

## Alimentos funcionales y plantas medicinales *versus* COVID-19

### Functional foods and medicinal plants *versus* COVID-19

Marleni Hernández Parets<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0002-2850-2008>

Melba Zayas González<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5512-5212>

Fernando Martínez Fernández<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2456-601x>

Yudileidy Brito Ferrer<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2400-7448>

Bárbara Medina Corso<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2672-7876>

Namirys González Sánchez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2413-421x>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Villa Clara, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [marlenihp@infomed.sld.cu](mailto:marlenihp@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN

**Introducción:** El mundo sufre desde diciembre de 2019 la pandemia por SARS-CoV-2 (COVID-19). Hasta la fecha no existe un tratamiento específico para tan mortal enfermedad, pero si existen algunas plantas con diferentes componentes fitoquímicos que ayudan al organismo a combatir y aminorar las secuelas junto con los demás tratamientos.

**Objetivo:** Identificar los alimentos y las plantas medicinales que pudieran ser útiles en la prevención, tratamiento y recuperación de pacientes con COVID-19.

**Métodos:** Se utilizaron métodos teóricos, de análisis e interpretación de la información disponible en bases de datos médicas en la prevención y tratamiento de la COVID-19. Se realizó una búsqueda que incluyó más de 50 artículos originales, de revisión y revisiones sistemáticas en los idiomas español, inglés y portugués.

**Resultados:** La integridad del estado nutricional contribuye de manera significativa a proteger a las personas frente al contagio por diferentes agentes infecciosos y durante la convalecencia asociada con cualquier tipo de proceso inflamatorio, incluida la infección por el virus SARS-CoV-2. Existen innumerables tratamientos para las virosis que incluyen productos naturales como plantas de distintas especies con propiedades antivirales, antiinflamatorias, inmunomoduladoras, antioxidantes

y protectoras de las membranas celulares que han mostrado algún efecto sobre los virus causantes de infecciones respiratorias.

**Conclusiones:** Se reconocen 11 plantas medicinales con efecto antiviral, inmunomodulador y antiinflamatorio. Estas acciones fueron evaluadas en estudios preclínicos y clínicos. De ellas ocho tienen estudios *in silico* que demuestran su acción anti SARS CoV2. Los micronutrientes presentes en alimentos funcionales desempeñan un importante rol en el sistema inmunitario para la prevención, tratamiento y recuperación de los pacientes con COVID-19.

**Palabras clave:** COVID-19; SARS CoV2; infecciones respiratorias; plantas medicinales.

## ABSTRACT

**Introduction:** The world has been suffering from the SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic since December 2019. To date there is no specific treatment for such a deadly disease, but there are some plants with different phytochemical components that help the body to combat and reduce the sequelae along with the other treatments.

**Objective:** To identify foods and medicinal plants that could be useful in the prevention, treatment and recovery of patients with COVID-19.

**Methods:** Theoretical methods and analysis, and interpretation of available information on foods and medicinal plants and their usefulness in COVID-19 were used. It was conducted a search that included more than 50 original, review and systematic review articles in Spanish, English and Portuguese.

**Results:** The integrity of nutritional status contributes significantly to protecting people against contagion by different infectious agents and during convalescence associated with any type of inflammatory process, including infection by the SARS-CoV-2 virus. There are countless treatments for viruses that include natural products such as plants of different species with antiviral, anti-inflammatory, immunomodulatory, antioxidant and protective properties of cell membranes that have shown some effect on the viruses that cause respiratory infections.

**Conclusions:** 11 medicinal plants with antiviral, immunomodulatory and anti-inflammatory effect are recognized. These actions were evaluated in preclinical and clinical studies. Of these, eight have *in silico* studies demonstrating their anti-SARS CoV2 action, nine have demonstrated immunomodulatory action, and all have anti-inflammatory action. Micronutrients present in functional foods play an important role in the immune system for the prevention, treatment and recovery of COVID-19 patients.

**Keywords:** COVID-19; SARS CoV2; respiratory infections; medicinal plants.

Recibido: 31/07/2021

Aceptado: 21/02/2022

## Introducción

La COVID-19, nueva y letal enfermedad se originó en China en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei en diciembre de 2019. Rápidamente se extendió a numerosas regiones de Asia, Europa y América. La Organización Mundial de la Salud (OMS) la declaró como pandemia el 11 de marzo del 2020, precisamente el mismo día de la notificación de los primeros casos infectados en Cuba.<sup>(1)</sup>

La llegada de la infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 plantea nuevos desafíos y serias amenazas para las personas de las distintas naciones y para los sistemas de salud. Ha ocasionado la muerte de millones de personas en el mundo, pues afecta principalmente a personas con enfermedades crónicas y con un sistema inmunitario deprimido, lo cual los hace susceptibles de padecer y presentar complicaciones por la enfermedad. Hasta el 1 de abril de 2021 se habían diagnosticado en Cuba 77 353 casos positivos al nuevo coronavirus.

Puede afectar cualquier grupo etario de las poblaciones humanas, pero los más afectados son los adultos mayores donde la incidencia hasta la mencionada fecha era de un 15 %. La presencia de comorbilidades en los pacientes como diabetes mellitus, hipertensión arterial (HTA), obesidad, las afecciones orgánicas crónicas (cardiovasculares, respiratorias, renales y hepáticas); y el cáncer suelen generar formas particularmente graves de la enfermedad.<sup>(2)</sup>

La infección causada por el virus SARS-CoV-2 es una enfermedad respiratoria viral que puede mostrar síntomas que pueden ser leves, pero también pueden ser graves con hospitalización. Entre los principales síntomas se destacan la fiebre, la tos, la congestión nasal, la rinorrea, los dolores musculares, el dolor de cabeza, la diarrea, la anosmia, la disgeusia y algunos pacientes pueden desarrollar neumonía y necesitar hospitalización. Aunque afecta fundamentalmente el aparato respiratorio para causar un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) la infección viral puede progresar hacia la falla multiorgánica, lo que conlleva a la muerte en numerosos enfermos.<sup>(3,4)</sup>

No existe hasta el momento tratamiento específico completamente eficaz para esta enfermedad, pero la ciencia trabaja intensamente para buscar alternativas. Desde varios campos se está intentando crear un medio ambiente hostil para el SARS-CoV-2. Debe considerarse la intervención alimentaria y la utilización de plantas medicinales como parte integral del tratamiento en cualquiera

de los escenarios de atención. Algunos componentes fitoquímicos presentes en las mismas ocupan el receptor anfitrión de este virus, conocido como la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA2) y evitan la penetración del virus en la célula.<sup>(3,5)</sup>

Otro posible mecanismo sería el apoyo de los micronutrientes al sistema inmunitario. Las vitaminas y los minerales presentes en ellos tales como: la vitamina A, C, D, E, zinc, selenio y el omega 3 ayudan a enfrentar esta enfermedad junto con los demás tratamientos.<sup>(5)</sup>

Este artículo abordará algunos alimentos funcionales de origen vegetal y plantas medicinales que por su composición química y propiedades antivirales, inmunomoduladoras, antiinflamatorias y antioxidantes ayudan a prevenir, tratar y disminuir las formas graves y secuelas de dicha enfermedad. Por lo antes dicho, nos propusimos identificar plantas medicinales y alimentos funcionales útiles en la prevención, tratamiento y recuperación de pacientes con COVID-19.

## Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica de las plantas medicinales con acciones farmacológicas antiviral, inmunomoduladoras y antiinflamatorias que pudieran emplearse en la prevención y tratamiento de la COVID-19, así como los alimentos funcionales que pudieran contribuir a las mismas. La búsqueda se realizó en el periodo comprendido de enero a octubre de 2020.

Para la realización del estudio se utilizaron métodos teóricos, de análisis e interpretación de la información disponible en bases de datos médicas. Se consultaron en MEDLINE, LILACS y PubMed artículos científicos, ensayos clínicos sobre plantas medicinales y alimentos funcionales de utilidad en la prevención y tratamiento de la COVID-19. La búsqueda incluyó más de 50 artículos originales, de revisión y revisiones sistemáticas en los idiomas español, inglés y portugués.

## Aspectos generales del SARS-CoV-2 y de la COVID-19

La literatura científica sugiere que la tormenta de citocinas es la principal causa del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y de la falla orgánica múltiple en paciente con COVID-19. Ocurre a través de un proceso patológico que involucra una inflamación excesiva e interferencia con la coagulación que conduce a la formación de coágulos, daño en los tejidos orgánicos especialmente en pulmones, síndrome de disfunción multiorgánica y en última instancia la muerte.

Los mediadores involucrados en dicho proceso incluyen interleucina proinflamatoria IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$ , IL-12 y factor de necrosis tumoral (FNT), mientras que otras interleucinas, como la IL-10 inhiben el proceso mediante un efecto antiinflamatorio.

La supresión de las citocinas, dado su rol central en la tormenta de citocinas y en la progresión de los casos de COVID-19 severo, proporciona una posibilidad muy valiosa de intervención. Existen varios tratamientos inmunomoduladores incluyendo los corticoesteroides, anticuerpos monoclonales como el tocilizumad y fármacos antivirales como el remdesevir, lopinavir/ritonavir. Sin embargo, solo el tocilizumad y la dexametasona han mostrado una reducción de la mortalidad por COVID-19 severo. Por tal motivo, se hace necesaria la búsqueda de efectivas intervenciones.<sup>(6)</sup>

### COVID-19, inmunidad y nutrición

La integridad del estado nutricional contribuye de manera significativa a proteger a las personas frente al contagio por diferentes agentes infecciosos y durante la convalecencia asociada a cualquier tipo de proceso inflamatorio incluida la infección por el virus SARS-CoV-2. Las personas con un estado nutricional adecuado, como expresión fenotípica de un balance nutricional apropiado suelen presentar menos probabilidades de desarrollar cuadros graves de la COVID-19.

Los micronutrientes desempeñan un importante rol en el sistema inmunitario. Entre estos se encuentran los minerales como el hierro, el zinc, el selenio, el manganeso, el níquel, el cobre y el cobalto. Están íntimamente relacionados con la regulación tanto de la inmunidad innata como de los mecanismos de defensa del huésped frente a la invasión patógena. Las vitaminas también tienen una función vital como protectoras de las mucosas. Entre estas se destacan las liposolubles A, D, E, y las hidrosolubles como la vitamina C y las del complejo B. Las evidencias científicas señalan que ciertos nutrimentos como las vitaminas A, C, D, y E, los ácidos grasos poliinsaturados omega-3, zinc y selenio podrían generar efectos benéficos frente a la COVID-19 como inmunomoduladores, reductores de estrés oxidativo y como antiinflamatorios.<sup>(7,8)</sup>

La deficiencia de vitamina D ha sido asociada a mayor susceptibilidad de infección por el coronavirus y mayor severidad en la población afectada. La vitamina A es llamada “anti-infecciosa” dado que muchas defensas corporales contra las infecciones dependen de su suplementación adecuada. Esto se ha visto en varias infecciones virales como en el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la diarrea y el sarampión. Los betacarotenos son antioxidantes y están presentes en las especies *Daucus carota* (zanahoria), *Cucurbita moschata* (calabaza), *Spinacia oleracea*

(espinaca), entre otras. Pudieran ser una buena opción dietética en la prevención, tratamiento y recuperación de esta enfermedad.<sup>(9)</sup>

La Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) propuso que la prevención, diagnóstico y tratamiento de la desnutrición relacionada con la enfermedad (DRE) deberían ser incluidos en la rutina del manejo de la COVID-19. También estableció recomendaciones prácticas enfocadas especialmente a pacientes críticos y pluripatológicos. A su vez, la Sociedad Europea de Endocrinología en sus recomendaciones frente a la COVID-19 reconoce la importancia del diagnóstico de la desnutrición.<sup>(8)</sup>

Se ha observado que los adultos mayores tienen una mayor sensibilidad a los moduladores inflamatorios, por lo que el consumo de dietas poco saludables puede suponer un mayor riesgo para desarrollar formas graves del SARS-CoV-2. En estos pacientes los recuentos de células T y B están significativamente más bajos. Diversos son los estudios que demuestran que el consumo excesivo de ácidos grasos saturados puede inducir un estado de lipotoxicidad y activación del sistema inmune innato en macrófagos, células dendríticas y neutrófilos, de forma que se estimulan vías de señalización inflamatorias que producen mediadores proinflamatorios.<sup>(6)</sup>

### **Alimentos funcionales y plantas medicinales en tiempos de COVID 19**

Los compuestos fitoquímicos de mayor importancia para el tratamiento de los pacientes los podemos agrupar en los siguientes grupos:

- Compuestos azufrados. Glucosinolatos (sulfuro, disulfuro, indoles).
- Fenoles. Flavonoides (antociyaninas, epicatequina, quercetina, catequina hesperidina, naringina).
- Polifenoles. Taninos, polímeros de epicatequina.
- Terpenos. Carotenoides (betacaroteno, licopeno, zeaxantina, criptoxantina).
- Saponinas.
- Fitosteroles.
- Fibra dietética.

Estos compuestos fitoquímicos se reflejan en la figura 1.



Fig. 1 - Compuestos fitoquímicos por grupos.

También existen otros alimentos funcionales como los prebióticos, probióticos y productos derivados de la miel con grandes beneficios para la salud en general.

Entre las funciones que se les atribuyen a estos compuestos activos se destacan las propiedades inmunomoduladoras, antioxidantes, antiinflamatorias y de prevención de enfermedades cardiovasculares.

Según *Kimura Ovando*<sup>(9)</sup> los compuestos fitoquímicos actúan en diferentes sitios con el propósito de evitar la propagación del SARS-CoV-2, con especial atención su receptor anfitrión la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA2). Además, se ha considerado que algunas moléculas contenidas en los alimentos han demostrado en fase experimental la inhibición de la expresión de citocinas proinflamatorias inducidas por lipopolisacáridos en la línea celular de macrófagos. Ejemplo de estos son los flavonoides naringina o naringenina de la *Citrus paradisi* (toronja), la hesperetina y hesperidina de *Citrus reticulata* (mandarina) y de *Citrus sinensis* (naranja dulce), los cuales previenen o reducen la tormenta de citocinas.

Las principales moléculas que actúan ocupando los receptores de la ECA2 y cuya estructura proteica podría tener la capacidad de prevenir la infección o destruir al virus son la epigallocatequina galato (EGCG) del té verde, los compuestos fenólicos curcumina y apigenina, beta-glucanos de la avena, los flavonoides miricetina, quercetina y piperina, los isoflavonoides genisteína y daidzeína.<sup>(9)</sup> Para la prevención, el tratamiento y la recuperación de los pacientes con COVID-19 debe existir un consumo diario de los compuestos fitoquímicos reflejados en la tabla 1.

**Tabla 1** - Alimentos funcionales para la prevención y el tratamiento de pacientes con COVID-19

Compuesto funcional	Consumo recomendado	Concentración en 100g de alimentos	Cantidad sugerida al día (g)	Frecuencia sugerida	Forma de preparación
Epigallocatequina galato	800 g	7,3 g en té verde	16,67	3 a 4 veces al día	Infusión
Curcumina	500 g	3,2 g en el tubérculo	15,6	3 veces al día	Mezclada con otros alimentos
Apigenina	3-10 mg	1,2 g en té de manzanilla 300 mg en perejil	1,08 2,16	2 veces al día	Infusión
Beta- glucanos	3,10 g	5,5 g en hojuelas de avena 11 g en cebada	118,1 59	1 vez al día	En leche hervida

Es importante evaluar la integración de estas moléculas funcionales en la dieta de los enfermos con COVID-19, así como en los pacientes en etapa de recuperación, tanto para la población en general como en las poblaciones especiales (niños, adulto mayor, embarazada, durante la lactancia y la menopausia).

Una correlación entre los diferentes compuestos fitoquímicos con los beneficios para la salud y las diferentes fuentes de alimentos se exponen en la tabla 2.<sup>(8)</sup>

**Tabla 2** - Relación de fitoquímicos, beneficios para la salud y sus fuentes alimentarias

Compuesto fitoquímico	Beneficios para la salud	Fuente alimentaria
Compuestos azufrados	-Anticancerígenos -Inmunoestimulante -Protección CV <sup>3</sup>	Vegetal fam. Liliáceas <sup>1</sup> Vegetal fam. Crucíferas <sup>2</sup>
Fenoles	-Anticancerígenos -Antioxidantes -Antiinflamatoria -Protección CV -Inmunoestimulante	Vegetales y fruta de color púrpura, azul y rojo, cítricos (citrus sp), ajo ( <i>Allium sativum</i> ), cebolla ( <i>Allium cepa</i> ), té verde ( <i>Camellia sinensis</i> ), sojas ( <i>Glycine max</i> ), uvas ( <i>Vitis vinifera</i> ), arándanos ( <i>Vaccinium stenophyllum</i> ).
Terpenos (carotenos como betacarotenos y licopeno)	-Antioxidante -Inmunoestimulante -Anticancerígenos -Protección CV	Vegetales y frutas amarillo- naranja-rojo. Vegetales verdes, cítricos, cereza ( <i>Capsicum annuum</i> ), soja ( <i>Glycine max</i> ), semillas y cereales.
Fitosteroles	Antioxidantes -Reductores de riesgo de cáncer	Semilla de lino, cereales y derivados integrales, soja y otras legumbres, frutas y vegetales.
Saponinas	-Inmunoestimulantes -Antiinflamatoria	Soya y legumbres, la mayoría de los vegetales
Fibra dietética	Diminuye el colesterol y la glicemia	Avena ( <i>Avena sativa</i> ) integral, salvado de avena
Prebióticos	Ingredientes no digeribles que estimulación del crecimiento y la actividad de una o varias cepas de bacterias en el colon.	Fibra alimenticia. Fructoligosacaridos.
Probióticos	Inmunoestimulantes Inhibe el crecimiento tumoral.	Vegetales

<sup>1</sup>: *Allium sativum*, *Allium cepa* (ajo, cebolla, cebolleta, cebollino, puerro); <sup>2</sup>: Vegetales con flores de 4 pétalos dispuestos en forma de cruz,

Brasicáceas: *Brassica oleracea* (coles o repollo, coliflor), *Raphanus sativus* (rábanos); CV<sup>3</sup>: cardiovascular.



En estos momentos tan difíciles que vive nuestra población es importante destacar el valor preventivo de estos alimentos no solo en la COVID 19 sino también en la prevención y control del tratamiento de otras situaciones clínicas que también tienen una alta incidencia como la obesidad, la diabetes mellitus, y las enfermedades cardiovasculares. Tenemos una población envejecida y esto nos predispone a las complicaciones producidas por el SARS-CoV-2. Por tal razón, urge a los profesionales de la salud realizar intervenciones educativas tanto para los pacientes y la población en general sobre los beneficios que tienen estos compuestos fitoquímicos sobre la salud.

### COVID-19, inmunidad y plantas medicinales

Existen innumerables tratamientos para las virosis que incluyen productos naturales como plantas de distintas especies con propiedades antivirales, antiinflamatorias, inmunomoduladoras, antioxidantes y protectoras de las membranas celulares que han mostrado algún efecto sobre los virus causantes de infecciones respiratorias. Estas sustancias pueden interferir en la unión del virus a las células del huésped por el bloqueo de algunos receptores de superficie como las proteínas de choque térmico o de respuesta al estrés (HSPAS), lo que impide el reconocimiento por la espícula del SARS-CoV-2. Además, algunos de ellos son inhibidores del PAK1 (p21 quinasa activada 1) y NF- $\kappa$ B (grupo de proteínas que controlan la respuesta inmunitaria e inflamatoria), factores importantes en el fenómeno inflamatorio.

Nuestro medio cuenta con una amplia variedad de plantas que se destacan por el contenido de flavonoides, polifenoles, triterpenos y fitosteroles, con marcada acción antibacteriana, antiviral, antioxidante, inmunoestimulante y antiinflamatorios. Dada la relación que existe entre las enfermedades inflamatorias y el estrés oxidativo, sería de gran interés su utilización en tiempos de pandemia. Entre estas especie se destaca la *Cúrcuma longa* Linn (azafrán del pobre o palillo); el *Allium sativum* L. (ajo); *Allium cepa* L. (cebolla); *Echinacea purpurea* Moench (equinácea) y el *Aloe barbadensis* (sábila). Innumerables estudios justifican sus acciones beneficiosas.<sup>(10,11)</sup> Sin embargo, algunas veces es difícil de predecir su absorción y otros aspectos farmacocinéticos y conocer la composición de los extractos y sus efectos secundarios por lo que se debe continuar la investigación científica en este campo tan prometedor para el tratamiento de la COVID-19.<sup>(12)</sup>

Desde hace mucho tiempo se vienen estudiando las sustancias bioactivas presentes en los alimentos vegetales y plantas que actúan como estimulantes inmunitarios y efectos protectores contra una serie de enfermedades, inclusive aquellas que son crónicas. El potencial medicinal de plantas

comunes podría ayudar a reducir el contagio y la gravedad de las infecciones por SARS-CoV-2. Algunas de las de mayores evidencias científicas son:

- *Allium sativum* L. (ajo). Pertenece a la familia Amarilidacea y la parte que se utiliza es el bulbo que tiene gran cantidad de compuestos organosulfurados como aliína, alicina, ajoeno, disulfuro de dialilo (DADS), entre otros. En el bulbo fresco e intacto el componente principal es aliína, pero cuando se tritura se transforma en alicina, el compuesto sulfurado más bioactivo. El DADS es otro componente importante responsable de los efectos biológicos. Además, se ha reportado la presencia de antocianinas (AT) y flavonoles como kaempferol, miricetina y quercetina. Varias investigaciones científicas han documentado el potente efecto del ajo en la lucha contra bacterias de diferentes tipos, incluidas las cepas resistentes a los antibióticos. Una gran cantidad de virus son sensibles al extracto de ajo.

Los efectos antivirales de los componentes de un extracto se evaluaron en el virus ADN (herpe simple tipo 1 y 2) y en el virus ARN (parainfluenza tipo 3, estomatitis vesicular y rinovirus tipo 2). El orden de los componentes de mayor actividad antiviral *in vitro* fue el ajoeno, seguido de la alicina, el alil metil tiosulfonato. Una revisión de los componentes del género *Allium* muestra que la alicina reduce la expresión del óxido nítrico sintasa inducible y la acumulación de óxido nítrico (NO), también reduce los niveles de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), factor nuclear potenciador de cadena ligera kappa de células B activadas (NF-kB), Interleukina-1 (IL-1) e IL-6. El ajoeno, un metabolito de la alicina, inhibe la producción de NO y prostaglandina E2 (PGE-2), así como la expresión de citocinas proinflamatorias. El DADS también es capaz de disminuir los niveles de TNF- $\alpha$  y otras interleucinas. El DADS además demostró un efecto inmunoestimulante mediante la expresión de MUC5B, proteína regulada por la vía de señalización *Extracellular signal-regulated kinases/Mitogen-activated protein kinases* (ERK 2/MAPK) de las células del epitelio respiratorio humano e involucrada en la protección y lubricación de la superficie del tracto respiratorio.

Los extractos etanólico y metanólico en otro estudio mostraron un ligero efecto en la hemaglutinación y fueron capaces de inhibir la actividad de la polimerasa viral y síntesis de nucleoproteínas del virus de la influenza A (H1N1) pdm09. Este experimento fue realizado en embriones de pollo, en el que se observó un efecto antiviral significativo.

En un estudio *in silico*, se evaluó el efecto de 17 compuestos organosulfurados del aceite esencial del ajo y sugirió la acción de estos en el SARS-CoV-2. Se observó especialmente con el disulfuro y trisulfuro de alilo (que representan el 51,3 % del aceite esencial), actúan inhibiendo la proteína ACE2, lo cual bloquearía la unión del virus a esta molécula, e inhibiendo a la proteasa principal PDB6LU7 del SARS-CoV-2, evitando la maduración de las proteínas del virus y en consecuencia la propagación de la infección.

Además, las propiedades inhibitoras de la agregación plaquetaria del ajo deben de destacarse. Se considera que la alicina tiene un papel importante, aunque otros argumentan que sería el ajoeno. Los mecanismos de acción incluyen la reducción de la síntesis de tromboxanos a través de la inhibición de la ciclooxigenasa y lipoxigenasa, junto con el efecto inhibitor sobre los receptores plaquetarios de adenosina difosfato, colágeno y fibrinógeno, y sobre la activación de los trombocitos. Este efecto *m* podría disminuir los eventos trombóticos presentes en la fisiopatología de la COVID-19. Sin embargo, deben continuar las investigaciones científicas.<sup>(13)</sup>

- El *Allium cepa* L. (cebolla). Dado que el ajo y la cebolla pertenecen a la misma familia de verduras, ambos comparten propiedades inmunoestimuladoras. Posee propiedades bioactivas debido a la presencia de compuestos como los fitoesteroles, las saponinas y son una gran fuente de flavonoides (flavonoles y AT). Dentro de este último grupo, los más conocidos son la quercetina, el kaempferol, la miricetina y las catequinas, los cuales presentan propiedades antioxidantes, antibacterianas, antiinflamatorias y antivirales.

Un estudio con extracto metanólico de cebolla, estandarizado con 60 % de flavonoles y 16 % de quercetina demostró el efecto potencial antiinflamatorio a través de la modulación de la expresión de citocinas proinflamatorias (reduciendo IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$ ) en ratas con hiperplasia de próstata. El extracto también se ha estudiado en enfermedades inflamatorias como el asma, en las que la disminución de citocinas linfocitos T (Th2) como IL-4, IL-5 e IL-13b reduce la señalización de la vía NF-Kb. Sus propiedades inmunomoduladoras se han descrito en diferentes compuestos tales como el sulfuro de dialilo (DAS) y DADS que aumentan la celularidad del tejido linfoide.

Otros componentes bioactivos como los fructooligosacáridos aumentan la actividad fagocítica en macrófagos murinos. Las lectinas han mostrado inmunoestimulación incluso en casos de

ratas inmunodeprimidas con ciclofosfamida por aumento de moléculas proinflamatorias como ciclooxigenasa (COX-2), NO y TNF- $\alpha$ .

Su efecto también se ha observado en líneas celulares murinas normales que mostraban un aumento de citocinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$  e IL-12) y la estimulación de la respuesta linfocitos T helper (Th1). Este compuesto también se ha estudiado en los coronavirus, demostrándose la inhibición del virus del pseudotipo HIV-luc/SARS en células Vero E6 *in silico*. Otros estudios de acoplamiento molecular mostraron la inhibición de 3CLpro de SARS-CoV, una proteína necesaria para la replicación del virus.

A pesar de los escasos estudios preclínicos y clínicos, su efecto predominantemente inmunoestimulador, sugiere una potencial acción preventiva de este alimento vegetal frente a las infecciones virales.<sup>(13)</sup>

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

El extracto de las hojas de la planta es de gran valor en la prevención y tratamiento de la COVID-19 por sus beneficios (las catequinas aumentan la oxidación mitocondrial de las grasas y reduce la angiogénesis y con ello el crecimiento del tejido adiposo). La cafeína y la teína inhiben la fosfodiesterasa y con ello aumenta los niveles de AMPc favoreciendo la lipólisis. Mejora la actividad de linfocitos y células NK, y las saponinas regulan positivamente los linfocitos T helper, Th1 (IL-1, IL-2, IL-12, IFN-g y TNF- $\alpha$ ) y negativamente Th2 (IL-8 e IL-10). También se reporta estimulación de linfocitos T reguladores y efecto antiinflamatorio comparado con indometacina.

En un estudio *in silico*, se reportó un potencial efecto contra el SARS- CoV-2 mediante la teaflavina al presentar efecto inhibitor en el RdRp (ARN dependiente de ARN polimerasa) y en la epigalocatequina galato (PLpro, proteinasa tipo papaína). Es conocida su efectividad como reductor de peso, uno de los factores predisponentes de las formas graves de la enfermedad. Sin embargo, la población cubana no tiene hábitos de su consumo.<sup>(13)</sup>

- *Cinnamomum zeylanicum* Blume (canela). Árbol perenne perteneciente a la familia Lauraceae y originaria de Asia. Dentro de sus principios activos se destacan la cinceilanina, el ácido ferúlico, el ácido cafeico, el ácido gálico, el ácido vanílico, el ácido protocatecuico y p-cumárico, junto con polifenoles. Es importante señalar que el cinamaldehído es la sustancia más abundante que se extrae del aceite esencial de la corteza y tiene efectos pleiotrópicos, por lo que puede modular múltiples vías de señalización molecular, lo que implica diferentes efectos farmacológicos.

Varios estudios muestran la actividad inmunomoduladora de la canela, entre ellos la investigación realizada con macrófagos murinos RAW 264.7, donde se evaluó el efecto del extracto polifenólico de la especie. Los resultados obtenidos sugieren que este extracto modula la respuesta inmune a través de los genes que codifican la tristetraprolina TTP (proteína con efecto antiinflamatorio) al desestabilizar el ARNm proinflamatorio y promueve las citocinas proinflamatorias. Otro estudio, verificó la capacidad del extracto etanólico para reducir los niveles de citocinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  y el aumento de la producción del factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) que tiene propiedades antiinflamatorias. De igual manera, el extracto acuoso reduce el IFN- $\gamma$  en ratones.

En cuanto a su efecto antivírico, la cinzeylanina obtenida de una purificación del extracto acuoso de *Cinnamomum zeylanicum* y *Cinnamomum cassia* mostró una capacidad inhibitoria contra la proliferación del virus herpes simple tipo 1 en células Vero, mediante un ensayo de reducción de placa.

Una serie de fitocompuestos fueron evaluados en experimentos de acoplamiento molecular demostrando tener una fuerte afinidad de unión por la proteína 5 de choque térmico (HSP-A5) de la superficie celular. Los compuestos que se unen a este receptor pueden interferir con la unión de este virus a la célula. El cinamaldehído fue uno de estos compuestos que mostró que puede unirse fuertemente a HSP-A5, lo que implica que puede afectar el reconocimiento y unión de la proteína S de SARS-CoV-2. Otro de los compuestos activos que exhiben una actividad antiviral es el cinnzeylanine.<sup>(13)</sup>

- *Citrus sinensis* L. (naranja dulce). Pertenece a la familia Rutaceae, el fruto es comúnmente utilizado como alimento y la cáscara de naranja se consume como bebidas de infusión. El extracto de su cáscara es rico en limoneno, linalol y flavonoides (hesperetina, hesperidina, naringenina, neohesperidina, naringina y nobiletina). En una mezcla de jugo de variedades de

*Citrus sinensis* se demostró los altos niveles de AT, ácidos hidroxicinámicos, ácido ascórbico y flavononas. Es una fuente importante de vitamina C.

Respecto a su efecto antiviral, el extracto etanólico de la cáscara de naranja disminuyó la replicación *in vitro* de un tipo de coronavirus, MHV-A59. En un estudio de acoplamiento molecular la hesperetina, la naringina y la naringenina mostraron afinidad de unión al receptor ECA-2, inhibiendo potencialmente la unión del SARS-CoV-2 a la célula huésped. En otro estudio *in silico*, se reportó que la herperidina inhibe la proteasa 3Clpro del SARS-CoV-2, mientras que la neohesperidina inhibe las proteasas PLpro y 3Clpro, mecanismos inhibitorios de la replicación viral. La naringina del extracto de cáscara de naranja inhibió la expresión de citocinas proinflamatorias (COX-2, iNOS, IL-1  $\beta$ , IL-6) en un modelo inflamatorio *in vitro*.

En una revisión de ocho ensayos clínicos se evaluaron los efectos del consumo de *Citrus sinensis* sobre marcadores inflamatorios (NF-kB, CRP, IL-1, IL-6, TLR) en individuos sin enfermedad cardiovascular o metabólica establecida después de su consumo en el periodo posprandial o después de tomarlo durante al menos 7 días. Los resultados mostraron una disminución de estos marcadores inflamatorios y de la expresión de genes proinflamatorios MCP-1, *C-C Motif Chemokine Ligand 26* (CCL26) y *C-X3-C Motif Chemokine Receptor 1* (CX3CR1). La evidencia sugiere que los compuestos activos actúan de una forma sinérgica para lograr sus propiedades antivirales, inmunomoduladoras y antiinflamatorias, aspecto importante en la búsqueda de un fitofármaco con dichas propiedades para el control de la COVID-19.<sup>(13)</sup>

- *Curcuma longa* L. (cúrcuma). Es una planta perenne herbácea perteneciente a la familia Zingiberaceae. La parte de la planta que se utiliza es el rizoma y sus principios activos más importantes son los curcuminoides (curcumina, demetoxicurcumina y bisdemetoxicurcumina) y los aceites esenciales como la  $\alpha$ -turmerona, la  $\beta$ -turmerona, entre otros. De los curcuminoides mencionados, la curcumina es el más estudiado y es el polifenol más abundante de la *Curcuma longa*. Esta es una molécula pleiotrópica cuya actividad inmunomoduladora fue comprobada en una investigación realizada en células caninas de riñón Madin-Darby (MDCK) con el virus de la influenza aviar (H5N1). Se evidenció la regulación de los niveles de IFN- $\beta$  y de TNF- $\alpha$ , así como de la expresión del RNAm. También actúa regulando los niveles de citocinas inflamatorias como la MCP-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ , efecto observado en la infección con el virus de la Influenza tipo A en la línea celular de

cáncer de pulmón humano A549. Su efecto antiinflamatorio se evidenció en un estudio *in vivo* sobre lesiones de ratones. Disminuye la TLR4 y NF-kB, además evita una respuesta autoinmune en ratones infectados con la *K. pneumoniae* al reducir la infiltración leucocitaria a los pulmones y los niveles de NO y TNF-  $\alpha$ .

Otros componentes fitoquímicos como sus aceites esenciales ( $\alpha$ -turmerona y  $\alpha$ -turmerona) han demostrado un efecto antiinflamatorio utilizando macrófagos y ejerciendo actividades moduladoras sobre células mononucleares de sangre periférica de humanos. Estos hallazgos ponen en evidencia que diferentes compuestos de esta especie tienen efecto inmunomodulador, lo que implica la importancia de usar la cúrcuma como extracto total, donde sus diferentes compuestos actuarían sinérgicamente.

Respecto a la actividad antiviral, la curcumina reduce la replicación del virus de la influenza A y evita la unión de las partículas virales con su receptor de ácido siálico en la superficie celular. Este último mecanismo ha sido comprobado en un subtipo del virus de la influenza H6N1. En otras infecciones respiratorias causadas por virus como el MERS-CoV y SARS-CoV ha sido comprobada la efectividad del tratamiento con curcumina sola y en combinación con la vitamina C y el ácido glicirricínico para promover la proliferación de células Th1, así como anticuerpos específicos para estas infecciones. Por otra parte, también actúa como regulador de los subconjuntos Th1/Th2.

La curcumina está aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA). Más de 300 ensayos clínicos han informado los efectos protectores beneficiosos de la curcumina contra diversas enfermedades, incluidas las inflamatorias, las neurológicas, las cardiovasculares, las pulmonares, las metabólicas, las hepáticas y oncológicas. La curcumina tiene actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora y además ha mostrado un excelente perfil de seguridad en varios estudios en humanos, por lo cual podría ser una opción terapéutica durante la prevención, tratamiento y recuperación de la infección por SARS-CoV-2.<sup>(11,14)</sup>

- *Zingiber officinale* Rosc (jengibre, kion). Pertenece a la familia Zingiberaceae y es nativa de la India o el sudeste asiático. Se cultiva en todas las zonas tropicales del planeta y por sus bondades medicinales y alimenticias. En los rizomas frescos, los gingeroles son los principales compuestos activos, y el más destacado el 6-gingerol. Estos, al ser deshidratados se convierten en shogaoles, por lo que en sus rizomas secos el shogaol es el compuesto

predominante. Los principales compuestos fenólicos y flavonoides hallados son el ácido clorogénico y la hesperidina, mientras que los principales aceites esenciales son el curcumeno y linalol.

Su acción inmunomoduladora se evidencia en su efecto antiinflamatorio a través de la inhibición de linfocitos Th1 y Th2, supresión de genes que expresan IFN- $\gamma$  e IL-4, así como la disminución del factor de transcripción *Activator-protein 1* (AP1). También se han reportado dichos efectos su extracto acuoso en roedores con edema plantar inducido por carragenina. El resultado dosis dependiente de la inhibición del edema fue comparable al efecto de la indometacina y el mecanismo involucrado fue la inhibición de la activación de macrófagos y neutrófilos y de la migración de monocitos y leucocitos. A nivel molecular, se observó la disminución de citoquinas proinflamatorias (TNF $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , MCP-1) y quimiocinas, así como la restauración de la capacidad antioxidante. El efecto antiviral de esta especie se evidencia en estudios contra el virus sincitial respiratorio, VIH-1 pseudovirus y en coronavirus. Un estudio *in silico* contra SARS-CoV-2 muestra que el 6-gingerol posee una potencial afinidad a residuos activos 31 Lys y 353 Lys del receptor de la ECA2, lo cual dificultaría el ingreso del virus.

En un ensayo clínico aleatorizado realizado en 120 adultos mayores con edades comprendidas entre 50 a 70 años con diagnóstico de osteoartritis, se administró 1 cápsula de 500 mg de jengibre en polvo 2 veces al día durante 3 meses. Se evidenció que las concentraciones séricas de TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  eran menores en el grupo experimental. También se observó la inhibición de PGE-2 y la supresión de la enzima COX-2.

En otro ensayo clínico con 32 pacientes con diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria aguda, se evaluó el efecto de una dieta enteral enriquecida con extracto de jengibre y el resultado fue una disminución en los niveles séricos de IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  y leucotrieno B4 en el décimo día de estudio. No se observó diferencia en cuanto a la mortalidad de los grupos de estudio.<sup>(6)</sup> Lo anteriormente descrito sugiere que el *Zingiber officinale* posee efecto inmunomodulador, antiviral y antiinflamatorios prometedores para futuras investigaciones. A criterio de las autoras las evidencias sugieren la potencialidad de estos compuestos presentes en los alimentos, muchos consumidos en una dieta cotidiana, o como principios activos farmacológicos que pueden ser un potencial en la futura obtención de fitofármacos o suplementos nutricionales.



- *Echinacea purpúrea* L. (moench, equinacea). Es una planta herbácea perteneciente a la familia Asteraceae y es nativa de Norteamérica. Existen 9 especies diferentes, pero son las especies angustifolia, pallida y purpurea las que se emplean comúnmente con fines medicinales, para dolencias del tracto respiratorio superior e inflamatorias. Entre sus componentes activos se encuentran los polisacáridos, las glicoproteínas derivadas del ácido cafeco y las alcanidas.

En gran variedad de estudios de secreciones nasales se sugiere que podría inhibir virus como los coronavirus, la parainfluenza y el virus respiratorio sincitial. Investigaciones recientes indican que la equinácea puede disminuir la duración y la gravedad de las infecciones del tracto respiratorio, lo que la convierte en un candidato potencial para mitigar los síntomas de COVID 19. La literatura consultada refiere que esta planta puede disminuir las citocinas proinflamatorias IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$  y las citocinas antiinflamatorias IL-10, lo que puede reportar un beneficio terapéutico en el manejo de la enfermedad.

Esta planta ha sido estudiada en humanos, animales e *in vitro*. En humanos se han realizado varios ensayos clínicos y se ha administrado en diferentes formas farmacéuticas como tabletas, cápsulas, jarabe, jugos y tinturas. Estos estudios evaluaron los cambios en las interleucinas, es la IL-6 la más estudiada, seguida del factor de necrosis tumoral (FNT). Aproximadamente del 57 al 62 % de los estudios en humanos informaron reducción de las citocinas proinflamatorias IL-6, IL-8 y el FNT. Los estudios en animales también reportaron niveles reducidos de citocinas proinflamatorias IL-6, IL-8 y FNT. Sin embargo, genera un incremento de la interleucina proinflamatoria IL-2 y de la IL-10 (antiinflamatoria). Entre los estudios de cultivo celular, se informa la disminución de las citocinas proinflamatorias IL-6, IL-8 y la mayoría de ellos informan aumento de la IL-10. Los niveles de IL-6 y de FNT predicen la gravedad y la mortalidad de la enfermedad y pueden ser importantes dianas terapéuticas. Las terapias destinadas a inhibir estas citocinas han demostrado mejoras en el curso clínico de la enfermedad de los pacientes gravemente enfermos por COVID 19.

En general, el extracto de *Echinacea purpúrea* L. reduce el riesgo de complicaciones respiratorias. En un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo y donde participaron 473 pacientes con diagnóstico temprano de influenza se observó la capacidad de un extracto alcohólico de la planta en el tratamiento. Fue tan efectivo como el oseltamivir y demostró tener menores complicaciones y efectos adversos. Sin embargo, una de las actividades más

estudiadas y de uso común de la especie es su actividad en el resfrío común, que tiene como mayor agente causal al rinovirus. En una revisión sistemática que incluyó estudios clínicos de tipo doble ciego, randomizados y controlados con placebo, se observó que el desarrollo de sintomatología fue 55 % mayor en el grupo placebo. La conclusión fue su eficacia en la prevención de la gripe común producida por rinovirus, una infección de componente inflamatorio.<sup>(15)</sup>

- *Astragalus membranaceus* Fisch (astrágalo). Es una planta perenne que pertenece a la familia Leguminosae. En su raíz, tallo y hojas encontramos flavonoides, saponinas (astragalósidos) y polisacáridos. Estudios realizados en pollos reportaron un incremento en los niveles de IL-4, IL-6 e IL-10, así como inducción sobre IL-2, IL-10, IL-12, TNF e IFN- $\gamma$  ante influenza A serotipos H9N2 y H5N1. Aumentó los niveles de IgM e IgG en los animales inmunosuprimidos y las fracciones 2, 4 y 6 de AMWP mejoraron la proliferación de linfocitos esplénicos, macrófagos peritoneales y células derivadas de médula ósea en ratones.

Los polisacáridos del astrágalo inducen la actividad de células natural killer (NK) y regulan las vías del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-kB) y TLR4 después de haber sido estimuladas por lipopolisacáridos. Disminuye las citocinas proinflamatorias producidas. Los flavonoides estimulan el índice fagocítico de los macrófagos, la hipersensibilidad de tipo retardada, así como la inducción de óxido nítrico (NO) y las citocinas IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ . Los astragalósidos I y IV presentan efecto contra el virus Cocksackie B3, y disminuye de los títulos del virus y la infiltración de células mononucleares en ratones infectados.<sup>(13)</sup>

- *Eucalyptus globulus* Labill (eucalipto). Es un árbol perenne que pertenece a la familia Myrtaceae, originaria de Australia. La hoja contiene su compuesto principal, el eucaliptol que ha demostrado su efecto antiviral en la influenza-A H1N1 a través de la inhibición del ARNm y su acción en el virus de la bronquitis infecciosa aviar mediante la inhibición del ingreso en fase de penetración y de replicación viral. Recientemente, se ha reportado en un estudio *in silico*, la capacidad de este compuesto para acoplarse al sitio activo de la proteasa, importante en la replicación viral del SARS-CoV-2. Además, posee actividad antiinflamatoria mediante el efecto directo en citocinas proinflamatorias como el TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6. Se ha reportado que puede disminuir las cascadas involucradas en la producción de compuestos como el óxido nítrico. Dentro de la inmunidad innata, también se ha descrito su efecto inmunoestimulante de

activación y aumento de fagocitosis en la población de monocitos *in vitro* y al mismo tiempo un efecto inmunomodulador de las citocinas liberadas por estas células.

En un ensayo clínico, se comprobó la actividad antiinflamatoria en enfermedades como el asma dependiente de esteroides, fundamentada en la reducción de leucotrienos y citocinas proinflamatorias. Permitió a una mayor cantidad de pacientes la reducción de las dosis de corticoesteroides comparados con el grupo placebo, demostrando su efecto antiinflamatorio.<sup>(13)</sup>

- *Aloe vera* L. (sábila). Es una planta xerofítica perenne perteneciente a la familia Xanthorrhoeaceae. En sus hojas encontramos el látex y el gel como principales componentes. El látex se caracteriza por contener polifenoles y ser rico en antraquinonas como aloemodina, aloesina, aloína A y aloína B. El gel tiene como principal compuesto bioactivo el acemanano, además de  $\beta$ -sitosterol, bradicinasas y glicoproteínas.

La actividad inmunomoduladora ha sido bien argumentada a través de la acción de polisacáridos como el acemanano. Ayuda a la maduración de células dendríticas, y de linfocitos CD8 y CD4. Interviene en la regulación de IL-8 e IL-6 mediante el receptor tipo toll 5 (TLR-5), así como de IL-1, TNF- $\alpha$  e IL-10. Participa en la regulación de síntesis de prostaglandina E2 y en la ruta de la ciclooxigenasa por aloína y aloemodina.

Presenta actividad antiviral ARN, principalmente mediada por antraquinonas. Se ha evidenciado su efecto contra el virus de la influenza A (H1N1 y H3N2) y de tipo B, donde la aloína a través de la inhibición de la neuraminidasa del virus reduce la carga viral en los pulmones y la mortalidad en ratones. También se actúa contra los virus dengue sero-tipos 1, 2, 3 y 4, el virus de la encefalitis japonesa y el enterovirus. En un análisis computacional se reportó que el componente aloemodina posee un efecto inhibitor potencial contra la proteasa principal del SARS-CoV-2.

La incorporación de estas plantas y los alimentos son una oportunidad terapéutica que contribuye a controlar las comorbilidades presentes y aminorar algunos de los síntomas que se relacionan con la COVID-19. Los cambios en los hábitos alimentarios contribuyen al control del peso corporal y podría tener beneficios a largo plazo en la prevención de diferentes enfermedades, incluyendo la COVID-19. Podría aumentar la eficacia de los tratamientos farmacológicos y de las vacunas. Ahora más que nunca, el acceso más amplio a una ingesta de estas especies de plantas debe ser una

prioridad y las personas deben ser conscientes de la importancia del estilo de vida saludable para reducir la susceptibilidad y las complicaciones agudas y a largo plazo de la COVID-19.<sup>(13)</sup>

La intervención alimentaria y nutricional con estos compuestos fitoquímicos debe considerarse como parte integral del tratamiento de la COVID-19 en cualquiera de los escenarios de atención. Debemos hacer mayor énfasis en los adultos mayores, las personas frágiles y los pacientes con varias comorbilidades. Cabe esperar una mejor respuesta terapéutica, un acortamiento de la estadía hospitalaria y una reducción de los costos de salud junto con una calidad mejor percibida de la atención médica.

Es necesario resaltar que la mayoría de estas investigaciones son estudios de acoplamiento molecular y experimental, por lo que aún faltan investigaciones pre-clínicas y clínicas para verificar su acción potencial contra el nuevo coronavirus. A criterio de los autores sería pertinente la evaluación en futuros estudios de la efectividad de los extractos totales, si se tiene en cuenta el efecto sinérgico entre los diferentes componentes.

En la búsqueda realizada en nuestro trabajo se reconocen 11 plantas medicinales con efecto antiviral, inmunomodulador y antiinflamatorio. Estas acciones fueron evaluadas en estudios preclínicos y clínicos. De ellas, ocho tienen estudios *in silico* que demuestran su acción anti SARS CoV2. Los micronutrientes presentes en alimentos funcionales desempeñan un importante rol en el sistema inmunitario para la prevención, tratamiento y recuperación de los pacientes con COVID-19.

## Referencias bibliográficas

1. Tanne JH, Hayasaki E, Zastrow M, Pulla P, Smith P, Rada AG. COVID-19: How doctors and healthcare systems are tackling coronavirus worldwide. *BMJ*. 2020;368:m1090. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1090>
2. Ahmed H, Allaf M, Elghazaly H. COVID-19 and medical education. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(7):777-8. DOI: [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30226-7](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30226-7)
3. Pérez Abreu M, Gómez Tejeda J, Diéguez Guach R. Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. *Rev Haban Cienc Med*. 2020 [acceso: 16/05/2022];19(2):e3254. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2020000200005&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2020000200005&lng=es)

4. Romo Romo A, Reyes Torres CA, Janka Zires M, Almeda Valdés P. El rol de la nutrición en la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr.* 2020 [acceso: 23/06/2020];7[aprox. 11 p.]. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/342448855>
5. Pérez-Santana M. Sobre la alimentación y la nutrición en la Covid-19. *Rev Cubana Aliment Nutrición.* 2020 [acceso: 16/05/2022];30(1). Disponible en: <http://revalnutricion.sld.cu/index.php/rcan/article/view/992>
6. Abdin S, Elgendy S, Alyammahi S, Alhamad D, Omar H. Tackling the cytokine storm in COVID-19, challenges and hopes. *Elsevier.* 2020;257:118054. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118054>
7. Ballesteros Pomar MD, Bretón Lesmes I. Nutrición clínica en tiempos de COVID-19. *Rev Endocrinol Diabetes Nutr.* 2020;67(7):427-30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.edinu.2020.05.001>
8. Vásquez García AE, Moyón Constante MA. Recomendaciones nutricionales para pacientes hospitalizados con infección respiratoria grave (IRAG) sospechosa o confirmada por COVID-19. *Rev Colomb Cir.* 2020;35:244-9/Especial COVID-19. DOI: <https://doi.org/10.30944/20117582.654>
9. Kimura Ovando A. Alimentos funcionales. *Med Int Mex.* 2020;36(Supl 4):S8-10. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v36id.4964>
10. Huaccho Rojas J, Balladares A, Yanac Tellería W, Rodríguez CL, Villar López M. Revisión del efecto antiviral e inmunomodulador de plantas medicinales a propósito de la pandemia COVID-19. 2020 [acceso: 23/06/2021]. Disponible en: [https://www.revistaavft.com/images/revistas/2020/avft\\_6\\_2020/18\\_revision\\_del\\_efecto\\_antiviral.pdf](https://www.revistaavft.com/images/revistas/2020/avft_6_2020/18_revision_del_efecto_antiviral.pdf)
11. Vivek S, Arundhati M, Dhananjay S, Sujeet K, Naveen K. Fight COVID-19 depression with immunity booster: Curcumin for psychoneuroimmunomodulation. *Asian J Psychiatry.* DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102378>
12. Pacheco Pantoja E, Ferreyro Bravo FA, Ceballos Cruz AE. COVID-19, diabetes, obesidad e hipertensión arterial: 60 días de pandemia en México. *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr.* 2020 [acceso: 13/02/2021];7:68-79. Disponible en: <https://www.revistadeendocrinologia.com/abstract.php?id=173>
13. Huaccho Rojas J, Balladares Alfonso YT, Rodríguez W, Villar López M. Revisión del efecto antiviral e inmunomodulador de plantas medicinales a propósito de la pandemia COVID-19. *Archiv Venez Farmacol Therapeut.* 2020;39:6. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.4407706>

14. Bormann M, Schipper L, Sand L. Turmeric root and its bioactive ingredient curcumin effectively Neutralize SARS-CoV-2 *in vitro*. Viruses. 2021;13:1914. DOI: <https://doi.org/10.3390/v13101914>
15. Kembuan GJ, Lie W, Tumimomor AH. Potential usage of immune-modulating supplements of the echinacea genus for COVID-19 infection. Infect Diseases. 2020 [acceso: 13/02/2021];4(9):13-7. Disponible en: <http://mdpub.net/fulltext/172-1587215589.pdf>

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.