

# COVID-19 (SARS-CoV-2): ¿Existen alternativas naturales para su tratamiento o prevención?

**Martín A. Lerma-Herrera y Hugo A. García-Gutiérrez**

Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Universidad Michoacana de  
San Nicolás de Hidalgo. Morelia, Michoacán, México.

Contacto: hgarcia@umich.mx

**Resumen:** En la ciudad de Wuhan en China en diciembre del 2019 se reportaron los primeros casos por COVID-19 causado por el virus SARS-CoV-2 (síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2) como resultado de una transmisión con animales. De acuerdo a la Organización de las Naciones Unidas (ONU) en 2022 se han reportado a nivel mundial 458 479 635 casos y 6 047 653 de decesos por COVID-19. La falta de tratamientos contra la enfermedad promovió la búsqueda de alternativas en los productos naturales de origen vegetal y marino. Los productos naturales y compuestos aislados con actividad biológica denominados fitoquímicos, jugaron un papel importante para la elaboración de tratamientos contra enfermedades virales y COVID-19. Así mismo, existe la posibilidad de emplear productos naturales de manera individual o en combinación con medicamentos convencionales para solucionar futuros problemas respiratorios.

**Palabras clave:** COVID-19, productos naturales, fitoquímicos.

## ¿Qué es la COVID-19?

La Organización Mundial de la Salud (OMS), define al acrónimo COVID-19 a partir de “coronavirus” (enfermedad causada por el SARS-CoV-2) más “enfermedad” (disease en inglés) más “19” (terminación del año en el que distribuyó, 2019), expresándose de la siguiente manera (CORonaVirus Disease-19) (RAE, 2020).

## ¿Qué sucede con la COVID-19?

La pandemia del coronavirus (COVID-19) estremeció al mundo en el siglo XXI, provocando una severa crisis de salud, económica y social. Los síntomas comunes de la COVID-19 incluyen fiebre, tos, dificultad para respirar y diarrea, en casos severos puede provocar neumonía e incluso la muerte. El SARS-CoV-2 es un virus muy contagioso que se transmite de persona a persona por medio de secreciones respiratorias y por contacto directo de persona a persona (Xu *et al.*, 2020).

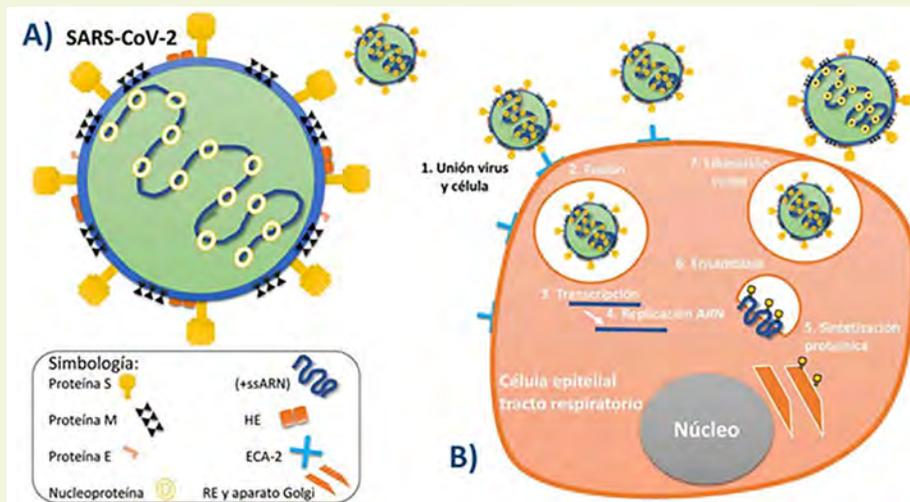


Figura 1. A) Estructuras principales que conforman al virus SARS-CoV-2. B) Ciclo de replicación de SARS-CoV-2. Tomada de Mojica-Crespo y Morales-Crespo, 2020.

El aumento de casos obligó a los sistemas de salud a la agilización de tratamientos efectivos para su control, es así como en el presente año se realizaron hasta el momento la aplicación de 185 796 040 dosis de vacunas (ONU, 2022). Durante el transcurso de la pandemia del coronavirus, México y el mundo presentaron dificultades para enfrentar este reto de salud. En datos de marzo de 2022 en México se determinaron 5 613 870 casos y 321 375 defunciones. Debido a la escasas y falta de tratamientos eficientes en su momento para combatir la pandemia de la COVID-19. Las personas recurrieron a alternativas que les otorgara una mejora en su estado de salud, por lo que los productos naturales de origen vegetal tuvieron una importante relevancia debido a su fácil acceso y bajo costo que les permitiera sobrellevar esa situación.

#### ¿Cuál es la composición y ciclo de replicación del SARS-CoV-2?

Los coronavirus pertenecen a la familia *Coronaviridae*, son un grupo grande de virus y están envueltos de ARN (ácido ribonucleico), son esféricos y en su estructura presentan principalmente las proteínas: glicoproteína viral Spike (S), glicoproteína de membrana (M), envoltura (E) y la nucleoproteína (Zhang y Tang, 2021). Respecto al mecanismo de acción del SARS-CoV-2, el virus entra al organismo a través de las mucosas (oral, nasal o conjuntival), la proteína Spike se une a los receptores ECA-2 de la membrana celular de las células del hospedero. Después de lo anterior, comienza un proceso de fusión entre la membrana del virus y la membrana

plasmática de la célula hospedera, para posteriormente transcribir y replicar el ARN del virus. Una vez finalizado el proceso de replicación del ARN viral y la síntesis proteica se lleva a cabo el ensamblaje de estos en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi de la célula infectada para la liberación de los viriones hacia el medio extracelular (Hillen et al., 2020; Mojica-Crespo y Morales-Crespo, 2020), Figura 1.

#### ¿Qué son los productos naturales?

A lo largo de la historia de la humanidad los acontecimientos aunados a enfermedades que se distribuyen en cada parte del planeta son considerados eventos pandémicos. Los productos naturales son compuestos que se encuentran distribuidos en la naturaleza y pueden ser obtenidos de plantas, organismos marinos y terrestres entre otras fuentes (Ravelo y Braun, 2009). Las plantas se han empleado como opciones terapéuticas para tratar diferentes padecimientos en civilizaciones como los egipcios, griegos y romanos (García, 2020). En especial los productos naturales de origen vegetal se refieren a compuestos que la planta produce que no son necesarios estrictamente para su crecimiento y desarrollo, a los cuales se les denomina metabolitos secundarios. Los metabolitos secundarios (fitoquímicos) pueden participar en aspectos benéficos a la salud y en procesos adaptativos en las plantas, por ejemplo: la defensa de algún tipo de insecto (Ringuet, 2013). Es pertinente el empleo de productos naturales como fuente de principios activos contra

problemas en los que existe un desabasto de fármacos como por ejemplo nuevos agentes antifúngicos y antibacterianos. Los productos naturales tienen una participación importante como fuente de fármacos, aproximadamente 71 productos fueron aprobados por la FDA (Food and Drug Administration, por siglas en inglés) entre 1981-2019, representando un 3.8% además con acción antiviral fueron 6 (3.2%) (Newman y Cragg, 2016, 2020)

#### ¿Cuál es la relación de la COVID-19 con las plantas?

Algunas plantas han jugado un papel importante en el desarrollo y el tratamiento de fármacos, logrando mejoras en la calidad de vida de muchos pacientes. Es por ello que los fitoquímicos pueden prevenir la COVID-19 alterando o interfiriendo en la estructura de las proteínas y provocar cambios en su ciclo de replicación (Adhikari *et al.*, 2021). Cabe mencionar que existe una elevada relación (95-100%) entre partes del virus de las cepas SARS-CoV-2 y SARS-CoV (Xu *et al.*, 2020). La comparación en las variables epidemiológicas radica principalmente en SARS-CoV con una letalidad del 10%, el predominio de edad entre 24 y 78 años con un 54% de personas de sexo femenino y el tiempo de transmisibilidad es mayor durante la fiebre y tos. Respecto al SARS-CoV-2 la letalidad es menor con un 5.17%, el predominio de edad oscila entre los 49 y 59 años predominando el sexo masculino y el tiempo de transmisibilidad es de 1 o 2 días antes del inicio de los síntomas hasta 6 días después (Rodríguez y León, 2020).

En la literatura se han encontrado plantas cuyo empleo podrían ayudar a mitigar los síntomas de la COVID-19. Los compuestos aislados de diversas fuentes naturales como el ácido betulínico, el índigo, áloe-emodina, luteolina, terpenoides, quercetina y los galatos pueden ser efectivos contra proteínas virales denominadas proteasas e inhibir los ciclos replicativos del virus (Chojnacka *et al.*, 2020). De la planta denominada flor del infierno (*Lycoris radiata* Miq.), el extracto de etanol de tallos se han encontrado efectos antivirales con la inhibición de un 50% ( $IC_{50} = 0.0024 \mu\text{g/mL}$ ) de los cambios ocasionados por el virus SARS-CoV experimentalmente en células (*in vitro*) con las células Vero (células de riñón de mono verde

africano), así como también compuestos como la reserpina ( $IC_{50} = 6.0-3.4 \mu M$ ) obtenida de especies del género *Rauwolfia* (Pandey *et al.*, 2020). Fármacos empleados para tratar otros virus como el SARS-CoV pueden ser efectivos contra SARS-CoV-2, como lo es el ácido betulínico ( $IC_{50} = 0.63 \mu M$ ) con una inhibición de la replicación viral (Verma *et al.*, 2020). Es importante mencionar que el fitoquímico denominado glicirricina ( $IC_{50} = 364.5 \mu M$ ) (obtenido de raíces de regaliz (*Glycyrrhiza glabra* L.) ha mostrado un mayor efecto antiviral contra SARS-CoV respecto al fármaco ribavirina (Cinatl

*et al.*, 2003; Crance *et al.*, 2003). De la especie *Cladosporium* sp. 7951, fueron aislados análogos de aspulvinonas y probados frente a SARS-CoV-2 en células J774A.1 (tumor de ratón BALB/c) (Liang *et al.*, 2022). De la especie *Cannabis sativa*, compuestos aislados como el ácido cannabigerólico (CBGA,  $IC_{50} = 23.3 \mu M$ ) y el ácido cannabidiolico (CBDA,  $IC_{50} = 21.47 \mu M$ ) (Van Breemen *et al.*, 2022) fueron efectivos contra SARS-CoV-2 en un modelo *in vitro*. De la misma manera en el extracto de éter etílico de rizomas de la especie *Dryopteris wallichiana* los compuestos wallichina C ( $IC_{50} = 4.5 \mu M$ )

y wallichina D ( $IC_{50} = 12.1 \mu M$ ) así como la combinación de los mismos ( $IC_{50} = 6.8 \mu M$ ) mostró inhibición de la replicación contra SARS-CoV-2 (Hou *et al.*, 2022). Por otro lado, en un estudio *in vitro* empleando células epiteliales de pulmón se determinó la actividad anti-SARS-CoV-2 del extracto de *Andrographis paniculata* ( $IC_{50} > 100 \mu g/mL$ ) cuyo componente responsable es el andrografólido ( $IC_{50} = 81.5-13.2 \mu M$ ) (Sa-ngiamsuntorn *et al.*, 2021). Compuestos como los flavonoides obtenidos comercialmente como la miricetina ( $IC_{50} = 2.7 \mu M$ ) y de la especie *Scutellaria baicalensis* el compuesto

Tabla 1. Compuestos y productos naturales como antivirales

Compuesto	Fórmula	Dosis ( $IC_{50}$ en $\mu M$ )	Modelo de estudio	Referencia
Licorina	$C_{16}H_{17}NO_4$	0.0012	Células Vero E6	(Pandey <i>et al.</i> , 2020)
Reserpina	$C_{33}H_{40}N_2O_9$	6.0-3.4		
Ácido betulínico	$C_{30}H_{48}O_3$	0.6		
Glicirricina	$C_{42}H_{62}O_{16}$	364.5		(Verma <i>et al.</i> , 2020) (Cinatl <i>et al.</i> , 2003; Crance <i>et al.</i> , 2003)
Homofascaplisina A	$C_{21}H_{17}ClN_2O_2$	1.1	Células Calu-3	(Chhetri <i>et al.</i> , 2022)
(+)-aureol	$C_{15}H_8O_6$	4.0		
Bromoficolida A	$C_{27}H_{37}Br_3O_4$	6.9	Células J774A.1	(Liang <i>et al.</i> , 2022)
Análogos de aspulvinonas	-----	10.3-7.7		
CBGA	$C_{22}H_{32}O_4$	23.3		
CBDA	$C_{22}H_{30}O_4$	21.4	Células Vero E6	(Van Breemen <i>et al.</i> , 2022)
Wallichina C+D	-----	6.8		
Wallichina C	$C_{42}H_{54}O_{10}$	4.5		
Wallichina D	$C_{42}H_{54}O_{10}$	12.1	Células Calu-3	(Sa-ngiamsuntorn <i>et al.</i> , 2021)
Andrografólido	$C_{20}H_{30}O_5$	81.5-13.2		
Miricetina	$C_{15}H_{10}O_8$	2.7	Helicasa del SARS-CoV, nsp13	(Yu <i>et al.</i> , 2012)
Scutellareina	$C_{15}H_{10}O_6$	0.8		
Epigalocatequina galato	$C_{22}H_{18}O_{11}$	2.5	SARS-CoV-2, endonucleasa nsp15	(Hong <i>et al.</i> , 2021)
Baicalina	$C_{21}H_{18}O_{11}$	7.9		

Líneas punteadas indican datos no identificados.

Tabla 1. Compuestos y productos naturales como antivirales. Líneas punteadas indican datos no identificados.



Figura 2. (A), Planta de té verde. Tomada de <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-el-te-verde-13032231>. (B), Planta de diente de león. Tomada de <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-internacional-acupuntura-279-articulo-nutricion-el-diente-leon-13108647>.

scutellareina ( $IC_{50} = 0.8 \mu M$ ) presentaron inhibición de la helicasa una proteína importante en la replicación del virus SARS-CoV (Yu *et al.*, 2012). El extracto de té verde ( $IC_{50} = 2.5 \mu g/mL$ ), epigallocatequina galato ( $IC_{50} = 2.5 \mu M$ ), baicalina ( $IC_{50} = 7.9 \mu M$ ) presentaron inhibición de la reproducción del virus interfiriendo en la proteína endonucleasa nsp15 del SARS-CoV-2 (Hong *et al.*, 2021).

En estudios computacionales (*in silico*) los compuestos identificados del té verde (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze): galato de epigallocatequina, galato de epicatequina y galato de 3-galocatequina así mismo la cichoriina en el diente de león (*Taraxacum officinale* L. Weber ex F. H. Wigg) podrían tener una participación importante frente a SARS-CoV-2, sin embargo no se muestran estudios preclínicos que corroboren los resultados obtenidos (Chojnacka *et al.*, 2020; Rivero-Segura y Gomez-Verjan, 2021).

Mientras tanto los compuestos aislados del extracto metanólico de *Fascaplysinopsis reticulata* como la homofascaplisina A ( $IC_{50} = 1.1 \mu M$ ) y el (+)-aureol ( $IC_{50} = 4.0 \mu M$ ) así como en la especie *Callophycus serratus* el compuesto bromoficolida A ( $IC_{50} = 6.9 \mu M$ ) presentaron una inhibición del SARS-CoV-2 en células Calu-3 (cáncer de pulmón humano) (Chhetri *et al.*, 2022), Tabla 1. La COVID-19 no se combate con las plantas y la mayoría de los compuestos anteriormente mencionados debido a que hacen falta más estudios que demuestren que su uso sea seguro. Algunos ejemplos de plantas aparecen en la Figura 2.

Como conclusiones podemos mencionar que se han obtenido compuestos de productos naturales en su mayoría de plantas los cuales algunos han sido evaluados experimentalmente *in vitro* en células, así como en estudios computacionales *in silico* como posibles alternativas contra el bloqueo de receptores y proteínas relacionadas con el SARS-CoV-2. A su vez las moléculas analizadas pueden jugar un papel importante en futuros problemas respiratorios, los estudios pre-clínicos y clínicos deben continuar para conocer los posibles efectos de los mejores candidatos para una aplicación en el área de la salud.

#### Referencias

Adhikari, B., Marasini, B. P., Rayamajhee, B., Bhattarai, B. R., Lamichhane, G., Khadayat, K., Adhikari, A., Khanal, S., y Parajuli, N. (2021). Potential roles of medicinal plants for the treatment of viral diseases focusing on COVID-19: A review. *Phytother Res*, 35(3), 1298-1312. <https://doi.org/10.1002/ptr.6893>

Chhetri, B. K., Tedbury, P. R., Sweeney-Jones, A. M., Mani, L., Soapi, K., Manfredi, C., Sorscher, E., Sarafianos, S. G., y Kubanek, J. (2022). Marine natural products as leads against SARS-CoV-2 infection. *J. Nat. Prod*, 85(3), 657-665. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.2c00015>

Chojnacka, K., Witek-Krowiak, A., Skrzypczak, D., Mikula, K., y Mlynarz, P. (2020). Phytochemicals containing biologically active polyphenols as an effective agent against Covid-19-inducing coronavirus. *J. Funct. Foods*, 73, 104146. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104146>

Cinatl, J., Morgenstern, B., Bauer, G., Chandra, P., Rabenau, H., y Doerr, H. (2003). Glycyrrhizin, an

active component of licorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *Lancet*, 361(9374), 2045-2046. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13615-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13615-X)

Crance, J. M., Scaramozzino, N., Jouan, A., Garin, D. (2003). Interferon, ribavirin, 6-azauridine and glycyrrhizin: antiviral compounds active against pathogenic flaviviruses. *Antivir. Res*, 58, 73-79

Garcia, S. (2020). Pandemics and traditional plant-based remedies. A historical-botanical review in the era of COVID19. *Front. Plant Sci*, 11, 571042. <https://doi.org/10.3389/fpls.2020.571042>

Hillen, H.S., Kocic, G., Farnung, L., Dlenemann, C., Tegunov, D., y Cramer, P. (2020) Structure of replicating SARS-CoV-2 polymerase. *Nature*, 584, 154-156. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2368-8>

Hong, S., Seo, S. H., Woo, S.-J., Kwon, Y., Song, M., & Ha, N.-C. (2021). Epigallocatechin gallate inhibits the uridylyl-transferase nsp15 and efficiently neutralizes the SARS-CoV-2 strain. *J. Agric. Food Chem*, 69(21), 5948-5954. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c02050>

Hou, B., Zhang, Y.-M., Liao, H.-Y., Fu, L.-F., Li, D.-D., Zhao, X., Qi, J.-X., Yang, W., Xiao, G.-F., Yang, L., Zuo, Z.-Y., Wang, L., Zhang, X.-L., Bai, F., Yang, L., Gao, G. F., Song, H., Hu, J.-M., Shang, W.-J., y Zhou, J. (2022). Target-based virtual screening and LC/MS-guided isolation procedure for identifying phloroglucinol-terpenoid inhibitors of SARS-CoV-2. *J. Nat. Prod*, 85(2), 327-336. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.1c00805>

Liang, X.-X., Zhang, X.-J., Zhao, Y.-X., Feng, J., Zeng, J.-C., Shi, Q.-Q., Kaunda, J. S., Li, X.-L., Wang, W.-G., y Xiao, W.-L. (2022). Aspulvins A-H, aspulvinone analogues with SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> inhibitory and anti-inflammatory activities from an Endophytic *Cladosporium* sp. *J. Nat. Prod*, 85(4), 878-887. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.1c01003>

Mojica-Crespo, R., y Morales-Crespo, M. M. (2020). Pandemia COVID-19, la nueva emergencia sanitaria de preocupación internacional: Una revisión. *Medicina de Familia. SEMERGEN*, 46, 65-77. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.05.010>

Newman, D. J., & Cragg, G. M. (2016). Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. *J. Nat. Prod*, 79(3), 629-661. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b01055>

Newman, D. J., y Cragg, G. M. (2020). Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. *J. Nat.*

*Prod*, 83(3), 770-803. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01285>

ONU. (2022, marzo 16). *Información oficial de las Naciones Unidas. Coronavirus*. <https://coronavirus.onu.org.mx/coronavirus>

Pandey, A., Khan, M. K., Hamurcu, M., y Gezgin, S. (2020). Natural plant products: a less focused aspect for the COVID-19 viral outbreak. *Front. Plant Sci*, 11, 568890. <https://doi.org/10.3389/fpls.2020.568890>

RAE. (2020). *Crisis del COVID-19: Sobre la escritura de «coronavirus»*. <https://www.rae.es/noticia/crisis-del-covid-19-sobre-la-escritura-de-coronavirus>.

Ravelo, Á. G., y Braun, A. E. (2009). *Relevancia de los productos naturales en el descubrimiento de nuevos fármacos en el s. XXI. Rev. R. Acad. Cienc. Exact. Fis. Nat.* 103(2), 409-419.

Ringuelet, J. A. (2013). *Productos naturales vegetales*. D - Editorial de la Universidad Nacional de La Plata. <http://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=4499379>

Rivero-Segura, N. A., y Gomez-Verjan, J. C. (2021). *In silico* screening of natural products isolated from mexican herbal medicines against COVID-19. *Biomolecules*, 11(2), 216. <https://doi.org/10.3390/biom11020216>

Rodríguez, M. D., y León, C. L. (2020). Similitudes y diferencias entre el síndrome respiratorio agudo severo causado por SARS-CoV y la COVID-19. *Rev. Cubana Pediatr.*, 92.

Sa-ngiamsuntorn, K., Suksatu, A., Pewkliang, Y., Thongsri, P., Kanjanasirirat, P., Manopwisedjaroen, S., Charoensuththivarakul, S., Wongtrakoongate, P., Pitiporn, S., Chaopreecha, J., Kongsomros, S., Jearawuttanakul, K., Wannalo, W., Khemawoot, P., Chutipongtanate, S., Borwornpinyo, S., Thitithanyanont, A., y Hongeng, S. (2021). Anti-SARS-CoV-2 activity of *Andrographis paniculata* extract and its major component andrographolide in human lung epithelial cells and cytotoxicity evaluation in major organ cell representatives. *J. Nat. Prod*, 84(4), 1261-1270. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.0c01324>

Van Breemen, R. B., Muchiri, R. N., Bates, T. A., Weinstein, J. B., Leier, H. C., Farley, S., & Tafesse, F. G. (2022). Cannabinoids block cellular entry of SARS-CoV-2 and the emerging variants. *J. Nat. Prod*, 85(1), 176-184. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.1c00946>

Verma, S., Twilley, D., Esmear, T., Oosthuizen, C. B., Reid, A.-M., Nel, M., y Lall, N. (2020). Anti-SARS-CoV natural products with the potential to inhibit SARS-CoV-2 (COVID-19). *Front. Pharmacol*, 11, 561334. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.561334>

Xu, K., Cai, H., Shen, Y., Ni, Q., Chen, Y., Hu, S., Li, J., Wang, H., Yu, L., Huang, H., Qiu, Y., Wei, G., Fang, Q., Zhou, J., Sheng, J., Liang, T., y Li, L. (2020). Translation: Management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Experience in Zhejiang province, China. *IMD*, 2(2), 55-63. <https://doi.org/10.1097/IM9.000000000000023>

Yu, M.-S., Lee, J., Lee, J. M., Kim, Y., Chin, Y.-W., Jee, J.-G., Keum, Y.-S., y Jeong, Y.-J. (2012). Identification of myricetin and scutellarein as novel chemical inhibitors of the SARS coronavirus helicase, nsP13. *Bioorg. Med. Chem. Lett*, 22(12), 4049-4054. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.04.081>

Zhang, Y., y Tang, L. V. (2021). Overview of targets and potential drugs of SARS-CoV-2 according to the viral replication. *J. Proteome Res*, 20(1), 49-59. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.0c00526>