósido	Hypoxosido	<i>Hypoxis hemerocallidea</i>	-6.9	AutoDock	49	
Flavonoide	Crisoeriol	<i>Aspalathus linearis</i>	-6.3			
Flavonoide	Whitanona	<i>Withania somnifera</i>	-7.0	AutoDock, Glide Module - Schrodinger	61, 62, 23	
Flavonoide	Kaempferol	<i>Centella asiatica</i>	-5.21	Glide Module - Schrodinger	23	

4.2.3 Plantas medicinales a las que pertenecen los metabolitos secundarios

a. *Cassia senna.*

Conocida como Sen de Alejandría, es una planta que tiene un tamaño aproximado de 90 centímetros con hojas compuestas y que florece en la parte terminal, distribuida en África y Asia, se evidenció que posee dos metabolitos que tienen interacción con RdPr y ACE2, los cuales son el Kaempferol y la Pelagonidina-3-Galactósido respectivamente, probados en el programa Patchdock (22).

Figura 6

Cassia senna



*De KnowYourWeeds.com (23).

b. *Olea europea l.*

El árbol del olivo mide aproximadamente 7 metros de alto, posee una corteza verde-grisácea, originaria de Asia pero actualmente mediterránea, cuyo fruto es conocido como aceituna y es rico en ácidos grasos monoinsaturados, posee el metabolito denominado Enolato de calcio que tiene afinidad por la Mpro o 3CLpro y con la ACE2, probado en Patchdock (22).

Figura 7

Olea europea l.



* De Paredes RG (24).

c. *Zingiber officinale*.

Conocida como Kion, es una planta herbácea cuya parte de interés es su rizoma, se cultiva en distintas partes del mundo y es utilizada para condimentar comidas y en medicina tradicional, esta planta posee actividad sobre RdPr, ACE2 y 3CLpro, los metabolitos activos responsables son el Monoterpeno sobre las 3 dianas anteriormente mencionadas, mientras que el Gingerol, Acetil Eugenol y Shogaol sobre 3CLpro, probados en Patchdock (Monoterpeno) y Autodock (Gingerol, Acetil Eugenol y Shogaol) (22; 25; 26).

Figura 8

Zingiber officinale



*De Bernat (27).

d. *Allium sativum*.

Conocido como Ajo, cultivada en varios países por su uso culinario y también medicinal, con un tamaño de hasta 30 centímetros de alto y cuyo bulbo es la parte de interés, posee el metabolito llamado S-Alilcisteína que tiene actividad sobre 3CLpro, probado en Patchdock (22).

Figura 9

Allium Sativum



*De Naturalista.mx (28).

e. ***Nigella sativa***.

Conocida como neguilla, es una planta que mide de 15 a 50 centímetros, posee una flor morada-azulina o blanca, cultivada principalmente en África del norte, Asia y Europa del este, tiene como metabolito a la Timoquinona que tiene actividad sobre la ACE2, probado en Patchdock (22).

Figura 10

Nigella sativa



*De Seedsandplants.co.za (29).

f. ***Andrographis paniculata***

Conocida como carmantina o chiretta verde es una planta proveniente de India, cuyo tamaño es de 30 a 110 centímetros, con flores de color rosa a blancas, con un fruto pequeño y extremadamente amargo (21). Los metabolitos andrografólido, andrograpanina, neoandrografólido, 14-dioxiandrografólido se unen a 3CLpro y la andrografina a RdPr, probados en Autodock y Glide Module – Schrodinger (30; 31).

Figura 11

Andrographis paniculata



*De Naturalista.org (32).

g. *Passiflora* (género).

Es un género que engloba distintas plantas, como la Maracuyá o el Tumbo, que se distribuyen en lugares con climas tropicales, estas poseen algunos metabolitos como Isoschaftósido, kaempferol, isoorientina y rutina que se unen a 3CLpro, probados en Autodock (33).

Figura 12

Passiflora Edulis



*De Wikipedia contributors (34).

h. *Aloe vera*.

También denominado Aloe Bardensis Miller y conocido como sábila o Aloe, es una planta de una altura de 50 a 70 cm con bordes espinosos dentados, que tiene flores que crecen desde el medio, con una forma capsuloide y colgantes, se utiliza hace aproximadamente 3000 años en medicina y es proveniente de África a pesar de que actualmente está ampliamente distribuida por el mundo (35), se evidenció que sus metabolitos Feralólido y Aloeresina poseen actividad sobre 3CLpro, probado en Autodock (36).

Figura 13

Aloe Vera



*De Wikipedia La enciclopedia libre (37).

i. *Gnetum cleistostachyum.*

Es una liana proveniente del sureste de Yunnan (38), posee el metabolito Gnetifolina F que tiene actividad sobre 3CLpro, probado en Autodock (39).

Figura 14

Gnetum cleistostachyum



*De NaturalistEc (40).

j. *Maackia amurensis.*

Es un árbol que mide de entre 9 a 15 metros con hojas alternativas y flores amarillas verdosas, conocida como Amur Maackia (41), posee Mackolina que tiene interacción con 3CLpro, probado en Autodock (39)

Figura 15

Maackia amurensis



*De Nursery Mangement (42).

k. *Aiphanes aculeata*.

Conocida normalmente como corocito o corozo rojo es proveniente de Sudamérica, es una palmera con una altura de 18 metros aproximadamente (43), posee Aifanol que interactúa con 3CLpro, probado en Autodock (39).

Figura 16

Aiphanes aculeata



*De Plantasyhongos.es (44).

l. *Salvia officinalis*.

La salvia es una planta de origen mediterráneo, con hojas verdes simples y flores azul violáceas (45), posee como metabolito activo contra 3CLpro, el ácido salvinólico, probado en Autodock (25).

Figura 17

Salvia officinalis



*De Wikipedia, La enciclopedia libre (46).

m. *Curcuma longa.*

Conocido como cúrcuma, es una planta proveniente de India y Malasia cuya parte de interés es el rizoma, se utiliza con fines culinarios y medicinales (32), esta posee el metabolito Curcumina, que presenta actividad sobre 3CLpro, probado en Autodock (25).

Figura 18

Curcuma longa (99)



*De TRAMIL (47).

n. *Crocus officinalis.*

Conocido normalmente como azafrán, es una planta de hasta 10 centímetros de alto, se utiliza como especia y con fines medicinales (48), posee los metabolitos crocetina, kaempferol y quercetina, que tienen afinidad con la 3CLpro, probado en Autodock y Patchdock (25; 26).

Figura 19

Crocus officinalis



*De World of Flowering Plants (49).

o. *Piper nigrum*.

Conocida como pimienta, es una liana que posee bayas de 4 a 8 milímetros de diámetro, originaria de la India es utilizada de forma culinaria, medicinal y cosmética (50), Posee piperina, kadsurenina, y metisticina, que presentan afinidad con la 3CLpro probado en Autodock y Patchdock (25; 26).

Figura 20

Piper nigrum



*De 123RF (51).

p. *Capsicum annuum*.

Conocido como Ají o pimiento, es una planta oriunda de Sudamérica que se expandió a todo el continente por sus usos culinarios principalmente, su tamaño es de 2 metros aproximadamente y su fruto, que es la parte de interés tiene un peso promedio de 10 gramos (52). Posee los metabolitos capsaicina y capsantina que tienen afinidad por 3CLpro, probados en Autodock (25).

Figura 21

Capsicum annuum



*De Un Mondo Ecosostenible (53).

q. *Syzygium aromaticum*.

Conocido como clavo, es un árbol de 10 a 20 metros de altura, sus yemas son de varían de color verde a rojo según su madurez, se utiliza con fines culinarios y medicinales (54), este posee el metabolito Eugenol que es afin a la 3CLpro, probado en Autodock (25).

Figura 22

Syzygium aromaticum (103)



*De Un mundo ecosostenible (55).

r. *Heracleum candicans*.

Es una planta cuya altura es de aproximadamente 170 centímetros, posee también hojas segmentadas y flores blancas (56), se utiliza en la medicina himalaya y posee los metabolitos Candibirin H y G que tienen afinidad por 3CLpro, probado en Autodock (57).

Figura 23

Heracleum candicans



*De Researchgate.net (58).

s. *Acacia nicolitica*.

Es una planta distribuida ampliamente por el mundo, que puede medir entre 15 a 20 metros de alto, tiene flores de color amarillo intenso y hojas bipinadas (59), posee catequin-5-O-Galato que tiene actividad sobre 3CLpro, probado en Autodoc.

Figura 24

Acacia nicolitica



*De ETSY (60).

t. *Hypericum perforatum*.

Su nombre común es Hierba de San Juan, sus usos son principalmente con fines medicinales, es originaria de Europa y posee flores amarillas (61) posee hipericina y pseudohipericina que tienen actividad sobre 3CLpro, probado en Autodock (57).

Figura 25

Hypericum perforatum



*De Wikipedia, The Free Encyclopedia (62).

u. *Cyperus rotundus*.

Conocida como juncia real, es una planta que crece en zonas cálidas con lagunas, su altura ronda los 10 a 40 cm, es de interés en la medicina ayurvédica (63), posee Sugetriol y Ácido oleanólico que poseen actividad sobre 3CLpro, analizado en LibDock (64).

Figura 26

Cyperus rotundus



*De Un mundo ecosostenible (65).

v. *Vernonia amygdalina*

Conocido como té africano, es una planta que crece en los lugares tropicales de África, mide entre 2 a 5 metros y tiene usos medicinales y culinarios, posee Vernonigdina que tiene actividad sobre 3CLpro, probado en AutoDock (66).

Figura 27

Vernonia amygdalina



*De Wikipedia, La enciclopedia libre (67).

w. ***Ocinum gratissimum.***

Se conoce como albahaca de limón y se utiliza normalmente con fines culinarios y medicinales en África del este, mide entre 50 a 300 cm (68), posee Miricetina que tiene actividad sobre 3CLpro, probado en AutoDock (66).

Figura 28

Ocinum gratissimum



*De TRAMIL (69).

x. ***Brassica oleracea l.var costata.***

Es una planta tradicional del norte de Portugal, tiene usos culinarios y por sus metabolitos secundarios también se utiliza medicinalmente, posee ácido cumaril quínico y astragalina que tienen actividad sobre RBD, probado en AutoDock (70).

Figura 29

Brassica oleracea l.var costata



*De Wikimedia.org. (71).

y. *Punica granatum.*

Es una planta conocida como granado, su altura es de hasta 5 metros, proviene originalmente de Irán pero se encuentra ampliamente distribuida en la actualidad (72), posee ácido chebulágico y Punicalagina, activo sobre 3CLpro, probado en AutoDock (73).

Figura 30

Punica granatum



*De Bartual Julián (74).

z. *Acacia senegal.*

Conocido como árbol de goma arábica, llega a medir hasta 20 metros, se distribuye principalmente en África, India y Brasil (75), posee ácido arábico que tiene actividad para 3CLpro, probado en AutoDock (76).

Figura 31

Acacia Senegal



*De West African Plants (77).

aa. *Strelitzia nicolai*.

Es una planta conocida como ave del paraíso que crece en lugares con un clima tropical o subtropical, el interés por esta planta es generalmente ornamental (78), posee L-Canavanina que tiene actividad sobre 3CLpro, probado en AutoDock (76).

Figura 32

Strelitzia Nicolai



*De Wikipedia, The Free Encyclopedia (79).

bb. *Hypoxis hemerocallidea*.

Conocida como patata africana, característica por sus flores amarillas con forma de estrella proveniente de Sudáfrica y que tiene principal interés por sus propiedades medicinales y uso ornamental (80), posee Hypoxosido que tiene actividad sobre RBD probado en AutoDock (76).

Figura 33

Hypoxis hemerocallidea



*De Sanbi.org (81).

cc. *Aspalathus linearis*

Es una planta que mide hasta 30 centímetros de alto cuyo nombre significa arbusto rojo, proveniente de Sudáfrica, suele utilizarse para hacer infusiones (82), posee Crisoeriol que tiene actividad sobre RBD probado en AutoDock (76).

Figura 34

Aspalathus linearis



*De Sanbi.org (83).

dd. *Amphilophium paniculatum*.

Es una planta ampliamente distribuida en México y los lugares tropicales de América, conocida como amarradiablo o pico de pato, posee flores color morado y es una liana (84), posee Cinarósido, Linarina y Verbacósido que tienen actividad sobre 3CLpro probado en el software de acoplamiento de Molecular Operating Environment (MOE) (85).

Figura 35

Amphilophium paniculatum



*De iNaturalist Ecuador (86).

ee. *Glycyrrhiza glabra.*

Conocido como regaliz, es una planta que llega a medir hasta 1 metro de alto y es muy utilizada de manera medicinal, culinaria y cosmética, posee flores moradas y sus rizomas son la parte de mayor interés (87), posee isoliquirina apiósido, dihidroglasperina, licochalcona D, ácido glizirrico y glabridina que tienen actividad sobre 3CLpro, probado en AutoDock (88; 89).

Figura 36

Glycyrrhiza glabra



*De Un mundo ecosostenible (90).

ff. *Lantana camara.*

Es la más conocida y distribuida de su género, originalmente viene de las zonas tropicales de América y África, tiene flores de colores variados como amarillas, violetas, rosas o blancas y posee interés debido a sus usos medicinales y ornamentales, posee isoverbacosido, luteolin-7,4'-o-diglucósido y ácido cumarólico que tienen actividad sobre RBD, probado en Glide Module - Schrodinger (91).

Figura 37

Lantana camara



*De Blog de noticias y flores frescas, Colvin Blog (92).

gg. *Withania somnifera*.

Conocida como ginseng de la india, es sumamente utilizada por sus propiedades medicinales: antimicrobiano, antiinflamatorio, cardioprotector y neuroprotector (93), mide alrededor de 2 metros y está distribuida en India, Arabia y las zonas tropicales de África (94), posee Quercetina-3-rutinósido-7-glucósido, Rutina, ácido isoclorogénico B y whitanona probados en AutoDock, y coagulina G probado en Glide Module - Schrodinger que tienen actividad sobre 3CLpro (95; 96; 31).

Figura 38

Whitania somnifera



*De Botanic Healthcare (97).

hh. *Camella sinensis*.

Es conocida como la planta del té y es originaria de China y el sudeste asiático, posee usos culinarios, cosméticos y medicinales (98), tiene epigalocatequina que presenta actividad sobre 3CLpro probado en AutoDock (26).

Figura 39

Camella Sinensis



*De Inecol.mx (99).

ii. *Berberis asiatica.*

Es una planta que alcanza hasta 4 metros de altura, su parte de interés principal es la raíz, cuyo uso es conocido en la medicina Ayurvédica, Siddha y Unami, posee berbamina, rutina y oxiacantina que tienen actividad sobre 3CLpro, probado en AutoDock (100).

Figura 40*Berberis asiatica*

*De Mannise, Raul (101).

jj. *Mangifera indica.*

Es una planta mundialmente conocida por su fruto llamado mango, que crece en lugares tropicales de Asia y también en otros como Brasil, se utiliza principalmente como alimento, pero también ha sido utilizado de forma medicinal en lugares como el sudeste asiático, posee catequina, ácido clorogénico, kaempferol y mangiferina que tienen actividad sobre 3CLpro, probado en AutoDock (102).

Figura 41*Mangifera indica*

*De Herbariovaa.org (103).

kk. *Marrobium vulgare.*

Es una planta proveniente de Europa, y el norte de Asia y África, se le conoce como yerba de sapo y es utilizada principalmente por sus propiedades medicinales (104), posee luteolina que tiene actividad sobre RdPr, probado en AutoDock (105).

Figura 42*Marrobium vulgare*

*De Wikipedia, The Free Encyclopedia (105).

ll. *Rumex dentatus.*

Conocida como acederilla dentada, es una planta cuyo nombre proviene de sus hojas características, mide hasta 80 centímetros y es proveniente del norte de África, se utiliza de forma medicinal (107), posee crisofanol que tiene actividad sobre RdPr, probado en AutoDock (105).

Figura 43*Rumex Dentatus*

*De Forestrypedia (106).

mm. *Calendula officinalis*.

Es una planta conocida como caléndula, mide hasta 50 centímetros, con flores amarillas y normalmente utilizada por sus propiedades medicinales, culinarias y ornamentales (109), posee calendulósido G, calendulaglicósido y osteosaponina con actividad sobre 3CLpro, probado en Molecular Operation Enviorement - Gromacs 2019 (110).

Figura 44*Calendula officinalis*

*De Wikipedia, The Free Encyclopedia (107).

nn. *Phyllanthus amarus*.

Es conocida como planta durmiente, cuyos principales usos son medicinales y conocidos en la medicina tradicional china, hindú y africana, posee miricetina, quercetina y kaempferol que tienen actividad sobre 3CLpro, probado en AutoDock (112).

Figura 45*Phyllanthus amarus*

*De indiamart.com (108).

oo. *Moringa oleífera*.

Conocida como moringa o palillo de tambor, es originaria de Asia y África, pero actualmente se encuentra en las regiones tropicales y subtropicales alrededor del mundo, actualmente es muy conocida por sus usos medicinales. Posee rutina, quercetina, isohamnetina-3-O-rutinósido y apigenina que tienen actividad 3CLpro, probado en AutoDock (114).

Figura 46

Moringa Oleífera



*De UALNEWS (109).

pp. *Centella asiatica*

Conocida como hierba del tigre, es una planta oriunda de la zona tropical de Asia y África, cuya altura es de hasta 20 centímetros de alto, conocida por sus propiedades utilizadas en la medicina tradicional hindú (116), posee kaempferol que tiene actividad sobre RBD, probado en Glide Module – Schrodinger (31).

Figura 47

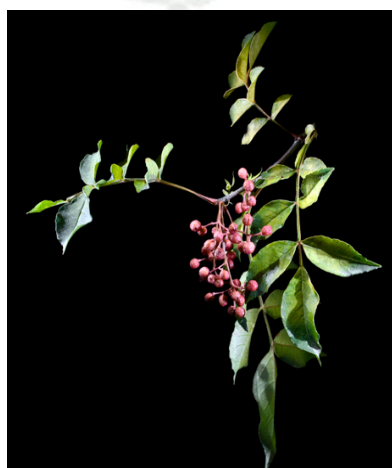
Centella asiatica



*De Wikipedia, The Free Encyclopedia (110).

qq. *Zantoxylum piperitum*

Conocida como pimienta de Sichuan, es una planta pequeña que presenta pequeñas bayas de color rosa-rojizo, es utilizada en Asia de forma culinaria, sin embargo, también es utilizada por sus propiedades medicinales (17). Posee zantoxilflavona que tiene actividad sobre 3CLpro, probado en Glide Module – Schrodinger (31).

Figura 48*Zantoxylum piperitum*

*De Wikipedia La Enciclopedia libre (111).

4.3. Estudios In Vitro

En esta revisión se identificaron los métodos de Citometría de flujo, QRT-PCR, ensayo de reducción de placa y ELISA.

Citometría de flujo

La citometría de flujo es una tecnología en constante crecimiento y desarrollo que posibilita la evaluación de numerosas propiedades de una gran cantidad de células en un corto período de tiempo. Se describe como una tecnología analítica que permite la medición simultánea de diversas características en muestras biológicas. Puede utilizarse para contar células, separarlas o llevar a cabo análisis de marcadores, ya sean superficiales o intracelulares. Desde sus inicios, cuando se utilizaba principalmente en inmunología para el estudio de poblaciones celulares, la citometría se ha convertido en una técnica cuantitativa apreciada, de baja complejidad, rentable y fácil de mantener en el laboratorio debido a los avances en la química de los reactivos y la modernización de los instrumentos. Hoy en día, se ha transformado en un método innovador de

análisis que proporciona una aproximación altamente sensible, específica y rápida para una variedad de aplicaciones en investigaciones básicas, microbiología clínica y, más recientemente, en biotecnología.

El principio fundamental de la citometría de flujo implica que las células suspendidas en un fluido se desplazan individualmente frente a una fuente de luz intensa, generalmente un láser, y se registran y almacenan los datos relacionados con la luz reflejada y, en la mayoría de los casos, la fluorescencia. El posterior análisis de las poblaciones y subpoblaciones se lleva a cabo mediante software especializado, lo que posibilita la obtención de información valiosa tanto para investigadores como para profesionales clínicos (119).

qRT – PCR (PCR de Transcriptasa reversa)

La PCR en tiempo real cuantitativa (qRT-PCR) es una técnica molecular utilizada para detectar y cuantificar el ARN. Implica la transcripción del ARN en ADN complementario (cADN), que luego se utiliza como plantilla para la reacción de PCR cuantitativa o PCR en tiempo real (qPCR). En la qPCR, la cantidad de producto de amplificación se mide en cada ciclo de PCR utilizando fluorescencia. La qRT-PCR se utiliza en diversas aplicaciones, incluyendo el análisis de la expresión génica, la validación de la interferencia de ARN, la validación de microarrays (una herramienta que permite la detección de expresión de miles de genes a la misma vez), la detección de patógenos, pruebas genéticas e investigaciones sobre enfermedades (120).

Ensayo de reducción de placa

Un ensayo de reducción de placas es una técnica de laboratorio utilizada para medir la eficacia de agentes antivirales contra un virus. El método implica infectar una monocapa de células con una cantidad conocida de virus y luego añadir una serie de diluciones del agente antiviral a las células. Tras un período de incubación, las células se cubren con un medio semisólido, como agar, y se dejan crecer durante varios días. El virus formará placas, es decir, áreas de células muertas o destruidas, en la monocapa. Se cuenta el número de placas y se determina la concentración del agente antiviral que reduce el número de placas en un 50% (121).

ELISA (Enzimoimmunoanálisis de adsorción)

Es una técnica de ensayo basada en placas diseñada para detectar y cuantificar sustancias solubles como péptidos, proteínas, anticuerpos y hormonas. Se utiliza para detectar pequeñas cantidades de anticuerpos, antígenos, péptidos, proteínas, glicoproteínas y virus en muestras biológicas.

La técnica ELISA implica los siguientes pasos:

1. El antígeno se inmoviliza en una superficie sólida (microplaca) y luego se combina con un anticuerpo que está vinculado a una enzima marcadora.
2. Después de lavar, se agrega un anticuerpo marcado con enzima y forma un "complejo en sándwich" de anticuerpo-antígeno-anticuerpo en fase sólida.
3. Se elimina el anticuerpo no unido y se agrega un sustrato enzimático. La cantidad de producto generado es proporcional a la cantidad de antígeno en la muestra (122).

Existen 4 tipos de ensayos ELISA:

1. ELISA directo: Una proteína objetivo (o un anticuerpo objetivo) se fija en la superficie de los pocillos de una microplaca y se incuba con un anticuerpo marcado con enzima específico para la proteína objetivo (o un antígeno específico para el anticuerpo objetivo). Después de realizar el lavado, se mide la actividad de la enzima unida a los pocillos de la microplaca
2. ELISA indirecto: Una proteína objetivo se adhiere a la superficie de los pocillos de una microplaca y se incuba con un anticuerpo dirigido a la proteína objetivo (el anticuerpo primario), seguido de un anticuerpo secundario contra el anticuerpo primario. Tras el lavado, se mide la actividad de la enzima unida a los pocillos de la microplaca. Aunque el ELISA indirecto requiere más pasos que el ELISA directo, existen anticuerpos secundarios marcados comercialmente, lo que elimina la necesidad de marcar el anticuerpo primario.
3. ELISA Sandwich: Se fija un anticuerpo dirigido a una proteína objetivo en la superficie de los pocillos de una microplaca y se incuba primero con la proteína objetivo y luego con otro anticuerpo específico para la proteína objetivo, el cual está marcado con una enzima. Después de lavar, se mide la actividad de la enzima unida a los pocillos de la microplaca. El anticuerpo

fijado y el anticuerpo marcado con enzima deben reconocer diferentes epítomos de la proteína objetivo.

4. ELISA competitivo: Un anticuerpo específico para una proteína objetivo se adhiere a la superficie de los pocillos de una microplaca y se incuba con muestras que contienen la proteína objetivo, así como una cantidad conocida de proteína objetivo-marcada con enzima. Después de la reacción, se mide la actividad de la enzima unida a los pocillos de la microplaca. Cuando el nivel de antígeno en la muestra es alto, el nivel de antígeno marcado con enzima unido al anticuerpo es menor y el color es más claro. Por otro lado, cuando es bajo, el nivel de antígeno marcado con enzima unido al anticuerpo es mayor y el color es más oscuro (122).

Prueba de Mossman (MTT)

Esta prueba consiste en utilizar una sal de tetrazolio, bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolio para tener una prueba colorimétrica cuantitativa, esta se utiliza para determinar la supervivencia y la proliferación celular en mamíferos. Puede detectar células vivas y la señal generada depende del grado de activación de las células. Por lo tanto, este método puede utilizarse para medir la citotoxicidad (91).

Concentración citotóxica 50 (CC50) e inhibitoria 50 (CI50)

Tanto el CC50 como el IC50 son indicadores de la cantidad de un compuesto necesaria para generar un efecto específico en las células.

CC50. La concentración citotóxica al 50% (CC50) es la cantidad de un compuesto requerida para reducir la viabilidad celular en un 50%. Esto se determina mediante una serie de concentraciones en aumento del compuesto para determinar cuál concentración provoca la muerte del 50% de las células, por lo que se emplea para la evaluación de la toxicidad de un compuesto.

IC50. La concentración inhibitoria al 50% (IC50) es la cantidad de un compuesto necesaria para inhibir una función biológica o bioquímica específica en un 50%. En el campo de la virología, el IC50 se usa comúnmente para medir la eficacia de los agentes antivirales en la inhibición de la replicación viral. El IC50 se utiliza para valorar la potencia del compuesto (123).

Índice de selectividad

El índice de selectividad se puede definir como la proporción entre la concentración tóxica de una muestra y su concentración bioactiva efectiva. El fármaco ideal debería tener una concentración tóxica relativamente alta, pero con una concentración activa muy baja. La evaluación del valor de este índice en cualquier investigación sobre fármacos a base de hierbas y/o compuestos aislados es fundamental para determinar si se pueden continuar los trabajos adicionales. Para calcular esta, se debe seguir la fórmula: $IS = CC50/IC50$, donde CC50 es la concentración citotóxica 50 e IC50 es la concentración inhibitoria 50. Se recomienda que este valor sea ≥ 10 para ser considerada una muestra bioactiva selectiva, sin embargo, si el valor está entre 1 y 10, se puede reevaluar utilizando otros biosistemas. Un valor menor a 1 sugiere que la muestra es probablemente tóxica y que no debería utilizarse (124).

En estos estudios se utilizó de forma mayoritaria células VERO-E6 (Para 6 ensayos) para observar el efecto antiviral y en uno de ellos se observó la inhibición de unión de la RBD con ECA2.

4.3.1 *Whitania somnifera* (WS), *Centella asiatica* (CA) Y *Andrographis Panniculata*(AP)

En estos ensayos se utilizaron las partes aéreas para elaborar extractos, se dividieron en 7 concentraciones: 5.5, 2.74, 1.37, 0.68, 0.34, 0.17 y 0.08 μg . Para la elaboración de la muestra control se optó por Remdesivir en concentraciones de 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03 y 0.01 μM .

Se utilizaron células *VERO-E6*, para comprobar la inhibición de los genes E y N se recolectó un sobrenadante mediante qRT-PCR, se compararon los valores de ciclos umbral entre los de muestra y el control. Su CI50 fue determinada por AAT Bioquest IC50 Calculator.

Para evaluar la citotoxicidad se midió la viabilidad celular por citometría de flujo usando Sytox (Un tinte de ácido nucleico impermeable a las células) de las células comparado con Remdesivir (31).

En la Tabla 6 podemos visualizar los resultados que se consiguió después de procesar los datos, podemos notar que el único extracto que logró tener consistencia para tener una CI50 frente a los genes E y N fue la *Andrographis panniculata*, sin embargo, además de esta, tanto la *Whitania somnifera* y

Centella asiática presentaron inhibición de estos genes a las 24 y 48 horas. La viabilidad celular de las plantas *Andrographis paniculata* y *Centella asiática* demostró ser mejor que la de la *Whitania somnifera* en las primeras 24 horas, pasadas las 48 horas, *Whitania somnifera* y *Andrographis paniculata* tienen una viabilidad celular menor a 90%, mientras que *Centella asiática* posee una de 94.48%.

Tabla 5
Comparativa entre Ws, Ap y Ca con Remdesivir (Control) para evaluar tanto el CI50 como la inhibición de los genes E y N del Sars-CoV 2 y la viabilidad celular

Estudios In Vitro – Referencia 23								
Muestras	Concentración CI50		Inhibición (%)				Viabilidad Celular (%)	
	Gen E	Gen N	Gen E		Gen N		24 h.	48 h.
Remdesivir (Control)	0.15 μ M	0.11 μ M	24 h.	48 h.	24 h.	48 h.	24 h.	48 h.
			82.28	99.80	80.35	99.89	99.23	94.37
<i>Whitania somnifera</i>	No consistente		45.93	95.60	45.47	91.50	77.05	88.11
<i>Andrographis paniculata</i>	1.18 μ g	1.16 μ g	73.54	99.90	71.95	99.80	103.31	83.53
<i>Centella asiatica</i>	No consistente		74.75	92.07	74.50	84.64	106.59	94.48

4.3.2 *Nigella sativa*

Se probaron dos metabolitos de la planta, que fueron la hidrotimoquinona (HTQ) y ditimoquinona (DTQ), para hacer los ensayos se sintetizó ambos compuestos a partir de timoquinona

La concentración citotóxica 50 (CC50) se determinó utilizando el método del bromuro de 3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT). Para esto se cultivaron 96 placas y se incubaron por 24 horas a 37°C con 5% de CO₂. Posteriormente se lavó con buffer fosfato salino 3 veces y se añadió la solución MTT y se incubaron por 4 horas más a 37°C. Se formaron cristales de formazan y se disolvieron con isopropanol acidificado. Para hacer la lectura de estas placas en un lector multiplacas se midió a 540 nm.

La concentración inhibitoria 50 se determinó utilizando un cultivo de 96 placas que fueron incubadas por una noche a 37°C con 5% de CO₂, se lavaron una vez con buffer fosfato salino una vez y se utilizó cristal violeta para la tinción celular, luego se lavaron con metanol absoluto. Se midió la densidad óptica a 570 nm con Anthos Zenyth 200rt plate reader.

Se determinó la concentración inhibitoria 50 (IC50) y la concentración citotóxica 50 (CC50), las cuales fueron: HTQ ($CC50/CI50 = 31.74/23.15$) y DTQ ($CI50/CC50 = 147.3 \text{ ng/ml}/275.2 \text{ ng/ml}$) en células VERO-E6 como puede verse en la Tabla 6.

Se concluyó que la HTQ posee actividades antivirales que podrían ser evaluadas en otro tipo de ensayos de acuerdo con su índice de selectividad especificado en la Tabla 6, sin embargo, la segunda posee un índice de selectividad bajo por lo que fue descartada para una siguiente fase de estudios (125).

4.3.3 *Punica granatum*

En este ensayo se utilizó punicalagina (PCG) y el ácido chebulágico (ACH), dos metabolitos secundarios que posee esta planta. Para la determinación de IC 50 y CC 50 se prepararon 12 placas de cultivo celular, se determinó el CC50 con el procedimiento de fabricante de Cell Titer Glo luminiscent cell viability assay y para la IC 50 se determinó tratando las placas con compuestos y dejándose reposar por una hora, luego se inocularon con SARS-CoV 2, posteriormente, se dejaron incubar por 48 horas a 37°C con 5% de CO2 y se colorearon con cristal violeta para evaluar con el ensayo de reducción de placa. Se determinó ambos valores a partir de los porcentajes de células cuya viabilidad fue inhibida por los compuestos a diferentes concentraciones.

Se comprobó que Du R, Cooper L, et al (73) inhibieron la proliferación de SARS-CoV 2, en placas con células VERO-E6 de manera dosis-dependiente, sus resultados fueron: PCG ($CI50/CC50 = 7.20 \mu\text{M} \geq 100 \mu\text{M}$) y ACH ($CI50/CC50 = 9.72 \mu\text{M} \geq 100 \mu\text{M}$) como se puede ver en la Tabla 6 . De acuerdo con su índice de selectividad, ambos metabolitos son altamente selectivos por lo que podrían pasar a una siguiente fase de estudio.

4.3.4 *Lantana camara*

Para determinar la actividad de esta planta se preparó un extracto de las flores y hojas de las distintas variedades de Lantana Camara (Spreading Sunset, Chelsea Gem, Nivea y Drap d'or).

Para determinar la CC50 se utilizó la prueba de Mossman (MTT), los cultivos celulares (VERO-E6) se prepararon en 96 placas, incubados por 24 horas a 37°C con 5% de CO2 y después fueron tratados con los extractos a diferentes

concentraciones, para reposar por otras 24 horas. Las monocapas se lavaron con buffer fosfato salino tres veces. A las placas se les añadió MTT y se incubaron por 4 horas a 37°C.

Los cristales de Formazan se lavaron con isopropanol acidificado y finalmente para leer los resultados se utilizó un lector multiplaca a 540 nm.

Se preparó 6 placas con cultivos celulares por 24 horas a 37°C, posteriormente se colocaron los extractos por una hora a 37°C. Se aplicó cristal violeta como colorante. El IC50 fue determinado por ensayo de reducción de placa.

Se tuvo como resultados: Spreading Sunset (CI50/CC50 = 36 µg/ml/4.188 µg/ml), Chelsea Gem (CC50/CI50 = 45 µg/ml/3.67 µg/ml), Nivea (CC50/CI50 = 32 µg/ml/6.82 µg/ml) y Drap d'or (CC50/ CI50 = 39 µg/ml/5.02 µg/ml). Como se puede ver en la Tabla 6, los índices de selectividad de las variantes Spreading Sunset, Nivea y Drap d'or se encuentran entre los rangos de aceptables, que podrían pasar a una siguiente fase de estudios con resultados probablemente prometedores, sin embargo, la variedad Chelsea gem, posee un índice mayor a 10 (12.3), lo que indicaría que es altamente selectiva y debería ser considerada para futuros ensayos clínicos (91).

4.3.5 *Sambucus nigra*

En este ensayo se hizo un extracto de la planta elaborado de forma separada entre flores y frutos recolectados de forma silvestre y posteriormente identificados, se determinó el contenido de rutina.

Se comprobó la inhibición de la unión entre SARS-Cov 2 y ACE 2, para esto se utilizó el kit de inhibición Spike-ACE2 de Ray Biotech siguiendo el protocolo del fabricante.

Los extractos se prepararon en etanol al 80% y se incubaron a 40°C por 24, una vez el etanol se evaporó, se completó el mismo volumen con buffer fosfato salino.

Esta solución se añadió a placas ELISA que contenían SARS-CoV 2-Spike RBD recombinante y se incubaron durante la noche a 4°C con agitación. La unión se determinó en base al anticuerpo Anti-ACE2 en una reacción con 3,3',5,5' tetrametil bencidina. La absorbancia fue medida a 450 nm con el lector de microplacas Infinite 200 PRO.

La CI50 del extracto del fruto fue de 1.66mg/ml y de la flor 0.53mg/ml. No se determinó la CC50, puesto a que no se trabajó con ningún cultivo celular (126).

Tabla 6

Lista de plantas con los valores de IC50, CC50 e índice de selectividad.

Estudios in vitro					
Planta	Modelo	Concentración inhibitoria 50 (CI50)	Concentración citotóxica 50 (CC50)	Índice de selectividad	Referencias
<i>Nigella sativa</i>		Hidrotimoquinona 23.15 ng/ml	Hidrotimoquinona 31.74 ng/ml	1.4	77
<i>Punica granatum</i>	Efecto antiviral	Ácido Chebulágico 9.72 µM Punicalaganina 7.20 µM	Ácido Chebulágico/ Punicalaganina ≥ 100 µM	Ácido Chebulágico 10.3 Punicalaganina 13.9	47
<i>Lantana camara</i>	en células VERO-E6	Spreading Sunset 4.19 µg/mL Chelsea Gem 3.67 µg/mL Nivea 6.82 µg/mL Drap d'or 5.02 µg/mL	Spreading Sunset 36 µg/mL Chelsea Gem 45 µg/mL Nivea 32 µg/mL Drap d'or 39 µg/mL	Spreading Sunset 8.6 Chelsea Gem 12.3 Nivea 4.7 Drap d'or 7.8	58
<i>Sambucus nigra L</i>	Inhibición de unión de RBD con ECA2	Fruto 1.66 mg/ml Flor 0.53 mg/ml	No determinado	No determinado	78

5. PERSPECTIVAS FUTURAS

5.1 Metabolitos secundarios con acción antiviral probada *in silico*

Al analizar la información tabulada se comprueba que la mayor cantidad de metabolitos secundarios derivados de las plantas medicinales son del grupo de flavonoides y terpenos. Además, la diana farmacológica más común en la que se unen es 3CLpro, por lo que podemos inferir de que la mayoría de los metabolitos interfiere en la replicación y transcripción intracelular lo que quiere decir que posiblemente evita que se creen nuevas copias del virus una vez las células ya se encuentran infectadas, evitando de esta forma que se propaguen otras que se encuentren sanas y evitando un posible contagio a otros individuos.

Los componentes clasificados como flavonoides más notificados en la bibliografía fueron Kaempferol, Rutina y Quercetina, presentes en una gran variedad de plantas y sus frutos, en esta revisión se encontraron en las plantas de la familia Passiflora, que dan frutos como el maracuyá y el tumbo, el azafrán, el mango, moringa, ginseng indio, entre otras. Dentro del grupo de terpenos tenemos distintos nombres en distintas plantas, a diferencia de los flavonoides, estos resultados fueron heterogéneos. Tanto en los flavonoides como terpenos hay metabolitos secundarios que se unen a dos dianas farmacológicas principalmente: 3CLpro y RdPr, salvo el Monoterpeno proveniente del kion que se puede unir a ambas, la unión en estas dianas nos indica que probablemente en su mayoría inhiben la replicación viral intracelular del SARS-CoV 2, pero también tenemos otros casos de metabolitos como por ejemplo el Kaempferol y Whitanona que se encuentran en plantas como el ginseng indio, mango y plantas de la familia de las passifloras que se unen a 3CLpro y RBD, lo que nos indica, que aparte de inhibir la replicación viral, también podrían impedir que el virus pueda ingresar a la célula acoplándose al lugar que el virus utiliza para adherirse e infectarla, a su vez el Enolato de calcio proveniente de el olivo también podría interferir con la replicación y bloquear el lugar de ingreso del SARS-CoV 2 uniéndose a la entrada de la célula que utiliza el virus para ingresar.

Una visión interesante también engloba a los metabolitos secundarios más accesibles en el país, puesto a que las plantas de las que provienen se encuentran disponibles, estas son: como el ajo (S-Alilcisteína), kion (Monoterpeno, Gingerol, Acetileugenol y Shogaol), la familia de las plantas

Passiflora como el tumbo y maracuyá (Rutina y Kaempferol), sábila (Feralólido y Aloeresina), salvia (Ácido salvinólico), pimienta negra (Piperina, Kadsurenina y Metisticina) y mango (Kaempferol, Catequina, Ácido clorogénico, Mangiferina). Actualmente se vuelve una opción viable poder realizar estudios *in vitro* de estas plantas o de sus metabolitos secundarios, para poder comprobar su efecto antiviral *in vitro* y determinar si son probablemente efectivas contra la infección por SARS-CoV 2.

5.2 Plantas medicinales con acción antiviral probada *in vitro*

La planta medicinal cuyo extracto demostró acción antiviral y que por su índice de selectividad (12.3) es la más prometedora para hacer estudios *in vivo* es la *Lantana camara var. Chelsea Gem*, este valor indica que la concentración que se necesita de esta para matar al 50% de células es mucho menor al necesario para inhibir al 50% de la replicación del virus por lo que se podría considerar altamente selectiva. Actualmente esta variedad se encuentra disponible en nuestro país y también sería interesante volver a realizar ensayos para contrastar los resultados del estudio de Reham S. Darwish (2022) debido a la variabilidad de su composición habiendo crecido en Perú (91).

Encontramos también un estudio realizado en la planta *Sambucus nigra* cuyo extracto tiene un valor de CI50 bajo, pero carece de estudios de CC50. Al haber una planta de la misma familia en nuestro país que sería *Sambucus peruviana* se podría realizar de nuevo un estudio siguiendo la misma metodología especificada por Boroduske A (2021) para determinar si también posee efecto antiviral que pueda ser demostrado *in vitro* y, además, podríamos añadir un estudio de CC50 y así tener un valor de IS que nos permita conocer qué tan viable podría ser para futuros estudios *in vivo* (126).

Se hizo un ensayo sobre dos metabolitos secundarios de la planta *Punica granatum*, que fueron ácido chebulágico y punicagalanina, cuyos índices de selectividad fueron de 10.3 y 13.9 respectivamente, que nos indica que también tendrían una alta selectividad, lo cual orienta a un posible resultado satisfactorio en estudios *in vivo*, cabe resaltar que esta planta está disponible en nuestro país y se conoce como granada, se podría también ejecutar estudios *in vitro* de los extractos siguiendo metodologías como las de Reham S. y Darwish (2022) (73; 91).

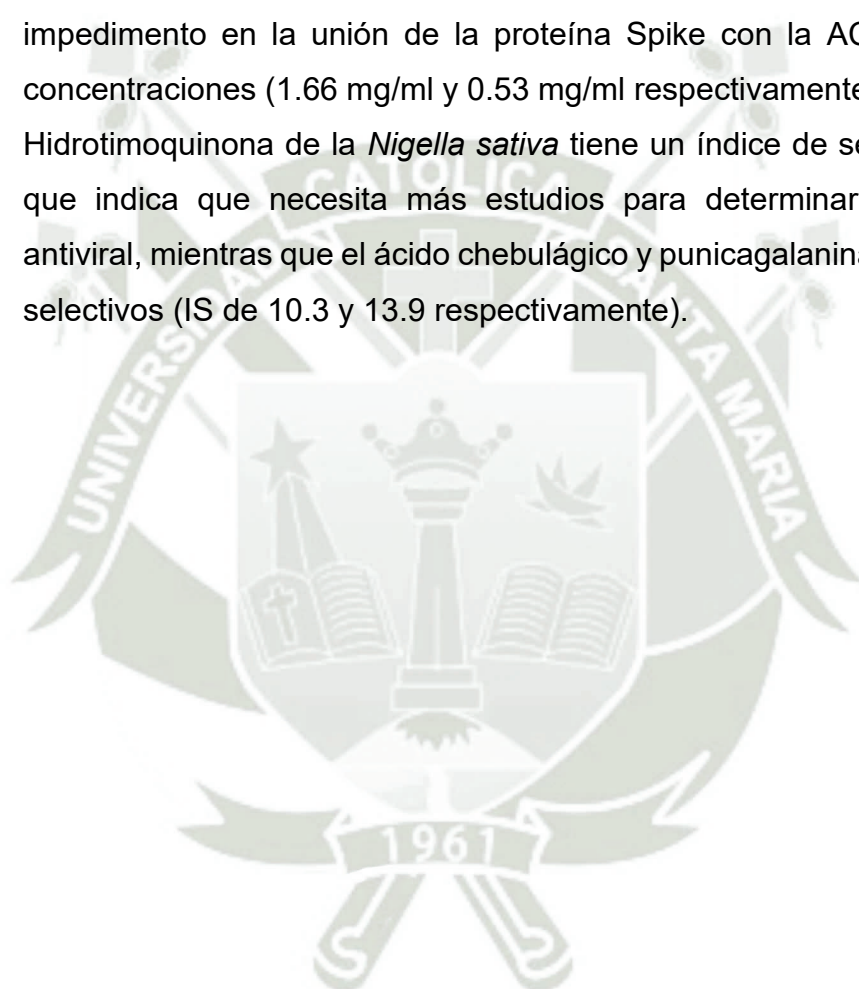
6. CONCLUSIONES

Primera. Los metabolitos secundarios probados *in silico* más notificados son Kaempferol, Rutina y Quercetina, que se encuentran en una gran variedad de plantas, estos mostraron afinidad sobre 3CLpro, por lo que probablemente afecten el ciclo de reproducción viral del SARS-CoV 2. Los metabolitos secundarios de plantas medicinales probados *in vitro* con un posible efecto antiviral fueron hidrotimoquinona proveniente de la *Nigella sativa*, punicagalanina y ácido chebulágico proveniente de la *Punica granatum*, mientras que los extractos de las plantas *Lantana camara*, *Whitania somnifera*, *Andrographis paniculata*, *Centella asiática* y *Sambucus nigra* también demostraron tener un probable efecto antiviral mostrado en células VERO E-6, salvo el último que fue probado en un kit de inhibición Spike-ACE2.

Segunda. Los metabolitos secundarios encontrados en estudios *in silico* tienen 4 mecanismos de acción, estos por la diferencia de diana farmacológica a la que se acoplan, pueden impedir la entrada a las células sea bloqueando el dominio de la proteína Spike del SARS-CoV 2 o bloqueando el receptor ACE 2 de las células que es el lugar por el que el virus ingresa, también tenemos otros dos receptores que están relacionados con la reproducción viral, en uno de estos se encargaría de evitar la formación del complejo Replicasa-Transcriptasa acoplándose a una proteasa, mientras el otro se acopla a una polimerasa que replica la información genética del virus. Los metabolitos secundarios y extractos de plantas en su mayoría tuvieron un efecto inhibitorio en el crecimiento del virus, mientras que en casos concretos como el extracto de *Sambucus nigra* se identificó que en el extracto impedía la unión entre la proteína Spike y el receptor celular ACE 2, y los de *Andrographis paniculata*, *Whitania somnifera*, y *Centella asiática* inhiben los genes E y N del SARS-CoV 2.

Tercera. Los metabolitos probados *in silico* actúan sobre las dianas farmacológicas 3CLpro, RdPr, RBD y ACE 2, según cada una podríamos inferir cuál sería el mecanismo de acción antiviral sobre el SARS-CoV 2.

Cuarta. El extracto de las plantas *Andrographis paniculata*, *Whitania somnifera*, y *Centella asiática* tienen la capacidad para inhibir los genes E y N del SARS-CoV 2, a su vez, los de la planta *Lantana camara*, en sus variedades Spreading Sunset, Chelsea Gem, Nivea y Drap d'or también tienen una posible actividad antiviral sobre este, y que la variedad Chelsea Gem debido a su alto IS (12.3) es la más selectiva entre ellas. También tenemos el extracto de los frutos y flor de *Sambucus nigra* que evidenciaron un impedimento en la unión de la proteína Spike con la ACE 2 con bajas concentraciones (1.66 mg/ml y 0.53 mg/ml respectivamente). El metabolito Hidrotimoquinona de la *Nigella sativa* tiene un índice de selectividad (1.4) que indica que necesita más estudios para determinar su efectividad antiviral, mientras que el ácido chebulágico y punicagalanina son altamente selectivos (IS de 10.3 y 13.9 respectivamente).



7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **World Health Organization.** Coronavirus disease (COVID-19) Who.int. [En línea] 2023, Marzo 28. [citado el 21 de diciembre de 2021]. <https://www.who.int/en/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19>.
2. **Moran, M.** Salud. Desarrollo Sostenible. [En línea] 2015 [citado el 21 de diciembre de 2021]. <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/health/>.
3. **Alshrari AS, Hudu SA, Imran M, Asdaq SMB, Ali AM, Rabbani SI.** Innovations and development of Covid-19 vaccines: A patent review. *J Infect Public Health.* [En línea] 2021; 15(1):123–31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2021.10.021>.
4. **Chan JF-W, To KK-W, Tse H, Jin D-Y, Yuen K-Y.** Interspecies transmission, and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds. *Trends Microbiol.* [En línea] 2013; 21(10):544–55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2013.05.005>.
5. **BC Centre for Disease Control.** COVID-19 Variants. Viruses naturally change over time and these changes can lead to new versions or variants. [En línea] 2023, Setiembre 22, [citado el 22 de diciembre de 2021]. <http://www.bccdc.ca/health-info/diseases-conditions/covid-19/about-covid-19/variants>.
6. **Chan KW, Wong VT, Tang SCW.** COVID-19: An update on the epidemiological, clinical, preventive and therapeutic evidence and guidelines of integrative Chinese-western medicine for the management of 2019 novel Coronavirus disease. *Am J Chin Med.* [En línea] 2020; 48(3): 737-62. <http://dx.doi.org/10.1142/S0192415X20500378>.
7. **Demeke CA, Woldeyohanins AE, Kifle ZD.** Herbal medicine use for the management of COVID-19: A review article. *Metabol Open.* [En línea] 2021 [citado el 23 de diciembre de 2021];12(100141):100141. <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2589936821000657?token=7F8C6E4E7777DE33EE59B9C067D7A8A245CAA2F1705057BCD3459D5B4BCB05F>

808F14D6AF953757CF507DE2AF9E28C2C&originRegion=eu-west-1&originCreation=20211223091245.

8. **Ghasemiyeh P, Mohammadi-Samani S, Firouzabadi N, Dehshahri A, Vazin A.** A focused review on technologies, mechanisms, safety, and efficacy of available COVID-19 vaccines. *Int Immunopharmacol.* [En línea] <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108162>.
9. **Lam S, Lombardi A, Ouanounou A.** COVID-19: A review of the proposed pharmacological treatments. *Eur J Pharmacol.* [En línea] 2020;886(173451):173451. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173451>.
10. **Castañeda-Marín E, Gonzalez-Gonzalez A, Grau-Bocanegra R, Caballero-Alvarado J.** Uso de ivermectina en pacientes con la COVID-19: Una revisión narrativa. *Rev Cuerpo Med HNAAA.* [En línea] 2021;13(4):440–5. <http://dx.doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2020.134.780>.
11. **Khabour OF, Hassanein SFM.** Use of vitamin/zinc supplements, medicinal plants, and immune boosting drinks during COVID-19 pandemic: A pilot study from Benha city, Egypt. *Heliyon.* [En línea] 2021;7(3):e06538. <http://dx.doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06538>.
12. **Ghasemiyeh P, Mohammadi-Samani S.** COVID-19 outbreak: Challenges in pharmacotherapy based on pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of drug therapy in patients with moderate to severe infection. *Heart Lung.* [En línea] 2020; 49(6):763–73.
13. **Stroeveer SJ, Ostapenko D, Scatena R, Pusztai D, Coritt L, Frimpong AA, et al.** Medication use among patients with COVID-19 in a large, national dataset: Cerner Real-world data™. *Clin Ther* [Internet]. [En línea] 2021;43(6):e173–96. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149291821001594>.
14. **BC Centre for Disease Control.** Vaccines available in B.c Bccdc.ca. [En línea] 2023, Junio 30; [citado el 22 de diciembre de 2021]. <http://www.bccdc.ca/health-info/diseases-conditions/covid-19/covid-19-vaccine/vaccines-for-covid-19>.

15. **Islam SS, Midya S, Sinha S, Saadi SMAI.** Natural medicinal plant products as an immune-boosters: A possible role to lessen the impact of Covid-19. *Case Studies in Chemical and Environmental Engineering*. [En línea] 2021;4(100105):100105.
16. **Fina BL.** Investigación de un Fenómeno Natural: ¿Estudios in vivo, in vitro o in silico? [En línea] https://ri.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/21655/CONICET_Digital_Nro.25729.pdf: Actualizaciones en Osteología, VOL. 9 - No 3 - 2013; 2013.
17. **Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng Q, Auerbach A.** Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci USA*. [En línea] 2020; 117(21):11727–34. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.2003138117>.
18. **Tolosa, Amparo.** Coronavirus SARS-CoV-2: estructura, mecanismo de infección y células afectadas. *Genotipia*. 2020. [En línea] [citado el 3 de mayo de 2022]. https://genotipia.com/genetica_medica_news/coronavirus-estructura-infeccion-celulas/.
19. **Lam Cabanillas ER, León Risco AO, León Risco KB, Llamo Hoyos GL, López Zavaleta RM, Luzuriaga Tirado E del R, et al.** Molecular basis of COVID-19 pathogenesis and in silico studies of potential pharmacological treatment. *Rev Fac Med Humana*. [En línea] <http://dx.doi.org/10.25176/rfmh.v21i1.3327>.
20. **Bultinck P, De Winter H, Langenaeker W, Tollenare JP.** *Computational medicinal chemistry for drug discovery*. Londres, Inglaterra: Routledge. [En línea] 2016.
21. **Correa JD, Porrás-Montenegro N, Duque CA.** Binding energy and photoionization cross-section in GaAs quantum well-wires and quantum dots: magnetic field and hydrostatic pressure effects. *Braz J Phys*. [En línea] 2006; 36(2a):387–90. <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-97332006000300041>.
22. **Mehmood A, Khan S, Khan S, Ahmed S, Ali A, Xue M, et al.** In silico analysis of quranic and prophetic medicinal plants for the treatment of infectious viral

- diseases including corona virus. Saudi J Biol Sci. [En línea] 2021;28(5):3137–51. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319562X21001315>.
23. **KnowYourWeeds.com.** Senna multiglandulosa aka Cassia Tomentosa. Fabaceae aka Caesalpiniaceae, Leguminosae. Arbusto. Nativo de Américas. [En línea] 2023, [citado el 8 de noviembre de 2023]. https://www.knowyourweeds.com/es/weeds/Senna_multiglandulosa.
 24. **De Paredes, RG.** Olivo (*Olea europaea*) [Internet]. Sierradebaza.org. [En línea] 2013 [citado el 8 de noviembre de 2023]. <https://sierradebaza.org/fichas-tecnicas/fichas-flora-plantas/flora-o-a-s/olivo-olea-europaea>.
 25. **Ibrahim MAA, Abdelrahman AHM, Hussien TA, Badr EAA, Mohamed TA, El-Seedi HR, et al.** In silico drug discovery of major metabolites from spices as SARS-CoV-2 main protease inhibitors. Comput Biol Med. [En línea] 2020;126(104046):104046.
 26. **Halder P, Pal U, Paladhi P, Dutta S, Paul P, Pal S, et al.** Evaluation of potency of the selected bioactive molecules from Indian medicinal plants with MPro of SARS-CoV-2 through in silico analysis. J Ayurveda Integr Med. [En línea] 2022;13(2):100449. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0975947621000759>.
 27. **Bernat.** Ginger: usually underdosed?. ESCOP. [En línea] 2018 [citado el 9 de noviembre de 2023]. <https://escop.com/ginger-usually-underdosed/>.
 28. **Ajo (*Allium sativum*).** Naturalista Mexico. [En línea] 2023 [citado el 9 de noviembre de 2023]. <https://www.naturalista.mx/taxa/75363-Allium-sativum>.
 29. **Black Cumin - 20 Seeds.** Seeds and Plants. [En línea] 2023 [citado el 9 de noviembre de 2023]. <https://seedsandplants.co.za/products/culinary-herb-seeds/black-cumin-seeds/>.
 30. **Vijayakumar M, Janani B, Kannappan P, Renganathan S, Al-Ghamdi S, Alsaidan M, et al.** In silico identification of potential inhibitors against main protease of SARS-CoV-2 6LU7 from *Andrographis paniculata* via molecular docking, binding energy calculations and molecular dynamics simulation

- studies. *Saudi J Biol Sci.* [En línea] 2022; 29(1): 18-29.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319562X21009463>.
31. **Latha D, Hrishikesh D, Shibhan G, Chandrashekar C, Bharath BR.** In silico, in vitro screening of plant extracts for anti-SARS-CoV-2 activity and evaluation of their acute and sub-acute toxicity. *Phytomedicine Plus.* [En línea] 2022;2(2):100233.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667031322000197>.
32. **Naturalista.org.** *Andrographis paniculata* (Burm.fil.) Nees. Asia, Filipinas. [En línea] 2023, Enero [citado el 9 de noviembre de 2023].
<https://www.gbif.org/occurrence/4028748005>.
33. **Yalçın S, Yalçinkaya S, Ercan F.** In silico detection of inhibitor potential of *Passiflora* compounds against SARS-Cov-2(Covid-19) main protease by using molecular docking and dynamic analyses. *J Mol Struct.* [En línea] 2021; 1240(130556):130556.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002228602100689X>.
34. **Wikipedia contributors.** *Passiflora edulis f. edulis.* Wikipedia, The Free Encyclopedia. [En línea]
https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Passiflora_edulis_f._edulis&oldid=154457506.
35. **Vega G A, Ampuero C N, Díaz N L, Lemus M R.** El aloe Vera (*aloe barbadensis miller*) Como componente de alimentos funcionales. *Rev Chil Nutr.* [En línea] 2005 [citado el 30 de marzo de 2022];32(3):208–14.
https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182005000300005.
36. **Mpiana PT, Ngbolua K-T-N, Tshibangu DST, Kilembe JT, Gbolo BZ, Mwanangombo DT, et al.** Identification of potential inhibitors of SARS-CoV-2 main protease from *Aloe vera* compounds: A molecular docking study. *Chem Phys Lett.* [En línea] 2020; 754(137751):1.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009261420306667>.

37. **Wikipedia La enciclopedia libre.** Aloe vera. Wikipedia, The Free Encyclopedia. [En línea] https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Aloe_vera&oldid=154284124.
38. **Natusfera.** Gnetum cleistostachyum. [En línea] [citado el 30 de marzo de 2022]. <https://spain.inaturalist.org/taxa/1230157-Gnetum-cleistostachyum>.
39. **Cetin, A.** In silico studies on stilbenolignan analogues as SARS-CoV-2 Mpro inhibitors. Chem Phys Lett. [En línea] 2021; 771(138563):138563. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009261421002463>.
40. **NaturalistEc.** Melinjo y Parientes (género Gnetum). iNaturalist Ecuador. [En línea] 2023 [citado el 9 de noviembre de 2023]. <https://ecuador.inaturalist.org/taxa/53877-Gnetum>.
41. **Oregonstate.edu.** Maackia amurensis. [En línea] [citado el 31 de marzo de 2022]. <https://landscapeplants.oregonstate.edu/plants/maackia-amurensis>.
42. **Nursery Mangement.** StackPath. Nurserymag.com. [En línea] 2020, [citado el 9 de noviembre de 2023]. <https://www.nurserymag.com/article/plant-prescriptions-maackia-amurensis/>.
43. **Edu.co.** Corocito, chascaraiza, corozo rojo, mararay (Aiphanes horrida). [En línea] [citado el 31 de marzo de 2022]. <https://catalogofloravalleaburra.eia.edu.co/species/163>.
44. **Plantasyhongos.es.** Herbarium. [En línea] 2023 [citado el 9 de noviembre de 2023]. https://www.plantasyhongos.es/herbarium/htm/Aiphanes_aculeata.htm.
45. **Ortega Hernández-Agero T, Carretero Accame ME, Villar del Fresno ÁM.** Salvia. Fitoquímica, farmacología y terapéutica. Farm prof. [En línea] 2002 [citado el 31 de marzo de 2022];16(7):59–64. <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-salvia-fitoquimica-farmacologia-terapeutica-13034818>.
46. **Wikipedia,** La enciclopedia libre. Salvia. [En línea] 2023, Octubre. <https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Salvia&oldid=154503437>.

47. **TRAMIL.** Curcuma longa. Curcuma domestica Valeton. Zingiberaceae. Programa de investigación aplicada a la medicina popular del Caribe. [En línea] 2017 [citado el 9 de noviembre de 2023]. <https://www.tramil.net/es/plant/curcuma-longa>.
48. **Ncsu.edu.** Crocus sativus. [En línea] [citado el 31 de marzo de 2022]. <https://plants.ces.ncsu.edu/plants/crocus-sativus/>.
49. **World of Flowering Plants.** Crocus sativus (Azafrán Azafrán, Azafrán de Otoño). Crocus officinalis, Crocus orsinii, Crocus pendulus, Crocus, setifolius, Geanthus Autumnalis, Safran officinarum. [En línea] 2013-2023 [citado el 9 de noviembre de 2023]. <https://worldoffloweringplants.com/crocus-sativus-saffron-crocus/>.
50. **Info-farmacia.com.** Pimienta negra (Piper nigrum L.) - info-farmacia. [En línea] [citado el 31 de marzo de 2022]. <http://www.info-farmacia.com/ultimas-publicaciones/pimientanegrapijernigruml>.
51. **123RF.** Pimienta verde fresca. (Piper nigrum Linn) en el árbol en la naturaleza. [En línea] 2023, [citado el 9 de noviembre de 2023].
52. **Gob.ar.** Capsicum annum. [En línea] [citado el 1 de abril de 2022]. <https://www.sinavimo.gob.ar/cultivo/capsicum-annuum>.
53. **Un Mondo Ecosostenibile dentro I codic della Natura.** Capsicum annum var. longum. Un mundo ecosostenibile. [En línea] 2023 [citado el 9 de noviembre de 2023]. <https://antropocene.it/es/2023/01/28/capsicum-annuum-var-longum-3/>.
54. **NaturaLista.** Clavo (Syzygium aromaticum). . [En línea] [citado el 1 de abril de 2022]. <https://colombia.inaturalist.org/taxa/122770-Syzygium-aromaticum>.
55. **Un mundo ecosostenible.** Syzygium aromaticum. [En línea] 2023 [citado el 9 de noviembre de 2023]. <https://antropocene.it/es/2023/01/29/syzygium-aromaticum-3/>.

56. **Res.in.** *Heracleum candicans*. [En línea] [citado el 1 de abril de 2022]. https://iim.res.in/herbarium/apiaceae/heracleum_candicans.htm.
57. **Natesh J, Mondal P, Kaur B, Abdul Salam AA, Kasilingam S, Meeran SM.** Promising phytochemicals of traditional Himalayan medicinal plants against putative replication and transmission targets of SARS-CoV-2 by computational investigation. *Comput Biol Med.* [En línea] 2021;133(104383):104383. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010482521001773>.
58. **Researchgate.net.** Propagation and cultivation techniques for *Heracleum candicans* Wall: A Himalayan medicinal resource in peril. [En línea] [citado el 9 de noviembre de 2023]. https://www.researchgate.net/figure/Mature-individual-of-Heracleum-candicans-Wall-under-cultivation_fig1_289949225.
59. **Un Mondo Ecosostenibile.** *Acacia nilotica*. [En línea] 2019 [citado el 1 de abril de 2022]. <https://antropocene.it/es/2019/09/21/acacia-nilotica/>.
60. **ETSY.com.** *Acacia nilotica*. [En línea] 2023 [citado el 9 de noviembre de 2023]. <https://www.etsy.com/mx/listing/964235494/100-semillas-de-acacia-nilotica-arbol>.
61. **Borrás Blasco J, Navarro Ruiz A, González Delgado M.** *Hierba de San Juan* (*Hypericum perforatum* sp). *Farm Hosp.* [En línea] 2001 [citado el 5 de abril de 2022];25(6):356–62. <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-articulo-hierba-san-juan-hypericum-perforatum-13119161>.
62. **Wikipedia,** The Free Encyclopedia. *Hypericum perforatum*. [En línea] https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Hypericum_perforatum&oldid=155129152.
63. **Un Mondo Ecosostenibile.** *Cyperus rotundus*. [En línea] 2020 [citado el 6 de abril de 2022]. <https://antropocene.it/es/2020/12/05/cyperus-rotundus/>.
64. **Kumar SB, Krishna S, Pradeep S, Mathews DE, Pattabiraman R, Murahari M, et al.** Screening of natural compounds from *Cyperus rotundus* Linn against SARS-CoV-2 main protease (Mpro): An integrated computational approach.

- Comput Biol Med. [En línea] 2021;134(104524):104524.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010482521003188>.
65. **Un mundo ecosostenible.** *Cyperus rotundus*. Castañuela, cebollín, chufa púrpura, cípero, Dente di cavallo, Corocillo, coyolillo, coquito. Propiedades y usos de la Juncia real. [En línea] 2023, Febrero [citado el 9 de noviembre de 2023]. <https://antropocene.it/es/2023/02/05/cyperus-rotundus-3/>.
66. **Gyebi GA, Elfiky AA, Ogunyemi OM, Ibrahim IM, Adegunloye AP, Adebayo JO, et al.** Structure-based virtual screening suggests inhibitors of 3-Chymotrypsin-Like Protease of SARS-CoV-2 from *Vernonia amygdalina* and *Occinum gratissimum*. *Comput Biol Med.* [En línea] 2021; 136(104671):104671. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010482521004650>.
67. **Wikipedia, La enciclopedia libre.** *Vernonia amygdalina*. . [En línea] 2020, setiembre. https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Vernonia_amygdalina&oldid=129047342.
68. **Un Mondo Ecosostenibile.** *Ocimum gratissimum*. [En línea] 2021 [citado el 6 de abril de 2022]. <https://antropocene.it/es/2021/09/24/ocimum-gratissimum/>.
69. **TRAMIL.** *Ocimum gratissimum*. *Ocimum viride* Willd, Lamiaceae. [En línea] 2017 [citado el 9 de noviembre de 2023]. <https://www.tramil.net/es/plant/ocimum-gratissimum>.
70. **Jose S, Gupta M, Sharma U, Quintero-Saumeth J, Dwivedi M.** Potential of phytochemicals from *Brassica oleracea* targeting S2-domain of SARS-CoV-2 spike glycoproteins: Structural and molecular insights. *J Mol Struct.* [En línea] 2022;1254(132369):132369. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022286022000424>.
71. **Wikipedia.org.** *Brassica oleracea* var. *costata*. Wikimedia Foundation, Inc. [En línea] 2019 [citado el 9 de noviembre de 2023]. https://species.wikimedia.org/wiki/Brassica_oleracea_var._costata.

72. **Arbolapp.** Punica granatum. [En línea] 2015 [citado el 8 de abril de 2022]. <https://www.arbolapp.es/especies/ficha/punica-granatum/>.
73. **Du R, Cooper L, Chen Z, Lee H, Rong L, Cui Q.** Discovery of chebulagic acid and punicalagin as novel allosteric inhibitors of SARS-CoV-2 3CLpro. Antiviral Res. [En línea] 2021; 190(105075):105075.
74. **Bartual Julián, Carbonell Ángel, Intrigliolo, Diego, et al.** Líneas de investigación en el granado (*Punica granatum* L.) en España. Interempresa. Horticultura. [En línea] 2017 [citado el 9 de noviembre de 2023]. <https://www.interempresas.net/Horticola/Articulos/196956-Lineas-de-investigacion-en-el-granado-%28Punica-granatum-L-%29-en-Espana.html>.
75. **Plantas y hongos.** Acacia Senegal. [En línea] [citado el 8 de abril de 2022]. https://www.plantasyhongos.es/herbarium/htm/Acacia_senegal.htm.
76. **Dwarka D, Agoni C, Mellem JJ, Soliman ME, Baijnath H.** Identification of potential SARS-CoV-2 inhibitors from South African medicinal plant extracts using molecular modelling approaches. S Afr J Bot. [En línea] 2020;133:273–84.
77. **West African Plants.** Acacia senegal (L.) Willd. A photo guide. [En línea] [citado el 9 de noviembre de 2023]. http://www.westafricanplants.senckenberg.de/root/index.php?page_id=14&id=32.
78. **iNaturalist Ecuador.** Ave del Paraíso Blanca (*Strelitzia nicolai*). [En línea] [citado el 11 de abril de 2022].
79. **Wikipedia, The Free Encyclopedia.** *Strelitzia nicolai*. [En línea] 2023. https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Strelitzia_nicolai&oldid=131258237.
80. **Sanbi.org.** *Hypoxis hemerocallidea*. [En línea] [citado el 11 de abril de 2022]. <http://pza.sanbi.org/hypoxis-hemerocallidea>.

81. —. *Hypoxis hemerocallidea* Fisch., C.A.Mey. & Avé-Lall. South African National Biodiversity Institute. [En línea] 2009 [citado el 9 de noviembre de 2023]. <https://pza.sanbi.org/hypoxis-hemerocallidea>.
82. **iNaturalist Ecuador**. *Aspalathus linearis*. [En línea] [citado el 12 de abril de 2022]. <https://ecuador.inaturalist.org/taxa/447656-Aspalathus-linearis>.
83. **Sanbi.org**. *Aspalathus linearis*. South African National Biodiversity Institute. [En línea] 2009 [citado el 9 de noviembre de 2023]. <https://pza.sanbi.org/aspalathus-linearis>.
84. **Plants of the World Online**. *Amphilophium paniculatum* (L.) kunth. . [En línea] [citado el 12 de abril de 2022]. <https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:108202-1>.
85. **Samy MN, Attia EZ, Shoman ME, Khalil HE, Sugimoto S, Matsunami K, et al**. Phytochemical investigation of *Amphilophium paniculatum*; an underexplored Bignoniaceae species as a source of SARS-CoV-2 Mpro inhibitory metabolites: Isolation, identification, and molecular dockin study. *S Afr J Bot*. [En línea] 2021; 141:421–30. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0254629921001940>.
86. **iNaturalist Ecuador**. Bejuco Prieto (*Amphilophium paniculatum*). [En línea] [citado el 9 de noviembre de 2023]. <https://ecuador.inaturalist.org/taxa/273931-Amphilophium-paniculatum>.
87. **Siedentopp, U**. El regaliz, una planta medicinal eficaz para la tos y las afecciones de estómago. *Rev int acupunt*. [En línea] 2008 [citado el 13 de abril de 2022]; 2(4):249–52. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-internacional-acupuntura-279-articulo-el-regaliz-una-planta-medicinal-13130517>.
88. **Srivastava V, Yadav A, Sarkar P**. Molecular docking and ADMET study of bioactive compounds of *Glycyrrhiza glabra* against main protease of SARS-CoV2. *Mater Today*. [En línea] 2022;49:2999–3007. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214785320376227>.

89. **Hejazi II, Beg MA, Imam MA, Athar F, Islam A.** Glossary of phytoconstituents: Can these be repurposed against SARS CoV-2? A quick in silico screening of various phytoconstituents from plant *Glycyrrhiza glabra* with SARS CoV-2 main protease. *Food Chem Toxicol.* [En línea] 2021; 150(112057):112057. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691521000910>.
90. **Un mundo ecosostenible.** *Glycyrrhiza glabra*. [En línea] 2022 [citado el 9 de noviembre de 2023]. <https://antropocene.it/es/2022/12/03/glycyrrhiza-glabra-3/>.
91. **Darwish RS, El-Banna AA, Ghareeb DA, El-Hosseny MF, Seadawy MG, Dawood HM.** Chemical profiling and unraveling of anti-COVID-19 biomarkers of red sage (*Lantana camara* L.) cultivars using UPLC-MS/MS coupled to chemometric analysis, in vitro study and mol. [En línea] 2022; 291(115038):115038. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874122000721>.
92. **Blog de noticias y flores frescas, Colvin Blog. Rodriguez N.** *Lantana camara* flor. Blog de noticias y flores frescas. [En línea] 2018 [citado el 9 de noviembre de 2023]. <https://www.thecolvinco.com/es/blog/lantana-camara-flor/>.
93. **Rathi V, Dhingra AK, Chopra B.** *Withania somnifera*. En: Belwal T, Nabavi SM, Nabavi SF, Dehpour AR, Shirooie S, editores. *Naturally Occurring Chemicals Against Alzheimer's Disease*. San Diego, CA, Estados Unidos de América: Elsevier. [En línea] 2021. p. 401–7.
94. **Sanbi.org.** *Withania somnifera*. [En línea] [citado el 18 de abril de 2022]. <http://pza.sanbi.org/withania-somnifera>.
95. **Kushwaha PP, Singh AK, Prajapati KS, Shuaib M, Gupta S, Kumar S.** Phytochemicals present in Indian ginseng possess potential to inhibit SARS-CoV-2 virulence: A molecular docking and MD simulation study. *Microb Pathog.* [En línea] 2021; 157(104954):104954. <http://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104954>.
96. **Patil VS, Hupparage VB, Malgi AP, Deshpande SH, Patil SA, Mallapur SP.** Dual inhibition of COVID-19 spike glycoprotein and main protease 3CLpro by

- Withanone from *Withania somnifera*. Chin Herb Med. [En línea] 2021; 13(3):359–69. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chmed.2021.06.002>.
97. **Botanic Healthcare**. *Withania somnifera* ashwagandha extract. [En línea] [citado el 9 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.botanichealthcare.net/withania-somnifera-ashwagandha-extract/>.
98. **Inecol.mx**. Planta de té (*Camellia Sinensis*). [En línea] [citado el 18 de abril de 2022]. <https://www.inecol.mx/inecol/index.php/es/ct-menu-item-25/planta-del-mes/37-planta-del-mes/596-camellia-sinensis>.
99. —. Gallo G. *Camellia sinensis*. [En línea] [citado el 9 de noviembre de 2023]. <https://www.inecol.mx/inecol/index.php/es/ct-menu-item-25/planta-del-mes/37-planta-del-mes/596-camellia-sinensis>.
100. **Joshi T, Bhat S, Pundir H, Chandra S**. Identification of Berbamine, Oxyacanthine and Rutin from *Berberis asiatica* as anti-SARS-CoV-2 compounds: An in silico study. J Mol Graph Model. [En línea] 2021; 109(108028):108028. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmglm.2021.108028>.
101. **Mannise, Raul. Mannise R. Agracejo**. Propiedades, 7 usos y contraindicaciones. [En línea] 2021 [citado el 9 de noviembre de 2023]. <https://ecocosas.com/plantas-medicinales/agracejo/>.
102. **Umar HI, Josiah SS, Saliu TP, Jimoh TO, Ajayi A, Danjuma JB**. In-silico analysis of the inhibition of the SARS-CoV-2 main protease by some active compounds from selected African plants. J Taibah Univ Med Sci. [En línea] 2021; 16(2):162–76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtumed.2020.12.005>.
103. **Herbariovaa.org**. HVAA - *Mangifera indica*. [En línea] [citado el 9 de noviembre de 2023]. <https://herbariovaa.org/taxa/index.php?taxon=16787&clid=110>.
104. **Conabio.gob.mx**. *Marrubium vulgare* - ficha informativa. [En línea] [citado el 20 de abril de 2022]. <http://www.conabio.gob.mx/malezasdemexico/lamiaceae/marrubium-vulgare/fichas/ficha.htm>.

105. **Alamri MA, Altharawi A, Alabbas AB, Alossaimi MA, Alqahtani SM.** Structure-based virtual screening and molecular dynamics of phytochemicals derived from Saudi medicinal plants to identify potential COVID-19 therapeutics. *Arab J Chem.* [En línea] 2020;13(9):7224–34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2020.08.004>.
106. **Wikipedia, The Free Encyclopedia.** Marrubium vulgare. [En línea] Junio 2023. https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Marrubium_vulgare&oldid=152117592.
107. **Naturalista Mexico.** Rumex dentatus. [En línea] [citado el 22 de abril de 2022]. <https://www.naturalista.mx/taxa/78902-Rumex-dentatus>.
108. **Forestrypedia.** Naeem Javid Muhammad Hassani. Hassani NJM. Rumex dentatus. [En línea] 2020 [citado el 9 de noviembre de 2023]. <https://forestrypedia.com/rumex-dentatus/>.
109. **Guiaverde.com.** Calendula officinalis - Caléndula. [En línea] [citado el 26 de abril de 2022]. <https://www.guiaverde.com/guia-de-plantas/calendula-officinalis-243/>.
110. **Zaki AA, Ashour A, Elhady SS, Darwish KM, Al-Karmalawy AA.** Calendulaglycoside A showing potential activity against SARS-CoV-2 main protease: Molecular docking, molecular dynamics, and SAR studies. *J Tradit Complement Med.* [En línea] 2022; 12(1):16–34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcme.2021.05.001>.
111. **Wikipedia, The Free Encyclopedia.** Calendula officinalis 3517.jpg. [En línea] https://es.m.wikipedia.org/wiki/Archivo:Calendula_officinalis_3517.jpg.
112. **Murthy TPK, Joshi T, Gunnan S, Kulkarni N, Priyanka, Kumar SB, et al.** In silico analysis of Phyllanthus amarus phytochemicals as potent drugs against SARS-CoV-2 main protease. *Current Research in Green and Sustainable Chemistry* [Internet]. [En línea] 2021; 4(100159):100159. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crgsc.2021.100159>.

113. **indiamart.com**. Phyllanthus Amarus Niruri. [En línea] [citado el 9 de noviembre de 2023]. <https://www.indiamart.com/proddetail/phyllanthus-amarus-niruri-27593706833.html>.
114. **Sivani BM, Venkatesh P, Murthy TPK, Kumar SB**. In silico screening of antiviral compounds from Moringa oleifera for inhibition of SARS-CoV-2 main protease. *Current Research in Green and Sustainable Chemistry*. [En línea] 2021; 4(100202):100202. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crgsc.2021.100202>.
115. **UALNEWS**. Propiedades de la 'Moringa oleifera'. [En línea] 2020 [citado el 9 de noviembre de 2023]. <https://news.ual.es/ciencia/la-ual-sienta-las-bases-para-la-mejora-de-las-propiedades-ya-de-por-si-extraordinarias-de-la-moringa-oleifer>.
116. **MJ, Alonso**. Centella asiática. Una planta con historia e interesantes propiedades. *Offarm*. [En línea] 2009 [citado el 27 de abril de 2022];28(5):98–104. <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-centella-asiatica-una-planta-con-13139754>.
117. **Wikipedia, The Free Encyclopedia**. Centella asiatica. [En línea] 11 Enero 2023. https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Centella_asiatica&oldid=148535517.
118. **Wikipedia, La Enciclopedia libre**. Zanthoxylum piperitum. [En línea] 28 Febrero 2023. https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Zanthoxylum_piperitum&oldid=149581539.
119. **Laguado, J**. Aplicaciones de la citometría de flujo en microbiología, veterinaria y agricultura. *Rev MVZ Cordoba*. [En línea] 2007 [citado el 2 de octubre de 2023]; 12(2):1077–95. http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0122-02682007000200015&script=sci_arttext.
120. **Dymond, JS**. **Explanatory Chapter 23**. En: **Methods in Enzymology**. Elsevier. [En línea] 2013. p. 279–89. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-418687-3.00023-9>.

121. **Louten, J.** Detection and diagnosis of viral infections. Chapter 7. En: Essential Human Virology. Elsevier. [En línea] 2016. p. 111–32. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800947-5.00007-7>.
122. **Mbl.co.jp.** The principle and method of ELISA. [En línea] [citado el 9 de octubre de 2023]. <https://ruo.mbl.co.jp/bio/e/support/method/elisa.html>.
123. **Creative-diagnostics.com.** CC50/ IC50 Assay - creative diagnostics. [En línea] [citado el 20 de octubre de 2023]. <https://antiviral.creative-diagnostics.com/cc50-ic50-assay.html>.
124. **Indrayanto G, Putra GS, Suhud F.** Validation of in-vitro bioassay methods: Application in herbal drug research. En: Al-Majed AA, editor. Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology. San Diego, CA, Estados Unidos de América: Elsevier. [En línea] 2021. p. 273–307.
125. **Esharkawy ER, Almalki F, Hadda TB.** In vitro potential antiviral SARS-CoV-19- activity of natural product thymohydroquinone and dithymoquinone from *Nigella sativa*. Bioorg Chem. [En línea] 2022; 120(105587):105587. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105587>.
126. **Boroduske A, Jekabsons K, Riekstina U, Muceniece R, Rostoks N, Nakurte I.** Wild *Sambucus nigra* L. from north-east edge of the species range: A valuable germplasm with inhibitory capacity against SARS-CoV2 S-protein RBD and hACE2 binding in vitro. Ind Crops Prod. [En línea] 2021; 165(113438):113438. <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2021.113438>.
127. **Lee ACK, Morling JR.** Living with endemic covid-19. Public Health. [En línea] 2022 [citado el 31 de enero de 2022]. <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0033350622000245?token=B081B0AFA9BE3E4C365868CD7963CEEE5C0CBFDD6EDDF98E48B67B8236D0995BC3C991BC2EB5BF2DE97EB741C8C9B93A&originRegion=us-east-1&originCreation=20220131234616>.