

REVISIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIVIRAL IN VITRO DE PLANTAS SUDAMERICANAS A PROPÓSITO DEL CORONAVIRUS SARS-CoV-2

REVIEW OF IN VITRO ANTIVIRAL ACTIVITY OF SOUTH AMERICAN
PLANTS ON PURPOSE OF SARS-CoV-2 CORONAVIRUS

Omar Vacas C.^{1*}, Miguel Vivas R.², Patricio Herrera M.²,
Valeria Andrango G.² & Fernanda Pilaquinga F.^{2*}

Recibido: 16 de julio 2020 / Aceptado: 23 de octubre 2020

DOI: 10.26807/ia.vi.180

Palabras claves: actividad antiviral, coronavirus, in vitro, plantas,
SARS-CoV-2, Sudamérica.

Keywords: antiviral activity, coronavirus, in vitro, plants, SARS-CoV-2,
South America.

RESUMEN

La alerta por la pandemia causada por el coronavirus SARS-CoV-2 ha desatado una carrera contra el tiempo en la búsqueda de un posible tratamiento. Varios fármacos antivirales, empleados para controlar el desarrollo de la enfermedad,

1 Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Herbario QCA, Quito, Ecuador (correspondencia*: owvacas@puce.edu.ec)

2 Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Escuela de Ciencias Químicas, Quito, Ecuador (miguelangell_93@hotmail.com; jpherrera@puce.edu.ec; vandrango075@puce.edu.ec; correspondencia*: mfpilaquingaf@puce.edu.ec)

son derivados de moléculas obtenidas de plantas; sin embargo, su aislamiento puede resultar en la disminución o anulación del efecto. El uso de plantas ancestrales y las terapias naturales en países en vías de desarrollo, donde el acceso a un tratamiento farmacológico específico aún es limitado, representan la primera línea de defensa frente al virus. En el presente estudio se analizaron varias investigaciones respecto a la actividad *in vitro* de plantas sudamericanas con potencial actividad antiviral, clasificadas por países (Argentina, Brasil, Bolivia, Chile, Colombia, Ecuador, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela). La familia Asteraceae presentó el mayor porcentaje de uso para el tratamiento de enfermedades respiratorias con un 18 %. Se concluye que la biodiversidad de plantas sudamericanas puede ser aprovechada, por lo que se sugiere realizar un estudio *in vitro* sobre el virus SARS-CoV-2.

ABSTRACT

The alert for the pandemic caused by the SARS-CoV-2 coronavirus has unleashed a race against time in search of a possible treatment. Several antiviral drugs used to control the development of the disease are derived from molecules obtained from plants, however, their isolation can result in the reduction or cancellation of the effect. The use of ancestral plants in developing countries, where access to a specific pharmacological treatment is still limited, natural therapies represent the first line of defense against the virus. In the present study, several investigations regarding the *in vitro* activity of South American plants with potential antiviral activity were analyzed, classified by country (Argentina, Brazil, Bolivia, Chile, Colombia, Ecuador, Paraguay, Peru, Uruguay and Venezuela). The Asteraceae family presented the highest percentage of use for the treatment of respiratory diseases with 18 %. It is concluded that the biodiversity of South American plants can be exploited, so it is suggested to carry out an *in vitro* study on the SARS-CoV-2 virus.

INTRODUCCIÓN

Desde que el ser humano ha existido, los virus han sido responsables de varias enfermedades (Susan van et. al., 2010). La Organización Mundial de la Salud (OMS), estima que el virus de la gripe (influenza) cada año infecta de 25 a 50 millones de personas en todo el mundo (Mousa, 2017).

Los coronavirus (CoVs) pertenecen a la familia Coronaviridae y han sido causantes de varias epidemias, tanto en animales como en seres humanos (Möstl, 1990). Se clasifican en las subfamilias Coronavirinae y Torovirinae. Considerando las características serológicas y moleculares, la subfamilia Coronavirinae, se clasifica en coronavirus alfa, beta, delta y gama, mientras que la subfamilia Torovirinae en: torovirus y bafinivirus (Cho & Hoet, 2014; Kasmi et. al., 2019). Las estructuras del CoVs son esféricas y miden entre 120 y 220 nm de diámetro (Masters, 2006), sus glicoproteínas poseen una forma puntiaguda y recubren la estructura del virus, dando una apariencia de corona (Kasmi et. al., 2019). Estos virus contienen el genoma no segmentado de ARN viral positivo más grande cono-

cido, que va desde 23 a 33 kb de longitud, además son capaces de codificar proteínas pertenecientes a membranas que agregan virones: nucleoproteínas, membrana, envoltura y espiga (Cotten et. al., 2014). Los coronavirus humanos (HCoVs) se localizan principalmente en el tracto respiratorio y en su mayoría provocan afecciones graves (de Groot et al., 2012). Estos virus poseen una similitud genética y filogenética con los coronavirus presentes en animales. Los murciélagos son portadores de varios coronavirus, incluyendo el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) (Chan et al., 2013). La evidencia genética y serológica determinó que, a finales del 2002, el virus del SARS-CoV pasó la barrera de especies a los seres humanos, por medio de los pangumas (*Paguma larvata*), mientras que el MERS-CoV a través de los camellos (*Camelus* sp.) hace aproximadamente 30 años (De Wit et. al., 2016). El brote del SARS-CoV en 2003 y del MERS-CoV en 2012 fue propagado entre humanos por transmisión nosocomial (Petrosillo et al., 2020). La

OMS consideró a estos virus como patógenos emergentes (Kasmi et al., 2019). Un patógeno emergente es un agente infeccioso, cuyo rango geográfico incrementa después de su primer ataque, mientras que un patógeno reemergente es aquel que se disemina geográficamente en una población conocida (Engering et al., 2013).

A finales del año 2019 fue descubierto en Wuhan, provincia de Hubei (China), un nuevo CoV denominado SARS-CoV-2, el mismo que se manifiesta como una neumonía atípica (Walls et al., 2020). La relación con el SAR-CoV no solo radica en el nombre sino en su origen, los murciélagos como se mencionó anteriormente. Sin embargo, la transmisión zoonótica no fue directa, ya que el SARS-CoV-2 utilizó un animal intermedio que aún es desconocido (Zhang et al., 2020). La búsqueda del huésped intermedio es de gran importancia para el bloqueo de la transmisión entre especies. Los pangolines malayos (*Manis javanica*) han sido objeto de estudio, debido a que en el último año presentaron afecciones pulmonares con un virus que tiene un rango de similitud del 80 a

89 % con el virus SARS-CoV-2 (Huang et al., 2020; Liu et al., 2019). El virus SARS-CoV-2 tiene un tiempo de incubación de 2 a 14 días. Los síntomas pueden iniciar con una afección respiratoria leve, seguida de una neumonía grave y terminar con un shock séptico (Shen et al., 2020). Su rango de letalidad va del 2 al 3 % en la población pediátrica (menos propensa), para el caso de la población adulta con enfermedades preexistentes la letalidad es mucho mayor (Chen et al., 2020). Si bien su letalidad es menor que la del virus SARS-CoV con un 30 % y MERS-CoV con un 36 %, su velocidad de contagio de humano a humano es mucho más rápida (Bonilla-Aldana et al., 2020; De Wit et al., 2016; Calvo et al., 2020). La OMS, a finales de enero de 2020, informó a nivel internacional la emergencia de salud pública en China por el brote de SARS-CoV-2 (WHO, 2020). El virus SARS-CoV-2, pasó de ser un problema local a una problemática mundial. No se dispone de un tratamiento específico que sea totalmente efectivo, ni de una vacuna preventiva que limite el contagio (Robson, 2020).

Las plantas son un tratamiento alternativo para las enfermedades que producen ciertos virus. Muchas de ellas poseen características antivirales, antibacterianas, anticancerígenas y antiinflamatorias (Chiru et. al., 2020). Por su capacidad virucida, han sido utilizadas para combatir varios virus de la familia Coronaviridae, como el virus SARS-CoV, la diarrea epidémica porcina (PEDV) y el coronavirus murino (MHV). Además, su eficacia se ha comprobado en otro tipo de virus como los de hepatitis (VHB), sida (VIH), herpes (VHS), entre otros (Kim et al., 2008; Cheng, Ng, Chiang, & Lin, 2006; Hao et al., 2012; Mohammadi Pour, Fakhri, Asgary, Farzaei & Echeverría, 2019). Varios estudios han reportado que plantas usadas tradicionalmente, pueden ser útiles para aislar compuestos importantes que se emplean en fármacos antivirales (Lee et. al., 2018). Uno de los fármacos usados para tratar el virus SARS-CoV-2, es Oseltamivir, un profármaco antiviral selectivo contra el virus de la influenza, obtenido a partir del ácido shikímico presente en el anís *Illicium anisatum*, o del ácido tánico que se encuentra en la corteza del eucalipto *Eucalyptus globulus*. La capacidad antiviral de las

plantas depende de varios compuestos fitoquímicos: flavonoides, lignanos, cumarinas, alcaloides, políinas, proteínas, péptidos, terpenoides, entre otros (Jassim & Naji, 2003). Su mecanismo de acción radica en limitar la formación de ARN viral, con lo cual se disminuye la replicación del virus (Chen & Du, 2020; Kim et al., 2008; Yang et al., 2020).

Las especies de las familias Asteraceae, Lamiaceae y Fabaceae presentan el mayor porcentaje de uso para el tratamiento de enfermedades respiratorias con un 16.50, 8,80 y 5,50 % respectivamente. Además, existen otras familias botánicas promisorias como son: Adoxaceae, Amaranthaceae, Anacardiaceae, Apiaceae, Betulaceae, Brassicaceae, Erythroxylaceae, Juglandaceae, Lauraceae, Myrtaceae, Plantaginaceae, Poaceae, entre otras. (Bussmann & Sharon, 2006).

Varias especies son empleadas en tratamientos de enfermedades respiratorias y como antivirales: *Salvia* L. (Ali-Shtayeh et al., 2000), *Alternanthera* sp. (Biella et al., 2008), *Thymus* L. (Jarić et al., 2007), *Apium graveolens* L. (Atta & Alkofahi, 1998), *Lavan-*

dula L. (Hajhashemi et al., 2003), *Juglans* L. (Cruz-Vega et al., 2008), *Plantago* L. y *Eucalyptus* sp. (Andrade-Cetto, 2009) (Rakover et al., 2008), *Raphanus* L. (Ishtiaq et al., 2007), *Alnus* sp. y *Sambucus* L. (Turner & Hebda, 1990), *Perezia* sp. (Enríquez et al., 1980), *Erythroxylum* sp. (Weil, 1978), *Myroxylon* sp. (Linares & Bye, 1987), *Clibadium* L. (Pérez-García et al., 2001), *Cymbopogon* sp. y *Cinnamomum* sp. (Girón et al., 1991), *Prosopis* L. (Hebbar et al., 2004), *Schinus molle* L. (Braga et al., 2007), *Acmella* sp. (Holetz et al., 2002), etc.

La región de América Latina y el Caribe cuenta con poco más de 2000 millones de hectáreas de superficie terrestre, 15 % de la superficie terrestre del planeta, y posee el mayor número de especies y ecorregiones del mundo.

En este estudio se presenta una revisión bibliográfica de la actividad antiviral *in vitro* de varias plantas sudamericanas agrupadas por países que pueden ser potencialmente ensayadas sobre el virus SARS-CoV-2.

METODOLOGÍA

En la Tabla 1 se muestra un resumen de los estudios revisados respecto a la actividad antiviral *in vitro* de las

plantas sudamericanas agrupadas por países.

Tabla 1. Resumen de la actividad antiviral *in vitro* de plantas sudamericanas clasificadas por países.

Especie	Familia botánica	Dosis empleadas	Virus células	Tipos de genético	Material
Argentina					
<i>Aloysia gratissima</i>	Verbenaceae	VC ₅₀ 65 µg/mL	VHS-1	-	ADN
<i>Lippia junelliana</i>	Verbenaceae	VC ₅₀ 20 µg/mL	JUNV	-	ARN
<i>Lippia turbinata</i>	Verbenaceae	VC ₅₀ 14 µg/mL	JUNV	-	ARN
<i>Artemisia douglasian</i>	Asteraceae	VC ₅₀ 60 µg/mL	DENV-2	-	ARN

<i>Eupatorium patens</i>	Asteraceae	VC ₅₀ 150 µg/mL	DENV-2	-	ARN
<i>Buddleja cordobensis</i>	Buddlejaceae	VC ₅₀ 157,2 µg/mL	VHS-1	Vero	ADN
<i>Lippia turbinata</i>	Verbenaceae	VC ₅₀ 14 µg/mL	JUNV	Vero	ARN
<i>Pectis odorata</i>	Asteraceae	VC ₅₀ 39,6 µg/mL	DENV-2	Vero	ARN
Bolivia					
<i>Boerhavia caribaea</i>	Nyctaginaceae	IC ₅₀ 100 µg/mL	VIH	linfoblastoides T MT-2	ARN
<i>Satureja boliviana</i>	Lamiaceae	EC ₅₀ 1-5 µg/mL	VHS-1 y VSV	HeLa, Vero, BHK-21	ADN / ARN
Brasil					
<i>Trixis praestans</i>	Asteraceae	EC ₅₀ 214-250 µg/mL	VHS-1	Vero	ADN
<i>Cuphea carthagenensis</i>	Lythraceae	EC ₅₀ 4-31 µg/mL	VHS-1	Vero	ADN
<i>Tabernaemontana catharinensis</i>	Apocynaceae	IC ₅₀ < 48,34 mg/mL	VHS-1	HEp-2	ADN
<i>Polygonum spectabile</i>	Polygonaceae	EC ₅₀ entre 21,9 y 34,2 µg/mL	VHS-1, EMCV, VACV y DENV-2	Vero y LLCMK2	ADN / ARN / ADN / ARN
<i>Araucaria angustifolia</i>	Araucariaceae	EC ₅₀ 50,51 µg/mL	VHS-1	Vero	ADN
Colombia					
<i>Prunella vulgaris</i>	Lamiaceae	CC ₅₀ 30 µg/mL	VHS-1	línea celular linfoide MT-4, y en células mononucleares	ADN
<i>Byrsonima verbascifolia</i>	Malpighiaceae	EC ₅₀ 2,5 µg/mL	VHS-1	Vero	ADN
<i>Tabernaemontana cymosa</i>	Apocynaceae	CC ₅₀ > 300 µg/mL	DENV- 2/NG y DENV- 2/16681	Vero y U937	ARN
<i>Caryodendron orinocense</i>	Euphorbiaceae	125 µg/mL HSV-2 y 62,5 µg/mL BoHV-1	VHS-2 y BoHV-1	línea celular proveniente de riñón de hámster	ADN
Chile					
<i>Escallonia illinita</i>	Saxifragaceae	IC ₅₀ 40 µg/mL	VHS-1	Vero	ADN
<i>Cassia stipulacea</i>	Caesalpiniaceae	IC ₅₀ 80 µg/mL	VHS-1	Vero	ADN
<i>Aristolotelia chilensis</i>	Elaeocarpaceae	IC ₅₀ 40 µg/mL	VHS-2	Vero	ADN

<i>Drymis winteri</i>	Winteraceae	IC ₅₀ 35 y 80 µg/mL	VHS-2	Vero	ADN
<i>Elytropus chilensis</i>	Apocynaceae	IC ₅₀ 100 µg/mL	VHS-2	Vero	ADN
<i>Luma apiculata</i>	Myrtaceae	IC ₅₀ 100 µg/mL	VHS-2	Vero	ADN
<i>Limonium brasiliense</i>	Plumbaginaceae	EC ₅₀ 185 µg/mL	VHS-1	Vero	ADN
<i>Psidium guajava</i>	Myrtaceae	EC ₅₀ 118 µg/mL	VHS-1	Vero	ADN
<i>Phyllanthus niruri</i>	Phyllanthaceae	EC ₅₀ 60 µg/mL	VHS-1	Vero	ADN
Ecuador					
<i>Croton lechleri</i>	Euphorbiaceae	ED ₅₀ 35,6 y 20,5 µg/mL	VHS-1 y VHS-2	No menciona	ADN
<i>Kalanchoe pinnata</i>	Crassulaceae	IC ₅₀ 4,5-5,4 µg/mL	VHS-1 y VHS-2	KPB-100 y KPB-200	ADN
Paraguay					
<i>Ilex paraguariensis</i>	Aquifoliaceae	EC ₅₀ 6,6 µg/mL	VHS-1	Vero y GMK AH1	ADN
<i>Ilex paraguariensis</i>	Aquifoliaceae	EC ₅₀ 7,1 µg/mL	VHS-2	Vero y GMK AH1	ADN
<i>Cordia salicifolia</i>	Boraginaceae	EC ₅₀ 0,85 µg/mL	VHS-1	HeLa	ADN
<i>Acanthospermum australe</i>	Asteraceae	EC ₅₀ 70 µg/mL	BoHV-4	HEp-2	ADN
<i>Acanthospermum australe</i>	Asteraceae	EC ₅₀ 36 µg/mL	Poliovirus	HEp-2	ARN
<i>Solanum rantonnetii</i>	Solanaceae	IC ₅₀ de 7 µg/mL	VHC	Huh-7	ARN
Perú					
<i>Socratea exorrhiza</i>	Arecaceae	IC ₅₀ 25 µg/mL	VHC	Vero, Huh-7 y HEpG2	ARN
<i>Lepidium meyenii</i>	Brassicaceae	IC ₅₀ 5,4 µg/mL	Influenza A	MDCK	ARN
<i>Lepidium meyenii</i>	Brassicaceae	IC ₅₀ 7,69 µg/mL	Influenza B	MDCK	ARN
Uruguay					
<i>Scutia buxifolia</i>	Rhamnaceae	EC ₅₀ 6,44 (corteza tallo) a 34,95 (hojas) µg/mL	VHS-1	HEp-2	ADN
<i>Cryptopleura ramosa</i>	Delesseriaceae	IC ₅₀ rango 1,6 a 4,2 µg/mL	VHS-1 y VHS-2	Vero	ADN
Venezuela					
<i>Melia azedarach</i>	Meliaceae	IC ₅₀ 1,46 µg/mL	VHS-1	Vero	ADN
<i>Psidium guinense</i>	Myrtaceae	IC ₅₀ 8,5 µg/mL	VHS-1	Vero	ADN

Plantas de Argentina

Los aceites esenciales obtenidos de

las hojas, flores e incluso frutos de ocho plantas aromáticas de la provincia de San Luis, Argentina, se anali-

zaron para determinar su actividad antiviral contra el virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1), el virus Junín (JUNV) y el virus del dengue tipo 2 (DEN-2). Para determinar la capacidad antiviral se llevaron a cabo ensayos *in vitro* con células Vero. El aceite esencial de *Aloysia gratissima* (Verbenaceae) inactivó a VHS-1 con una concentración virucida máxima promedio (VC₅₀) de 65 µg/mL. La inhibición más potente contra JUNV se observó con el aceite esencial de *Lippia junelliana* (Verbenaceae) y *Lippia turbinata* (Verbenaceae) con valores de VC₅₀ entre 20 y 14 µg/mL, respectivamente. Finalmente, *Artemisia douglasiana* (Asteraceae) y *Eupatorium patens* (Asteraceae) tuvieron un efecto perceptible sobre DEN-2 con valores de VC₅₀ de 60 y 150 µg/mL, respectivamente (García et al., 2003).

Por otro lado, los aceites esenciales de siete plantas aromáticas de las provincias de Córdoba, San Luis y San Juan, Argentina, se examinaron contra el virus VHS-1, DENV-2 y JUNV en células Vero. Los aceites mostraron un efecto variable según el tipo de virus. El aceite esencial de *Buddleja cordobensis* (Buddlejaceae) destacó por su CC₅₀ y VC₅₀ de 157,2

µg/mL y 54,1 g/mL, respectivamente, contra VHS-1. El valor más elevado de acción antiviral contra JUNV se observó con el aceite esencial de *Lippia turbinata* (Verbenaceae), con un VC₅₀ de 14 µg/mL y un CC₅₀ de 313,5 µg/mL. Finalmente, el mayor valor de actividad antiviral contra DENV-2 fue de *Pectis odorata* (Asteraceae) con valores de VC₅₀ y CC₅₀ de 39,6 y 73,9 µg/mL, respectivamente (Duschatzky et. al., 2005).

En otro estudio utilizaron extractos acuosos de las hojas y tallos de *Polygonum punctatum* (Polygonaceae), *Lithraea molleoides* (Anacardiaceae), *Sebastiania brasiliensis* (Euphorbiaceae), *Sebastiania klotzschiana* (Euphorbiaceae), *Myrcianthes cisplatensis* (Myrtaceae), para detectar actividad antiviral contra el virus VHS-1, el virus sincitial respiratorio (VSR) y adenovirus serotipo 7 (ADV-7) en células Vero y HEp-2. *Polygonum punctatum*, *Lithraea molleoides*, *Sebastiania brasiliensis* y *Sebastiania klotzschiana* mostraron actividad antiherpética con una dosis efectiva máxima promedio (ED₅₀) entre 39 y 169 µg/mL, entre ellas la especie con mayor actividad antiviral fue *Sebastiania klotzschiana*. Por otro lado, *Polygonum punctatum*,

Lithraea molleoides y *Myrcianthes cissplatensis* mostraron actividad antiviral contra RSV, con un ED₅₀ de 78 a 120 µg/mL, siendo *Lithraea molleoides* la que presentó la mayor actividad antiviral. Ninguno de los extractos tuvo actividad antiviral contra ADV-7 (Kott et al., 1998).

Plantas de Bolivia

En un estudio se analizaron los extractos acuosos y etanólicos de 60 especies de plantas medicinales bolivianas sobre VIH y su capacidad para proteger las células linfoblastoides T MT-2. El extracto con mayor actividad antiviral fue *Boerhavia caribaea* (Nyctaginaceae) con un IC₅₀ de 100 µg/mL. Esta planta es conocida como hierba del arlomo y destaca por sus propiedades hepatoprotectoras, antiparasitarias, diuréticas, hipoglucémicas y analgésicas (Patil & Bhalsing, 2016). En los tallos verdes se encuentra boerhavina y ácidos boerhávicos (Abdel-Malek et al., 1996).

En otra investigación, los extractos acuosos y etanólicos de siete especies de plantas utilizadas en la medicina tradicional boliviana fueron

probados por su actividad antiviral contra el virus VHS-1, virus de la esmatitis vesicular (VSV) y poliovirus tipo 1 utilizando células de HeLa (carcinoma epitelial cervical humano), Vero (riñón de mono verde africano) y BHK-21 (riñón de hámster bebé) (Abad et al., 1999). El extracto acuoso de *Satureja boliviana* (Lamiaceae) mostró actividad antiviral contra HSV-1 y VSV. Esta especie es conocida como muña y posee propiedades farmacológicas (antisépticas, antiespasmódicas, analgésicas y antiescabióticas) (Ryding, 1995). Su EC₅₀ fue de 1-5 µg/mL, inhibió la replicación del poliovirus en un 100 %. Sin embargo, los extractos acuosos de la mayoría de las especies investigadas no mostraron actividad antiviral.

Plantas de Brasil

Se estudiaron los extractos hidrometanólicos preparados a partir de las hojas de 54 plantas medicinales utilizadas en la medicina popular de Brasil, contra el virus VHS-1 en células Vero. De esta lista *Trixis praestans* (Asteraceae) mostró la mayor actividad antiviral con una CC₅₀ y EC₅₀ de 1500 y 214-250 µg/mL, respectivamente (Simões et al., 1999). Esta es-

pecie es conocida en Brasil como assa-pelxe-manso es usado tradicionalmente para tratar el dolor de ojos y para reducir el flujo menstrual. Varios sesquiterpenos se han aislado de varias especies de *Trixis* siendo los principales compuestos de esta planta (De Riscalá et. al., 1988).

Otro estudio investigó la actividad antiviral de seis plantas medicinales del bosque tropical atlántico brasileño contra el virus VHS-1 también en células Vero. Los extractos hidroetanólicos de *Cuphea carthagenensis* (Lythraceae) mostraron la mayor actividad antiviral con una CC_{50} de 180-375 $\mu\text{g/mL}$ y una EC_{50} de 4-31 $\mu\text{g/mL}$. Esta especie conocida localmente como Sete-sangrias es usada por su actividad antihipertensiva, enfermedades cardiovasculares, fiebre, laxante, como diurética y diaforética (Andrighetti-Fröhner et. al., 2005). Estos efectos pueden deberse, al menos en parte, a la gran variedad de compuestos que posee, entre los que destacan la quercetina y sus derivados glicosilados (Barboza et al., 2016).

La actividad antiviral de los extractos de las hojas y corteza del tallo de *Ta-*

bernaemontana catharinensis (Apo-cynaceae) se probó contra el virus VHS-1 en células HEp-2. La fracción del extracto acuoso de la corteza del tallo y todas las fracciones de las hojas exhibieron valores de IC_{50} bajo 48,34 mg/mL (Boligon et. al., 2015). Esta especie se conoce popularmente como jazmín, lechera de dos hermanos (algodoncillo) y cobra en cascada (piel de serpiente); además, esta especie es conocida por los alcaloides indoles y varios triterpenoides pentacíclicos con aproximadamente 240 bases estructuralmente diferentes. En la medicina popular se usa como antídoto para las mordeduras de serpientes, para aliviar el dolor de muelas, para eliminar las verrugas y como antiinflamatorio (Pereira et al., 2008).

Polygonum spectabile (Polygonaceae) es una planta nativa de zonas pantanosas de América del Sur, principalmente en Brasil, Uruguay y Argentina, caracterizada por ser una especie con un alto contenido de chalconas (cetonas aromáticas) (Dzoyem et al., 2012). En Brasil se le llama popularmente erva-de-bicho, se utiliza para el tratamiento de la diarrea, úlceras, gingivitis, reuma-

tismo y afecciones de la piel, entre otras dolencias. En un estudio, esta especie fue valorada sobre el virus VHS-1, cardiovirus (EMCV) y vaccinia virus (VACV) y DEN-2. La inhibición de la replicación viral se observó únicamente con el extracto etanólico, que demostró baja citotoxicidad para las células Vero y LLCMK2 con una $CC_{50} > 500$ g/mL. Su EC_{50} se encontró entre 21,9 de 34,2 $\mu\text{g/mL}$ para los tres tipos de virus (Brandão et al., 2010).

Los extractos etanólicos de 14 plantas recolectadas en Minas Gerais se sometieron a análisis contra el rotavirus. Entre las especies estudiadas es preciso mencionar la *Eugenia dysenterica* (Myrtaceae) conocida como cagaiteira o cagaita y usada tradicionalmente en el tratamiento de diarrea, diabetes, ictericia, infecciones de riñón y vejiga, y también para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, esta especie generó interés por su potencial actividad antiviral. Además, posee efectos citoprotectores, que están relacionados con las proantocianidinas (taninos condensados) presentes en las hojas (Fidelis-de-Oliveira et al., 2020). Se evaluó la capacidad de los extractos

para inhibir el efecto citopático (CPE) en las células de la línea celular de riñón de mono rhesus MA-104 tratadas. Los extractos no presentaron citotoxicidad a 50 $\mu\text{g/mL}$, a diferencia de 5000 $\mu\text{g/mL}$. Se obtuvo una concentración máxima no tóxica (MCNC) entre 50 a 500 $\mu\text{g/mL}$ (Cecílio et al., 2012).

Araucaria angustifolia (Araucariaceae) es una planta medicinal brasileña conocida como pinheiro-do-paraná o pinheiro-brasileiro. Es utilizada tradicionalmente para el tratamiento de diversas enfermedades, como piel seca, heridas, herpes zóster y enfermedades de transmisión sexual. Sus componentes mayoritarios son biflavonoides y taninos encontrados en hojas y cortezas (Peralta et al., 2016). Con el extracto etanólico crudo obtenido de las hojas se evaluó su citotoxicidad y la actividad viral contra HSV-1 en células Vero. Se obtuvieron los valores de CC_{50} de 150,57 $\mu\text{g/mL}$ y de EC_{50} de 50,51 $\mu\text{g/mL}$ correspondientes a las concentraciones más bajas de las demás fracciones (Freitas et al., 2009).

Plantas de Colombia

Prunella vulgaris (Lamiaceae) es una planta colombiana conocida como brunela. En la medicina tradicional se utiliza para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias. Está constituida por ácido betulínico, D-alcanfor, D-fenchona, entre otros compuestos (Böcher, 1967). Los extractos purificados de la planta fueron capaces de bloquear completamente la infección por VIH en la línea celular linfoide MT-4, y en células mononucleares con una citotoxicidad relativamente baja con una CC_{50} de 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (Yao et al., 1992).

En un estudio efectuado en cuatro regiones de Colombia se determinó la actividad antiviral y antimicrobiana en extractos metanólicos de 24 plantas medicinales para tratar infecciones de piel. La actividad antiviral se realizó mediante una inhibición total de los efectos citopáticos virales (CPE) frente una concentración no citotóxica del extracto. Los virus utilizados en los ensayos antivirales fueron el HSV-1 y el virus de poliovirus en monocapas de células Vero. Trece extractos mostraron actividad contra el HSV-1, mientras que nin-

guno fue efectivo contra el virus de la polio. El extracto con los mejores resultados contra el HSV-1 fue el de *Byrsonima verbascifolia* (Malpighiaceae) también conocida como nanci, presentó una EC_{50} de 2,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para inhibir el virus (Lopez et. al., 2001). Las propiedades nutraceuticas y medicinales de esta especie se deben a la presencia de antioxidantes naturales, entre ellos las catequinas (Trujillo & Lasso, 2017).

Tabernaemontana cymosa (Apocynaceae) es una planta que se encuentra en la región del caribe colombiano, se la conoce como jasmine crepé. Sus raíces se emplean para tratar la hipertensión, dolor de cabeza y sarnas. Se determinó la actividad antiviral de los extractos etanólicos derivados contra dos cepas de serotipo 2 del virus del dengue DENV-2/NG y DENV-2/16681 en células Vero y U937. Su CC_{50} fue mayor a 300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (Hernández-Castro et al., 2015). Se evidenció presencia de flavonoides como fitoconstituyentes más abundantes (Gómez-Estrada et al., 2011).

A partir de los extractos en hexano, en acetato de etilo, en metanol y en

agua de la especie *Caryodendron orinocense* (Euphorbiaceae), conocida como inchi, se evaluó su citotoxicidad y actividad antiviral contra los virus HSV tipo 2 y del herpes bovino tipo 1 (HVB-1) en la línea celular proveniente de riñón de hámster. El análisis fitoquímico reveló la presencia de aminoácidos, flavonoides, leucoantocianinas, compuestos fenólicos, taninos, triterpenoides y/o esteroides y quinonas. Como resultados, presentó la mayor reducción de la carga viral a 62,5 µg/mL HVB-1 y 125 µg/mL HSV-2 (Arboleda et al., 2006). Esta especie, en la medicina tradicional, se utiliza como reconstituyente para el tratamiento de afecciones epidérmicas y como laxante (García et al., 2008).

Plantas de Chile

En un estudio 36 especies de plantas nativas e introducidas de Chile, se examinaron para detectar actividad antiviral contra HSV-1 y HSV-2 y el VIH en células Vero. Los extractos etanólicos de *Escallonia illinita* (Saxifragaceae) y *Cassia stipulacea* (Caesalpinaceae) exhibieron la mayor actividad antiviral frente a HSV-1, con valores de IC₅₀ de 40 µg/mL y 80

µg/mL, respectivamente. Muestras pertenecientes a *Aristolelia chilensis* (Elaeocarpaceae) (IC₅₀ de 40 µg/mL), *Drymis winteri* (Winteraceae) (valores IC₅₀ de 35 y 80 µg/mL), *Elytropus chilensis* (Apocynaceae) y *Luma apiculata* (Myrtaceae) con un valor IC₅₀ de 100 µg/mL mostraron actividad contra HSV-2. Ninguno de los extractos mostró actividad contra el VIH a concentraciones no tóxicas para las células (Pacheco et al., 1993).

En otro estudio, 24 especies de plantas y cuatro de algas fueron analizadas para detectar actividad antiviral contra HSV-1. Seis de los extractos metanólicos inactivaron las partículas virales por interacción directa y 14 presentaron actividad antiviral cuando se incubaron con las células Vero. Los valores de actividad antiviral más interesante fueron obtenidos con *Limonium brasiliense* (Plumbaginaceae), *Psidium guajava* (Myrtaceae) y *Phyllanthus niruri* (Phyllanthaceae), que inhiben la replicación del virus con valores de EC₅₀ de 185, 118 y 60 µg/mL, respectivamente (Farál-Tello et al., 2012).

De *Heliotropium filifolium* (Boraginaceae), se determinó la actividad anti-

viral sobre los virus VHS-1 y 2, junín, polio y RSV en células Vero y Hep-2. Los compuestos naturales de esta planta son filifolinol y su éster seneclato de filifolinilo y los semisintéticos son filifolinona y ácido filifolinoico (Modak et. al., 2010). Los resultados obtenidos de DC_{50} sobre todo los virus fue de 21,5-38 $\mu\text{g/mL}$, mientras que los valores de IC_{50} para VHS1, VHS-2, Junin, Polio y RSV fueron de 16,2-20; 12,7-20; 11,7-22,6; 5-25 y 7,5-20 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente (Torres et al., 2002).

Plantas de Ecuador

En un estudio realizado por Chiriboga (2010), se analizó la actividad antiviral en 50 plantas medicinales de Ecuador, seis de las cuales presentaron una excelente actividad antiviral (mayor al 80 %) sobre HSV-1, a la máxima concentración no citotóxica (MCNC). La planta con mayor actividad fue *Chrysophyllum amazonicum* T. D. Penn. (Sapotaceae) especie conocida como caimito de monte, tuvo un porcentaje de inhibición del 99 % (Chiriboga, 2010). Esta especie contiene pouterin, proteína citotóxica similar a la lectina con actividad inductora de apoptosis en células tumorales (Morton, 1977).

En otro estudio se determinó la actividad antiviral del virus HSV-1, estomatitis vesicular (VSV) y el poliovirus tipo 1. La inhibición más importante se observó con un extracto acuoso de *Baccharis trinervis* (Asteraceae), conocida como chilca utilizada como desinflamante, inhibió la replicación de VHS-1 en un 100 % a 50-200 mg/mL , sin mostrar efectos citotóxicos.

Heisteria acuminata (Erythropalaceae) amaran kaspí utilizada como antidiarreica mostró resultados adecuados en el extracto etanólico contra los virus de HSV-1 y VSV, respectivamente. Los extractos acuosos de *Tagetes pusilla* (Asteraceae) anís de monte, utilizada para tratar los resfríos (100-250 mg/mL), *Baccharis teindalensis* (Asteraceae) puliz (50-125 mg/mL) y *Eupatorium glutinosum* (Asteraceae) matico, sus hojas se utilizan para tratar la sarna (50-125 mg/mL). También inhibieron la replicación de VSV, pero ninguno de los extractos probados tuvo efecto sobre la replicación del poliovirus tipo 1 (Abad et al., 1999).

Por otro lado, Arboleda et al. (2007) menciona que, en general, los extrac-

tos de *Caryodendron orinocense* (Euphorbiaceae) maní del monte y *Phyllanthus niruri* (Leiosthichidae) chanca piedra, muestran citotoxicidad a concentraciones mayores de 250 µg/mL. Además, contiene lupeol, principio activo triterpenoide utilizado en la medicina tradicional como antiinflamatorio.

El extracto de *Caryodendron orinocense* en acetato de etilo registró el mayor factor de reducción viral para HSV-2 y HVB-1, el cual fue de 102 a una concentración de 125 µg/mL y de 104 a 62,5 µg/mL, respectivamente.

Croton lechleri (Euphorbiaceae) sangre de drago, utilizado como cicatrizante y desinflamante, contiene un oligómero de proantocianidina aislado del látex (SP-303), que ha mostrado una actividad virucida contra virus de ADN y ARN. También ha mostrado actividad inhibitoria significativa contra el HSV-1 y HSV-2. Las rutas de aplicación fueron vía tópica, con valores correspondientes al ED₅₀ de 35,6 y 20,5 µg/mL para el HSV-1 y HSV-2, respectivamente (Ubillas et. al., 1994).

Extractos, fracciones y compuestos aislados de *Kalanchoe pinnata* (Crasulaceae) conocido como chukri yuyu, utilizada para tratar inflamaciones, tumores y forúnculos, han mostrado actividad contra varios virus como VHS-1 y VHS-2. El aislamiento de compuestos como KPB-100 y KPB-200 mostró valores de IC₅₀ de 4,5-5,4 µg/mL (Cryer et. al., 2017). El efecto antiinflamatorio se debe a alfa y beta-amirina, un triterpeno pentacíclico.

Plantas de Paraguay

Ilex paraguariensis (Aquifoliaceae) es un árbol perenne nativo de América del Sur y conocido como yerba mate, se encuentra en Brasil, Uruguay, Paraguay y Argentina. Esta especie ha reportado varios beneficios para la salud, incluyendo capacidad antioxidante y efectos estimulantes del SNC, así como su utilidad en el control del peso y la obesidad y protección del sistema cardiovascular. Sus efectos antioxidantes se deben a la cantidad amplia de compuestos fenólicos que se pueden obtener de sus hojas (Bastos et. al., 2007). Se investigó el efecto antiviral del extracto crudo obtenido de las hojas y sus fracciones purifica-

das contra VHS 1 y 2 en células Vero y GMK AH1. Su EC_{50} y CC_{50} sobre VHS-1 fueron de 6,6 y 1245,7 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente, mientras que para VHS-2 fueron de 7,1 y 1879,7 $\mu\text{g/mL}$ (Lückemeyer et. al., 2012).

Cordia salicifolia (Boraginaceae) crece en los bosques tropicales de Argentina, Brasil y Paraguay, es conocida como bugre, colita, gomita o café do mato y se usa como diurético. Contiene cafeína, alantoína y ácido alantoico (Caparroz-Assef et al., 2005). Un extracto parcialmente purificado (COL 1-6) mostró un efecto inhibitorio sobre el HSV-1 en células HeLa. Se obtuvo como resultados una CC_{50} de 222 $\mu\text{g/mL}$ y EC_{50} de 0,85 $\mu\text{g/mL}$ (Hayashi et al., 1990).

Acanthospermum australe (Asteraceae) es un arbusto ampliamente distribuido en América del Sur, principalmente en Paraguay y conocido como carrapichinho. En medicina popular su tallo y hojas se usan como tónico, diaforético, eupéptico, vermífugo, antidiarreico, antipalúdico, antigonorreico, febrífugo y antianémico. Todas estas propiedades se deben a la presencia de compuestos polifenólicos, principalmente fla-

vonoides (Sánchez et al., 2009). El extracto etanólico de las partes aéreas se evaluaron contra el virus del herpes bovino (VHBo-4) y el poliovirus en células Hep-2. Mostró una EC_{50} de 70 y 36 $\mu\text{g/mL}$ para cada virus, respectivamente. No presentaron citotoxicidad en ningún caso (Rocha Martins et al., 2011).

Solanum rantonnetii (Solanaceae) es conocida como solano de flor azul o dulcamara perenne. En la medicina tradicional se ha demostrado que se usa como un tratamiento eficaz para la dermatitis seborreica, tos y bronquitis (Weese & Bohs, 2007). Esta especie contiene una gran cantidad de flavonoides, dentro de los cuales la quercetina destaca por su abundancia en distintas formas. Los extractos metanólicos de las hojas, flores y tallos fueron evaluados para determinar la actividad antiviral que presenta contra el virus de la hepatitis C (VHC) en células Huh-7. Los resultados mostraron que tiene una actividad antiviral significativa, con un IC_{50} de 7 $\mu\text{g/mL}$ y sin toxicidad aparente. Además, se demostró que el extracto inhibe la entrada del virus, sin efecto cuando se agrega después de la infección (Rashed et al., 2014).

Plantas de Perú

Se llevó a cabo un estudio etnofarmacológico con 15 comunidades quechua. Se analizaron 45 extractos metanólicos obtenidos de diferentes especies de plantas contra el virus de hepatitis C (VHC) en células Huh-7 y HepG2. El ensayo reveló una actividad interesante de 18 extractos con un IC₅₀ de 25 µg/mL, con baja citotoxicidad para 15 de ellos. El análisis también mostró que al menos el 30 % del virus se inhibió a 25 µg/mL con el 60 % de los extractos de plantas, destacando la actividad antiviral de *Socratea exorrhiza* (Arecaceae) (Roumy et al., 2020).

Lepidium meyenii (Brassicaceae) de los Andes del Perú, conocido como maca se lo utiliza tradicionalmente como alimento, puesto que tiene un excelente valor nutricional debido a su alto contenido en carbohidratos, proteínas, vitaminas y minerales (Gonzales et. al., 2009). Esta especie presenta actividad antiviral contra los virus de la influenza A y B. El extracto metanólico mostró baja citotoxicidad e inhibió significativamente el efecto citopático inducido por virus, mientras que la carga viral se

redujo mediante la inhibición en células MDCK infectadas. Los resultados reportados exhibieron un IC₅₀ para el virus de la influenza A fue de 5,4 µg/mL mientras que la replicación del virus de la influenza B se inhibió con una IC₅₀ de 7,69 µg/mL (del Valle Mendoza et al., 2014).

Uncaria tomentosa (Rubiaceae) es una enredadera leñosa nativa de la selva amazónica y centroamericana que presenta actividades inmunomoduladoras, antiinflamatorias, citotóxicas y antioxidantes. El extracto hidroetanólico disminuyó significativamente la detección del virus DENV a una concentración de 10 µg/mL, mientras que la fracción alcaloide reveló una actividad más eficaz a 1 µg/mL (Reis et al., 2008).

Plantas de Uruguay

Se evaluó la actividad antiviral de las fracciones de la corteza, hojas y tallo de *Scutia buxifolia* (Rhamnaceae). Esta especie nativa de América del Sur, conocida como coronilha se encuentra en Brasil, Argentina y Uruguay, donde se usa popularmente como cardiotónico, antihipertensivo y diurético. Esta planta ha demostrado

contener cuatro clases de compuestos biológicamente activos, compuestos fenólicos, flavonoides, alcaloides y triterpenos (Boligon et al., 2009). Se determinó su actividad antiviral contra el virus VHS-1 en células HEp-2. Las fracciones de la corteza del tallo y la fracción de las hojas exhibieron valores de CC_{50} de 91,03 a 171,08 $\mu\text{g/mL}$ y una EC_{50} de 6,44 a 34,95 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente (Boligon et al., 2013).

A partir de los extractos acuosos de *Cryptopleura ramosa* (Delesseriaceae) se aisló un galactano sulfatado (SG) con bajo peso molecular (2800 g/mol aproximadamente). El compuesto fue un inhibidor selectivo de la replicación de HSV-1 y HSV-2 en células Vero, con una IC_{50} en el rango de 1,6 a 4,2 $\mu\text{g/mL}$ y una CC_{50} de 476 $\mu\text{g/mL}$ (Carlucci et. al., 1997).
Plantas de Venezuela

Melia azedarach (Meliaceae) es una planta venezolana conocida popularmente como alelí. Las propiedades

medicinales de la corteza de la raíz en infusión son purgantes y eméticas. En su composición destaca el alcaloide margosina. Un compuesto purificado del fruto mostró un efecto antiviral sobre el VHS-1 en células Vero. Se obtuvo como resultado un IC_{50} de 1,46 $\mu\text{g/mL}$ (Thompson, 2006).

Psidium guinense (Myrtaceae), conocida como guayabita sabanera, exhibe propiedades antivirales, antibacterianas, antifúngicas y antiinflamatorias (Mitra et. al., 2012). Los compuestos mayoritarios son dos flavonoides glicosilados isoméricos, guajavarina y avicularina, que son derivados de la quercetina y exhiben actividad antiviral (do Nascimento et al., 2018). En un estudio se evidenció su efecto contra el virus VHS-1 en células Vero. A partir de la purificación de un extracto bruto se obtuvo un IC_{50} de 8,5 $\mu\text{g/mL}$, que se comparó con la quercetina con un IC_{50} 53 $\mu\text{g/mL}$ (Sabini et al., 2016).

CONCLUSIÓN

Existe una gran variedad de especies de plantas sudamericanas promisorias con actividad antiviral. En esta revisión se analizaron varios estudios in vitro de plantas sudamericanas de diez países, con un total de 32 familias. Las más representativas fueron Asteraceae con 18 %, Verbenaceae y

Myrtaceae con 8 %, Euphorbiaceae y Apocynaceae con 6 %. La familia Asteraceae presentó el mayor porcentaje de uso para el tratamiento de enfermedades respiratorias y puede ser potencialmente ensayada sobre el virus SARS-CoV-2.

LISTA DE REFERENCIAS

- Abad, M J, Bermejo, P., Sanchez Palomino, S., Chiriboga, X., & Carrasco, L. (1999). Antiviral activity of some South American medicinal plants. *Phytotherapy Research*, 13(2), 142–146. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1573\(199903\)13:2<142::AID-PTR392>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1573(199903)13:2<142::AID-PTR392>3.0.CO;2-7)
- Abad, María José, Bermejo, P., Gonzales, E., Iglesias, I., Irurzun, A., & Carrasco, L. (1999). Antiviral activity of Bolivian plant extracts. *General Pharmacology*, 32(4), 499–503. [https://doi.org/10.1016/S0306-3623\(98\)00214-6](https://doi.org/10.1016/S0306-3623(98)00214-6)
- Abdel-Malek, S., Bastien, J. W., Mahler, W. F., Jia, Q., Reinecke, M. G., Robinson, W. E., Shu, Y. H., & Zalles-Asin, J. (1996). Drug leads from the Kallawaya herbalists of Bolivia. 1. Background, rationale, protocol and anti-HIV activity. *Journal of Ethnopharmacology*, 50(3), 157–166. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(96\)01380-3](https://doi.org/10.1016/0378-8741(96)01380-3)
- Ali-Shtayeh, M. S., Yaniv, Z., & Mahajna, J. (2000). Ethnobotanical survey in the Palestinian area: a classification of the healing potential of medicinal plants. *Journal of ethnopharmacology*, 73(1–2), 221–232. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(00\)00316-0](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(00)00316-0)

- Andrade-Cetto, A. (2009). Ethnobotanical study of the medicinal plants from Tlanchinol, Hidalgo, México. *Journal of Ethnopharmacology*, 122(1), 163–171. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.12.008>
- Andrighetti-Fröhner, C. R., Sincero, T. C. M., Da Silva, A. C., Savi, L. A., Gaido, C. M., Bettega, J. M. R., Mancini, M., De Almeida, M. T. R., Barbosa, R. A., Farias, M. R., Barardi, C. R. M., & Simões, C. M. O. (2005). Antiviral evaluation of plants from Brazilian Atlantic Tropical Forest. *Fitoterapia*, 76(3–4), 374–378. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2005.03.010>
- Arboleda, D., Cañas, A. L., López, A., & Forero, J. E. (2006). *Evaluación de la actividad antiviral in vitro de cuatro extractos de las especies Caryodendron orinocense y Phyllanthus niruri de la familia Euphorbiaceae contra los virus herpes bovino tipo 1 y herpes simplex tipo 2* Evaluation of the in vitro antiviral activity of four extracts from the species *Caryodendron orinocense* AND *Phyllanthus niruri* from *Euphorbiaceae* family against herpes simplex virus type 2 and bovine herpes virus type 1.
- Arboleda, D., Cañas, A., López, A., & Forero, J. (2007). Evaluación de la actividad antiviral in vitro de cuatro extractos de las especies *Caryodendron orinocense* y *Phyllanthus niruri* de la familia *Euphorbiaceae* contra los virus herpes bovino tipo 1 y herpes simplex tipo 2. *Vitae* (Medellín), 55–60.
- Atta, A. H., & Alkofahi, A. (1998). Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of some Jordanian medicinal plant extracts. *Journal of ethnopharmacology*, 60(2), 117–124. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(97\)00137-2](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(97)00137-2)
- Barboza, L. N., Lívero, F. A. D. R., Prando, T. B. L., Ribeiro, R. D. C. L., Lourenço, E. L. B., Budel, J. M., De Souza, L. M., Acco, A., Dalsenter, P. R., & Gasparotto, A. (2016). Atheroprotective effects of *Cuphea carthagenensis* (Jacq.) J. F. Macbr. in New Zealand rabbits fed with cholesterol-rich diet. *Journal of Ethnopharmacology*, 187, 134–145. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.04.027>
- Bastos, D. H. M., Saldanha, L. A., Catharino, R. R., Sawaya, A. C. H. F., Cunha, I. B. S., Carvalho, P. O., & Eberlin, M. N. (2007). Phenolic antioxidants identified by ESI-MS from yerba maté (*Ilex paraguariensis*) and green tea (*Camelia sinensis*) extracts. *Molecules*, 12(3), 423–432. <https://doi.org/10.3390/12030423>

- Biella, C. de A., Salvador, M. J., Dias, D. A., Dias-Baruffi, M., & Pereira-Crott, L. S. (2008). Evaluation of immunomodulatory and anti-inflammatory effects and phytochemical screening of *Alternanthera tenella* Colla (Amaranthaceae) aqueous extracts. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 103(6), 569–577. <https://doi.org/10.1590/s0074-02762008000600010>
- Böcher, T. W. (1967). Continuous variation and taxonomy. *taxon*, 16(4), 255–258. <https://doi.org/10.2307/1216371>
- Boligon, A. A., Kubiça, T. F., Mario, D. N., de Brum, T. F., Piana, M., Weiblen, R., Lovato, L., Alves, S. H., Santos, R. C. V., dos Santos Alves, C. F., & Athayde, M. L. (2013). Antimicrobial and antiviral activity-guided fractionation from *Scutia buxifolia* Reissek extracts. *Acta Physiologiae Plantarum*, 35(7), 2229–2239. <https://doi.org/10.1007/s11738-013-1259-0>
- Boligon, A. A., Pereira, R. P., Feltrin, A. C., Machado, M. M., Janovik, V., Rocha, J. B. T., & Athayde, M. L. (2009). Antioxidant activities of flavonol derivatives from the leaves and stem bark of *Scutia buxifolia* Reiss. *Bioresource Technology*, 100(24), 6592–6598. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2009.03.091>
- Boligon, A. A., Piana, M., Kubiça, T. F., Mario, D. N., Dalmolin, T. V., Bonez, P. C., Weiblen, R., Lovato, L., Alves, S. H., Campos, M. M. A., & Athayde, M. L. (2015). HPLC analysis and antimicrobial, antimycobacterial and antiviral activities of *Tabernaemontana catharinensis* A. DC. *Journal of Applied Biomedicine*, 13(1), 7–18. <https://doi.org/10.1016/j.jab.2014.01.004>
- Bonilla-Aldana, D. K., Holguin-Rivera, Y., Cortes-Bonilla, I., Cardona-Trujillo, M. C., García-Barco, A., Bedoya-Arias, H. A., Rabaan, A. A., Sah, R., & Rodríguez-Morales, A. J. (2020). Coronavirus infections reported by ProMED, February 2000–January 2020. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 101575. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101575>
- Braga, F. G., Bouzada, M. L. M., Fabri, R. L., de O. Matos, M., Moreira, F. O., Scio, E., & Coimbra, E. S. (2007). Antileishmanial and antifungal activity of plants used in traditional medicine in Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, 111(2), 396–402. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.12.006>

- Brandão, G. C., Kroon, E. G., Duarte, M. G. R., Braga, F. C., de Souza Filho, J. D., & de Oliveira, A. B. (2010). Antimicrobial, antiviral and cytotoxic activity of extracts and constituents from *Polygonum spectabile* Mart. *Phytomedicine*, 17(12), 926–929. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2010.03.004>
- Bussmann, R. W., & Sharon, D. (2006). Traditional medicinal plant use in Northern Peru: Tracking two thousand years of healing culture. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 2, 47. <https://doi.org/10.1186/1746-4269-2-47>
- Calvo, C., García López-Hortelano, M., de Carlos Vicente, J. C., Vázquez Martínez, J. L., Ramos, J. T., Baquero-Artigao, F., Navarro, M. L., Rodrigo, C., Neth, O., Fumadó, V., Menendez Suso, J. J., Slocker Barrio, M., Bustinza Arriortua, A., Jordán García, I., & Pilar Orive, J. (2020). Recomendaciones sobre el manejo clínico de la infección por el «nuevo coronavirus» SARS-CoV2. Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría (AEP). *Anales de Pediatría*. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.02.001>
- Caparroz-Assef, S. M., Grespan, R., Freire Batista, R. C., Bersani-Amado, F. A., Baroni, S., Araujo Dantas, J., Nakamura Cuman, R. K., & Bersani-Amado, C. A. (2005). Toxicity studies of *Cordia salicifolia* extract. *Acta Scientiarum - Health Sciences*, 27(1), 41–44. <https://doi.org/10.4025/actascihealthsci.v27i1.1439>
- Carlucci, M. J., Scolaro, L. A., Errea, M. I., Matulewicz, M. C., & Damonte, E. B. (1997). Antiviral activity of natural sulphated galactans on herpes virus multiplication in cell culture. *Planta Medica*, 63(5), 429–432. <https://doi.org/10.1055/s-2006-957727>
- Cecílio, A. B., Faria, D. B. De, Oliveira, P. D. C., Caldas, S., Oliveira, D. A. De, Sobral, M. E. G., Duarte, M. G. R., Moreira, C. P. D. S., Silva, C. G., & Almeida, V. L. De. (2012). Screening of Brazilian medicinal plants for antiviral activity against rotavirus. *Journal of Ethnopharmacology*, 141(3), 975–981. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.03.031>
- Chan, J. F. W., To, K. K. W., Tse, H., Jin, D. Y., & Yuen, K. Y. (2013). Interspecies transmission and emergence of novel viruses: Lessons from bats and birds. En *Trends in Microbiology* (Vol. 21, Número 10, pp. 544–555). *Elsevier Current Trends*. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2013.05.005>

- Chen, H., & Du, Q. (2020). *Potential natural compounds for preventing 2019-nCoV infection*. Preprints.
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, 395(10223), 507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Cheng, P. W., Ng, L. T., Chiang, L. C., & Lin, C. C. (2006). Antiviral effects of saikosaponins on human coronavirus 229E in vitro. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 33(7), 612–616. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2006.04415.x>
- Chiriboga, X. (2010). *Etnomedicina y etnobotánica avances en la investigación*.
- Chiru, T., Fursenco, C., Ciobanu, N., Dinu, M., Popescu, E., Ancuceanu, R., Volmer, D., & Raal, A. (2020). Use of medicinal plants in complementary treatment of the common cold and influenza – perception of pharmacy customers in Moldova and Romania. *Journal of Herbal Medicine*, 100346. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2020.100346>
- Cho, K.-O., & Hoet, A. E. (2014). Toroviruses (Coronaviridae). En *Reference Module in Biomedical Sciences*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-801238-3.02674-x>
- Cotten, M., Watson, S. J., Zumla, A. I., Makhdoom, H. Q., Palser, A. L., Ong, S. H., Al Rabeeah, A. A., Alhakeem, R. F., Assiri, A., Al-Tawfiq, J. A., Albarrak, A., Barry, M., Shibl, A., Alrabiah, F. A., Hajjar, S., Balkhy, H. H., Flemban, H., Rambaut, A., Kellam, P., & Memish, Z. A. (2014). Spread, circulation, and evolution of the Middle East respiratory syndrome coronavirus. *mBio*, 5(1). <https://doi.org/10.1128/mBio.01062-13>
- Cruz-Vega, D. E., Verde-Star, M. J., Salinas-González, N., Rosales-Hernández, B., Estrada-García, I., Mendez-Aragón, P., Carranza-Rosales, P., González-Garza, M. T., & Castro-Garza, J. (2008). Antimycobacterial activity of *Juglans regia*, *Juglans mollis*, *Carya illinoensis* and *Bocconia frutescens*. *Phytotherapy Research*, 22(4), 557–559. <https://doi.org/10.1002/ptr.2343>

- Cryer, M., Lane, K., Greer, M., Cates, R., Burt, S., Andrus, M., Zou, J., Rogers, P., Hansen, M. D. H., Burgado, J., Satheshkumar, P. S., Day, C. W., Smee, D. F., & Johnson, F. B. (2017). Isolation and identification of compounds from *Kalanchoe pinnata* having human alphaherpesvirus and vaccinia virus antiviral activity. *Pharmaceutical Biology*, 55(1), 1586–1591. <https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1310907>
- De Groot, R. J., Baker, S. C., Baric, R., Enjuanes, L., Gorbalenya, A. E., Holmes, K. V., Perlman, S., Poon, L., Rottier, P. J. M., Talbot, P. J., Woo, P. C. Y., & Ziebuhr, J. (2012). Part II – The Positive Sense Single Stranded RNA Viruses Family Coronaviridae. En *Virus taxonomy: ninth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses* (Número Figure 1, pp. 806–828). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384684-6.00068-9>
- De Riscala, E. C., Catalan, C. A. N., Sosa, V. E., Gutiérrez, A. B., & Herz, W. (1988). Trixane derivatives from *Trixis praestans*. *Phytochemistry*, 27(7), 2343–2346. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(88\)80157-2](https://doi.org/10.1016/0031-9422(88)80157-2)
- De Wit, E., Van Doremalen, N., Falzarano, D., & Munster, V. J. (2016). SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. En *Nature Reviews Microbiology* (Vol. 14, Número 8, pp. 523–534). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>
- Del Valle Mendoza, J., Pumarola, T., Gonzales, L. A., & del Valle, L. J. (2014). Antiviral activity of maca (*Lepidium meyenii*) against human influenza virus. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 7(S1), S415–S420. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(14\)60268-6](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(14)60268-6)
- Do Nascimento, K. F., Moreira, F. M. F., Alencar Santos, J., Kassuya, C. A. L., Croda, J. H. R., Cardoso, C. A. L., Vieira, M. do C., Góis Ruiz, A. L. T., Ann Foglio, M., de Carvalho, J. E., & Formaggio, A. S. N. (2018). Antioxidant, anti-inflammatory, anti-proliferative and antimycobacterial activities of the essential oil of *Psidium guineense* Sw. and spathulenol. *Journal of Ethnopharmacology*, 210, 351–358. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.08.030>
- Duschatzky, C. B., Possetto, M. L., Talarico, L. B., García, C. C., Michis, F., Almeida, N. V., De Lampasona, M. P., Schuff, C., & Damonte, E. B. (2005). Evaluation of chemical and antiviral properties of essential oils from South American plants. *Antiviral*

Chemistry and Chemotherapy, 16(4), 247–251. <https://doi.org/10.1177/095632020501600404>

Dzoyem, J. P., Nkuete, A. H. L., Kuete, V., Tala, M. F., Wabo, H. K., Guru, S. K., Rajput, V. S., Sharma, A., Tane, P., Khan, I. A., Saxena, A. K., Laatsch, H., & Tan, N. H. (2012). Cytotoxicity and antimicrobial activity of the methanol extract and compounds from *Polygonum limbatum*. *Planta Medica*, 78(8), 787–792. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1298431>

Engering, A., Hogerwerf, L., & Slingenbergh, J. (2013). Pathogen–host–environment interplay and disease emergence. *Emerging Microbes & Infections*, 2(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/emi.2013.5>

Enríquez, R., Ortega, J., & Lozoya, X. (1980). Active components in *Perezia* roots. *Journal of Ethnopharmacology*, 2(4), 389–393. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(80\)81018-X](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(80)81018-X)

Faral-Tello, P., Mirazo, S., Dutra, C., Pérez, A., Geis-Asteggiane, L., Frabasile, S., Koncke, E., Davyt, D., Cavallaro, L., Heinzen, H., & Arbiza, J. (2012). Cytotoxic, virucidal, and antiviral activity of South American plant and algae extracts. *The Scientific World Journal*, 5. <https://doi.org/10.1100/2012/174837>

Fidelis-de-Oliveira, P., Aparecida-Castro, S., Silva, D. B., Morais, I. B. de M., Miranda, V. H. M. de, de Gobbi, J. I., Canabrava, H. A. N., & Bispo-da-Silva, L. B. (2020). Hypotensive effect of *Eugenia dysenterica* leaf extract is primarily related to its vascular action: The possible underlying mechanisms. *Journal of Ethnopharmacology*, 251, 112520. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112520>

Freitas, A. M., Almeida, M. T. R., Andrighetti-Fröhner, C. R., Cardozo, F. T. G. S., Barardi, C. R. M., Farias, M. R., & Simões, C. M. O. (2009). Antiviral activity-guided fractionation from *Araucaria angustifolia* leaves extract. *Journal of Ethnopharmacology*, 126(3), 512–517. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.09.005>

García, C. C., Talarico, L., Almeida, N., Colombres, S., Duschatzky, C., & Damonte, E. B. (2003). Virucidal activity of essential oils from aromatic plants of San Luis, Argentina. *Phytotherapy Research*, 17(9), 1073–1075. <https://doi.org/10.1002/ptr.1305>

- García, J., Moratinos, H., & Perdomo, D. (2008). Caracterización de semillas y efectos de diferentes sustratos sobre la emergencia y desarrollo de plántulas de inchi (*Cardodendron orinocense* Karsten). En *Rev. Fac. Agron. (Maracay)* (Vol. 34).
- Girón, L. M., Freire, V., Alonzo, A., & Cáceres, A. (1991). Ethnobotanical survey of the medicinal flora used by the Caribs of Guatemala. *Journal of ethnopharmacology*, 34(2–3), 173–187. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(91\)90035-c](https://doi.org/10.1016/0378-8741(91)90035-c)
- Gómez-Estrada, H., Díaz-Castillo, F., Franco-Ospina, L., Mercado-Camargo, J., Guzmán-Ledezma, J., Medina, J. D., & Gaitán-Ibarra, R. (2011). Folk medicine in the northern coast of Colombia: an overview. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 7(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/1746-4269-7-27>
- Gonzales, G. F., Gonzales, C., & Gonzales-Castañeda, C. (2009). *Lepidium meyenii* (Maca): A plant from the highlands of peru - From tradition to science. En *Forschende Komplementarmedizin* (Vol. 16, Número 6, pp. 373–380). <https://doi.org/10.1159/000264618>
- Hajhashemi, V., Ghannadi, A., & Sharif, B. (2003). Anti-inflammatory and analgesic properties of the leaf extracts and essential oil of *Lavandula angustifolia* Mill. *Journal of ethnopharmacology*, 89(1), 67–71. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(03\)00234-4](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(03)00234-4)
- Hao, B.-J., Wu, Y.-H., Wang, J.-G., Hu, S.-Q., Keil, D. J., Hu, H.-J., Lou, J.-D., & Zhao, Y. (2012). Hepatoprotective and antiviral properties of isochlorogenic acid A from *Lagdera alata* against hepatitis B virus infection. *Journal of Ethnopharmacology*, 144(1), 190–194. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.09.003>
- Hayashi, K., Hayashi, T., Morita, N., & Niwayama, S. (1990). Antiviral activity of an extract of *Cordia salicifolia* on herpes simplex virus type 1. *Planta Medica*, 56(5), 439–443. <https://doi.org/10.1055/s-2006-961006>
- Hebbar, S. S., Harsha, V. H., Shripathi, V., & Hegde, G. R. (2004). Ethnomedicine of Dharwad district in Karnataka, India - Plants used in oral health care. *Journal of Ethnopharmacology*, 94(2–3), 261–266. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.04.021>

- Hernández-Castro, C., Diaz-Castillo, F., & Martínez-Gutierrez, M. (2015). Ethanol extracts of *Cassia grandis* and *Tabernaemontana cymosa* inhibit the in vitro replication of dengue virus serotype 2. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 5(2), 98–106. [https://doi.org/10.1016/S2222-1808\(14\)60635-6](https://doi.org/10.1016/S2222-1808(14)60635-6)
- Holetz, F. B., Pessini, G. L., Sanches, N. R., Cortez, D. A. G., Nakamura, C. V., & Filho, B. P. D. (2002). Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 97(7), 1027–1031. <https://doi.org/10.1590/s0074-02762002000700017>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Ishtiaq, M., Hanif, W., Khan, M. A., Ashraf, M., & Butt, A. M. (2007). An ethnomedicinal survey and documentation of important medicinal folklore food phytonims of flora of Samahni valley, (Azad Kashmir) Pakistan. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 10(13), 2241–2256. <https://doi.org/10.3923/pjbs.2007.2241.2256>
- Jarić, S., Popović, Z., Mačukanović-Jocić, M., Djurdjević, L., Mijatović, M., Karadžić, B., Mitrović, M., & Pavlović, P. (2007). An ethnobotanical study on the usage of wild medicinal herbs from Kopaonik Mountain (Central Serbia). *Journal of Ethnopharmacology*, 111(1), 160–175. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.11.007>
- Jassim, S. A. A., & Naji, M. A. (2003). Novel antiviral agents: A medicinal plant perspective. *Journal of Applied Microbiology*, 95(3), 412–427. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2672.2003.02026.x>
- Kasmi, Y., Khataby, K., Souiri, A., & Ennaji, M. M. (2019). Coronaviridae: 100,000 years of emergence and reemergence. *Emerging and Reemerging Viral Pathogens: Volume 1: Fundamental and Basic Virology Aspects of Human, Animal and Plant Pathogens*, 127–149. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819400-3.00007-7>
- Kim, H.-Y., Shin, H.-S., Park, H., Kim, Y.-C., Yun, Y. G., Park, S., Shin, H.-J., & Kim, K. (2008). In vitro inhibition of coronavirus replications by the traditionally used me-

- dicinal herbal extracts, *Cimicifuga rhizoma*, *Meliae cortex*, *Coptidis rhizoma*, and *Phellodendron cortex*. *Journal of Clinical Virology*, 41(2), 122–128. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2007.10.011>
- Kott, V., Barbini, L., Cruañes, M., Muñoz, J. D. D., Vivot, E., Cruañes, J., Martino, V., Ferraro, G., Cavallaro, L., & Campos, R. (1998). Antiviral activity in Argentine medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology*, 64(1), 79–84. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(98\)00098-1](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(98)00098-1)
- Lee, J. Y., Abundo, M. E. C., & Lee, C. W. (2018). Herbal medicines with antiviral activity against the influenza virus, a systematic review. En *American Journal of Chinese Medicine* (Vol. 46, Número 8). <https://doi.org/10.1142/S0192415X18500854>
- Linares, E., & Bye, R. A. (1987). A study of four medicinal plant complexes of Mexico and adjacent United States. *Journal of Ethnopharmacology*, 19(2), 153–183. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(87\)90039-0](https://doi.org/10.1016/0378-8741(87)90039-0)
- Liu, P., Chen, W., & Chen, J.-P. (2019). Viral Metagenomics Revealed Sendai Virus and Coronavirus Infection of Malayan Pangolins (*Manis javanica*). *Viruses*, 11(11), 979. <https://doi.org/10.3390/v11110979>
- Lopez, A., Hudson, J. B., & Towers, G. H. N. (2001). Antiviral and antimicrobial activities of Colombian medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology*, 77(2–3), 189–196. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(01\)00292-6](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(01)00292-6)
- Lückemeyer, D. D., Müller, V. D. M., Moritz, M. I. G., Stoco, P. H., Schenkel, E. P., Bardardi, C. R. M., Reginatto, F. H., & Simões, C. M. O. (2012). Effects of *Ilex paraguariensis* A. St. Hil. (yerba mate) on herpes simplex virus types 1 and 2 replication. *Phytotherapy Research*, 26(4), 535–540. <https://doi.org/10.1002/ptr.3590>
- Masters, P. S. (2006). The Molecular Biology of Coronaviruses. En *Advances in Virus Research* (Vol. 65, pp. 193–292). [https://doi.org/10.1016/S0065-3527\(06\)66005-3](https://doi.org/10.1016/S0065-3527(06)66005-3)
- Mitra, S. K., Irenaeus, T. K. S., Gurung, M. R., & Pathak, P. K. (2012). Taxonomy and importance of Myrtaceae. *Acta Horticulturae*, 959, 23–34. <https://doi.org/10.17660/ActaHortic.2012.959.2>

- Modak, B., Sandino, A. M., Arata, L., Cárdenas-Jirón, G., & Torres, R. (2010). Inhibitory effect of aromatic geranyl derivatives isolated from *Heliotropium filifolium* on infectious pancreatic necrosis virus replication. *Veterinary Microbiology*, 141(1–2), 53–58. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.09.005>
- Mohammadi Pour, P., Fakhri, S., Asgary, S., Farzaei, M. H., & Echeverría, J. (2019). The Signaling Pathways, and Therapeutic Targets of Antiviral Agents: Focusing on the Antiviral Approaches and Clinical Perspectives of Anthocyanins in the Management of Viral Diseases. *Frontiers in pharmacology*, 10, 1207. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01207>
- Möstl, K. (1990). Coronaviridae, pathogenetic and clinical aspects: An update. En *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* (Vol. 13, Número 4, pp. 169–180). Pergamon. [https://doi.org/10.1016/0147-9571\(90\)90085-8](https://doi.org/10.1016/0147-9571(90)90085-8)
- Mousa, H. A. L. (2017). Prevention and Treatment of Influenza, Influenza-Like Illness, and Common Cold by Herbal, Complementary, and Natural Therapies. *Journal of Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 22(1), 166–174. <https://doi.org/10.1177/2156587216641831>
- Pacheco, P., Sierra, J., Schmeda-Hirschmann, G., Potter, C. W., Jones, B. M., & Moshref, M. (1993). Antiviral activity of Chilean medicinal plant extracts. En *Phytotherapy Research* (Vol. 7, Número 6, pp. 415–418). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/ptr.2650070606>
- Patil, K. S., & Bhalsing, S. R. (2016). Ethnomedicinal uses, phytochemistry and pharmacological properties of the genus *Boerhavia*. En *Journal of Ethnopharmacology* (Vol. 182, pp. 200–220). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.01.042>
- Peralta, R. M., Koehnlein, E. A., Oliveira, R. F., Correa, V. G., Corrêa, R. C. G., Bertonha, L., Bracht, A., & Ferreira, I. C. F. R. (2016). Biological activities and chemical constituents of *Araucaria angustifolia*: An effort to recover a species threatened by extinction. En *Trends in Food Science and Technology* (Vol. 54, pp. 85–93). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2016.05.013>

- Pereira, P. S., França, S. D. C., De Oliveira, P. V. A., Breves, C. M. D. S., Pereira, S. I. V., Sampaio, S. V., Nomizo, A., & Dias, D. A. (2008). Chemical constituents from *Tabernaemontana catharinensis* root bark: A brief NMR review of indole alkaloids and in vitro cytotoxicity. *Quimica Nova*, 31(1), 20–24. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422008000100004>
- Pérez-García, F., Marín, E., Adzet, T., & Cañigueral, S. (2001). Activity of plant extracts on the respiratory burst and the stress protein synthesis. *Phytomedicine*, 8(1), 31–38. <https://doi.org/10.1078/0944-7113-00018>
- Petrosillo, N., Viceconte, G., Ergonul, O., Ippolito, G., & Petersen, E. (2020). COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clinical Microbiology and Infection*. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.03.026>
- Rakover, Y., Ben-Arye, E., & Goldstein, L. H. (2008). [The treatment of respiratory ailments with essential oils of some aromatic medicinal plants]. *Harefuah*, 147(10), 783–788, 838.
- Rashed, K., Sahuc, M. E., Deloison, G., Calland, N., Brodin, P., Rouillé, Y., & Séron, K. (2014). Potent antiviral activity of *Solanum rantonnetii* and the isolated compounds against hepatitis C virus in vitro. *Journal of Functional Foods*, 11(C), 185–191. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.09.022>
- Reis, S. R. I. N., Valente, L. M. M., Sampaio, A. L., Siani, A. C., Gandini, M., Azeredo, E. L., D'Avila, L. A., Mazzei, J. L., Henriques, M. das G. M., & Kubelka, C. F. (2008). Immunomodulating and antiviral activities of *Uncaria tomentosa* on human monocytes infected with Dengue Virus-2. *International Immunopharmacology*, 8(3), 468–476. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2008.02.004>
- Robson, B. (2020). COVID-19 Coronavirus spike protein analysis for synthetic vaccines, a peptidomimetic antagonist, and therapeutic drugs, and analysis of a proposed achilles' heel conserved region to minimize probability of escape mutations and drug resistance. *Computers in Biology and Medicine*, 103749. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2020.103749>
- Rocha Martins, L. R., Brenzan, M. A., Nakamura, C. V., Dias Filho, B. P., Nakamura, T. U., Ranieri Cortez, L. E., & Garcia Cortez, D. A. (2011). In vitro antiviral activity

- from *Acanthospermum australe* on herpesvirus and poliovirus. *Pharmaceutical Biology*, 49(1), 26–31. <https://doi.org/10.3109/13880209.2010.493177>
- Roumy, V., Ruiz, L., Ruiz Macedo, J. C., Gutierrez-Choquevilca, A. L., Samaillie, J., Encinas, L. A., Mesia, W. R., Ricopa Cotrina, H. E., Rivière, C., Sahpaz, S., Bordage, S., Garçon, G., Dubuisson, J., Anthérieu, S., Seron, K., & Hennebelle, T. (2020). Viral hepatitis in the Peruvian Amazon: Ethnomedical context and phytomedical resource. *Journal of Ethnopharmacology*, 255, 112735. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112735>
- Ryding, O. (1995). Pericarp structure and phylogeny of the Lamiaceae-Verbenaceae-complex. *Plant Systematics and Evolution*, 198(1–2), 101–141. <https://doi.org/10.1007/BF00985109>
- Sabini, M. C., Cariddi, L. N., Escobar, F. M., Mañas, F., Comini, L., Iglesias, D., Larrauri, M., Montoya, S. N., Sereno, J., Contigiani, M. S., Cantero, J. J., & Sabini, L. I. (2016). Potent inhibition of Western equine encephalitis virus by a fraction rich in flavonoids and phenolic acids obtained from *Achyrocline satureioides*. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 26(5), 571–578. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2016.05.004>
- Sánchez, M., Kramer, F., Bargardi, S., & Palermo, J. A. (2009). Melampolides from Argentinean *Acanthospermum australe*. *Phytochemistry Letters*, 2(3), 93–95. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2008.12.007>
- Shen, K., Yang, Y., Wang, T., Zhao, D., Jiang, Y., Jin, R., Zheng, Y., Xu, B., Xie, Z., Lin, L., Shang, Y., Lu, X., Shu, S., Bai, Y., Deng, J., Lu, M., Ye, L., Wang, X., Wang, Y., & Gao, L. (2020). Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. En *World Journal of Pediatrics*. Institute of Pediatrics of Zhejiang University. <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7>
- Simões, C. M. O., Falkenberg, M., Mentz, L. A., Schenkel, E. P., Amoros, M., & Girre, L. (1999). Antiviral activity of South Brazilian medicinal plant extracts. *Phytomedicine*, 6(3), 205–214. [https://doi.org/10.1016/S0944-7113\(99\)80010-5](https://doi.org/10.1016/S0944-7113(99)80010-5)

- Susan van, D., Beulens, J. W. J., Yvonne T. van der, S., Grobbee, D. E., & Nealb, B. (2010). The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, 17(1_suppl), s3–s8. <https://doi.org/10.1097/01.hjr.0000368191.86614.5a>
- Thompson, K. D. (2006). Herbal extracts and compounds active against herpes simplex virus. En *Advances in Phytomedicine* (Vol. 2, Número C, pp. 65–86). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S1572-557X\(05\)02005-2](https://doi.org/10.1016/S1572-557X(05)02005-2)
- Torres, R., Modak, B., Urzúa, A., Delle Monache, F., & Pujol, E. D. Y. C. A. (2002). Propiedades antivirales de compuestos naturales y semi-sintéticos de la resina de *Heliotropium filifolium*. *Boletín de la Sociedad Chilena de Química*.
- Trujillo, F., & Lasso, C. A. (Carlos A. (2017). *Biodiversidad del Río Bitá, Vichada, Colombia*. Instituto de Investigación de Recursos Biológicos Alexander von Humboldt.
- Turner, N. J., & Hebda, R. J. (1990). Contemporary use of bark for medicine by two Salishan native elders of southeast Vancouver Island, Canada. *Journal of ethnopharmacology*, 29(1), 59–72. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(90\)90098-e](https://doi.org/10.1016/0378-8741(90)90098-e)
- Ubillas, R., Jolad, S. D., Bruening, R. C., Kernan, M. R., King, S. R., Sesin, D. F., Barrett, M., Stoddart, C. A., Flaster, T., Kuo, J., Ayala, F., Meza, E., Castañel, M., Mcmееkin, D., Rozhon, E., Tempesta, M. S., Barnard, D., Huffman, J., Smeє, D., ... Nakanishi, K. (1994). SP-303, an antiviral oligomeric proanthocyanidin from the latex of *Croton lechleri* (Sangre de Drago). *Phytomedicine*, 1(2), 77–106. [https://doi.org/10.1016/S0944-7113\(11\)80026-7](https://doi.org/10.1016/S0944-7113(11)80026-7)
- Walls, A. C., Park, Y. J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T., & Veєsler, D. (2020). Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
- Weese, T. L., & Bohs, L. (2007). A Three-Gene Phylogeny of the Genus *Solanum* (Solanaceae). *Systematic Botany*, 32(2), 445–463. <https://doi.org/10.1600/036364407781179671>
- Weil, A. T. (1978). Coca leaf as a therapeutic agent. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 5(1), 75–86. <https://doi.org/10.3109/00952997809029262>

- WHO. (2020). *Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected*.
- Yang, Y., Islam, S., Wang, J., Li, Y., & Chen, X. (2020). *Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Patients Infected with 2019-New Coronavirus (SARS-CoV-2): A Review and Perspective*. 16. <https://doi.org/10.7150/ijbs.45538>
- Yao, X. J., Wainberg, M. A., & Parniak, M. A. (1992). Mechanism of inhibition of HIV-1 infection in Vitro by purified extract of *Prunella vulgaris*. *Virology*, 187(1), 56–62. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(92\)90294-Y](https://doi.org/10.1016/0042-6822(92)90294-Y)
- Zhang, T., Wu, Q., & Zhang, Z. (2020). Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Current Biology*, 30(7), 1346-1351.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.03.022>