



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**COMPUESTOS BIOACTIVOS DE LOS ALIMENTOS CON ACTIVIDAD
ANTIVIRAL**

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO DE ALIMENTOS

PRESENTA

GUILLERMO GARCÍA CASTILLO

DIRECTOR DE TESIS

Dr. José Pedraza Chaverri



Ciudad Universitaria, Cd. Mx. 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: Dr. Jesús Fernando Montiel Aguirre

VOCAL: Dr. José Pedraza Chaverri

SECRETARIO: Dra. Iliana Elvira González Hernández

1er. SUPLENTE: Dra. Rosario Adelaida Muños Clares

2° SUPLENTE: M. en C. Adriana Berenice Pérez Jiménez

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO 315, EDIFICIO F1, 3er. PISO, DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA,
FACULTAD DE QUÍMICA, CIRCUITO EXTERIOR S/N, COYOACÁN, CD.
UNIVERSITARIA, C.P. 04510, CIUDAD DE MÉXICO.

ASESOR DEL TEMA: Dr. JOSÉ PEDRAZA CHAVERRI.

SUSTENTANTE: GUILLERMO GARCÍA CASTILLO

CONTENIDO

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS.....	i
Listado de Abreviaturas.....	ii
1. Resumen	1
2. Justificación	2
3. Alcance.....	3
4. Objetivos	3
5. Metodología	3
6. Marco teórico.....	5
6.1 Los alimentos funcionales	5
6.2 Compuestos bioactivos	6
6.3 Sistema inmunológico (SI)	6
6.4 Virus.....	7
6.5 Pandemias y epidemias.....	9
7. Frutas y vegetales	12
7.1. Aceite de oliva	12
7.2 Melón amargo	14
7.3 Mora azul.....	16
7.4 Té (<i>Camellia sinensis</i>)	17
7.5 Uva	18
7.6 Ajo	20
7.7 Especias	22
8. Granos y semillas.....	23
8.1 Almendras	24
8.2 Pistaches.....	26
9. Alimentos de alto contenido proteico.....	27
9.1 Proteínas de la leche	27
10. Hongos, algas y bacterias.....	29

10.1 Probióticos	29
10.2 Algas marinas	31
10.3 Setas, champiñones y otros hongos comestibles	34
11. Compuestos bioactivos de los alimentos y virus causantes de epidemias y pandemias.....	35
11.1 Virus del Zika (ZIKV).....	35
11.2 EBOV.....	39
11.3 Coronavirus	40
12. Conclusiones	54
Bibliografía	56

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS.

Figuras

<i>Figura 1.</i> Propiedades antivirales del aceite de oliva.	12
<i>Figura 2.</i> Actividades biológicas del melón amargo (<i>M. charantia</i>).	14
<i>Figura 3.</i> Catequinas del té verde.	17
<i>Figura 4.</i> Principales compuestos orgánicos de azufre presentes en el ajo (<i>Allium sativum L.</i>).....	21
<i>Figura 5.</i> Actividades antivirales de algunas especias.	22
<i>Figura 6.</i> Actividades antivirales de las almendras y pistaches.	24
<i>Figura 7.</i> Actividades antivirales de proteínas del suero.	27
<i>Figura 8.</i> Variedades de carragenenos aislados de <i>Meristella gelidium</i> con actividad antiviral.	32
<i>Figura 9.</i> Vías de transmisión, síntomas y alimentos con actividad anti-Zika.	37
<i>Figura 10.</i> Síntomas típicos, vías de transmisión y compuestos con actividad anti-Ébola.....	39
<i>Figura 11.</i> Alimentos con actividad antiviral en contra del coronavirus y sus respectivos compuestos bioactivos.	41
<i>Figura 12.</i> Causas comunes de la deficiencia de glutatión y su efecto en la patogénesis de la COVID-19.	50

Tablas

Tabla 1. Ensayos clínicos doble ciego aleatorizados en curso sobre el uso terapéutico y profiláctico de productos apícolas contra pacientes con COVID-19.	48
Tabla 2. Frutas y vegetales ricos en compuestos azufrados.....	51
Tabla 3. Resumen de alimentos que apoyan los niveles de glutatión.....	53

Listado de Abreviaturas.

Abreviatura	Significado
ACE2	Enzima convertidora de angiotensina 2
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AE	Aceites esenciales
AiV	Virus Aichi
ARN	Ácido ribonucleico
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
ASE	Extractos solubles en agua
ATP	Adenosín trifosfato
BPAC	Proantocianidinas de tipo B
BS	Piel de almendra blanqueada
CHIKV	Virus del chikungunya
3C-like ^{pro}	Cisteína proteasa de tipo 3-quimotripsina
CN	Caseína
CoV	Coronavirus
CoVh	Coronavirus humano
COX-2	Ciclooxigenasa 2
CVB3	Virus Coxsackie
DENV-1	Virus del dengue serotipo 1
DENV-2	Virus del dengue serotipo 2
EADH	Enfoques alimenticios para detener la hipertención
EBOV	Virus del Ébola
EE	Extractos de etanol
EGCG	Galato de epigallocatequina
EHGNA	Enfermedad del hígado graso no alcohólico
ESE	Extractos solubles en acetato de etilo
ESU	Extracto de semilla de uva
EVE	Enfermedad por el virus del Ébola
FFC	Functional Food Center
FOSHU	Alimentos de Uso Específico para la Salud
GE	Extracto de ajo
GL	Glicirricina
GLA	18 β -Ácido glicirretínico
GSH	Glutación reducido
HAE	Extractos acuosos calientes
HNoV	Norovirus humano
HSE	Extractos solubles en hexano
HSV-1	Virus del herpes simple tipo 1
H5NI	Influenza aviar altamente patogénica
IA	Inmunidad adaptativa

IC ₅₀	Concentración inhibitoria media máxima
IgA	Inmunoglobulina A
II	Inmunidad innata
LAB	Bacterias ácido lácticas
MedDiet	Dieta mediterránea
MAP30	Proteína anti-virus de inmunodeficiencia humana Momordica de 30 kDa
NAC	N-acetilcisteína
ncLF	Lactoferrina nativa de camello
NF-kB	Factor nuclear Kappa B
NP MIX	Compuestos polifenólicos puros más abundantes en NPRE
NPRE	Extractos ricos en polifenoles de semillas de pistachos sin cáscara
NS	Piel de almendra natural
NSF	Nostoflan
NS Mix	Mezcla de polifenoles de piel de almendra natural
OMS	Organización Mundial de la Salud
OSC	Compuestos orgánicos de azufre activos
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PFU	Unidades formadoras de placa
PGE-2	Prostaglandina E 2 proinflamatoria
PLP	Papilina
qRT-PCR	Análisis cuantitativos de transcripción inversa-PCR
Q3G	Quercetina-3- β-O-D-glucósido
rcLF	Lactoferrina recombinante de camello
ROS	Especies reactivas de oxígeno
RV	Rotavirus
SARS	Síndrome respiratorio agudo y severo
SARS-CoV	SARS causado por coronavirus
SARS-CoV2	SARS causado por coronavirus tipo 2
SI	Sistema inmunológico
SINV	Virus Sindbis
STAT-3	Activador de la transcripción 3
TF2P	3-iso-teaflavina-3-galato
TGEV	Virus de la gastroenteritis transmisible
TMPRSS2	Serina proteasa transmembrana 2
TXA2	Tromboxano A2
UPS	ubiquitina-proteasoma
VD	Vitamina D
VDBP	Proteína de unión a vitamina D
VHA	Virus de la hepatitis A
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH-RT	Reverso transcriptasa asociada al VIH

VHSV	Virus de la septicemia hemorrágica viral
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VRH o HRV	Virus del rotavirus humano
ZIKV	Virus del Zika

1. Resumen

En este trabajo se muestran los resultados de una búsqueda detallada de información correspondiente a la actividad antiviral de compuestos bioactivos localizados en los alimentos. Para esto, se realizó una revisión exhaustiva de artículos científicos que fueron seleccionados de las bases de datos *PubMed*, *ScienceDirect* así como el motor de búsqueda *Google Scholar*.

Como resultado de la investigación se encontró una amplia variedad de compuestos bioactivos presentes en alimentos que van desde el aceite de oliva rico en compuestos fenólicos como la oleuropeína que presenta actividad inhibitoria de los virus de la hepatitis B (VHB) y el VIH, pasando por la uva que contiene resveratrol, compuesto con actividad antiviral contra el adenovirus, pistaches con polifenoles inhibidores del virus del herpes simple, hasta llegar a alimentos como algas que son fuentes de diversas clases de carragenanos, los cuales presentan actividad inhibidora del virus del herpes. También se encontraron compuestos bioactivos con actividad antiviral contra virus causantes de epidemias y pandemias recientes incluida la actual pandemia causada por la COVID-19. Entre estos compuestos se pueden encontrar algunos como la pinocembrina y la curcumina con actividad en contra del virus del Zika, el eugenol y la quercetina-3- β -O-D-glucósido (Q3G) que presentan un efecto inhibitorio sobre el virus del Ébola, mientras que la teaflavina y el galato de epigallocatequina (EGCG) han demostrado inhibir una proteasa clave en el ciclo de vida del coronavirus.

Aunque se ha demostrado la capacidad de estos compuestos para inhibir una amplia variedad de virus, esta se ha comprobado a partir de experimentos realizados de forma *in vitro*, por lo que aún se requiere realizar investigaciones para poder comprobar si las concentraciones efectivas inhibitorias pueden ser alcanzadas dentro del cuerpo humano mediante el consumo regular de estos alimentos, para de esta forma poder hacer una extrapolación de estas actividades antivirales de los compuestos bioactivos directamente al alimento *per se* y poderle así darle la denominación de alimento funcional.

2. Justificación

Los alimentos funcionales han tomado relevancia en recientes años debido a que cada vez hay más consumidores que no solamente adquieren un producto debido a su olor, color, sabor, textura y precio, sino que ahora el consumidor es más exigente y está más preocupado por la relación que existe entre la dieta y la salud (Gutiérrez Morales, 2019). Debido a esto, las empresas resaltan el contenido de sus productos con uno o más compuestos que ayudan a combatir enfermedades como por ejemplo, la diabetes. El papel antiviral de la nutrición y el ejercicio como los dos pilares del estilo de vida en la prevención han recibido poca atención en el ámbito de la investigación (Alkhatib, 2020).

En las últimas décadas el mundo ha sido puesto en alerta ante la existencia de brotes, epidemias y pandemias de enfermedades de origen vírico tales como el virus del Ébola y el virus del Zika que han causado miles de muertes en diferentes países alrededor del mundo, incluso al momento de escribir este trabajo el mundo se encuentra enfrentando la pandemia que causa el virus de la COVID-19. Debido al riesgo al que se exponen los científicos al estudiar este tipo de patógenos, así como la complejidad que implica el estudio de este tipo organismos, hoy en día a pesar de que ya han pasado muchos años a partir de los primeros casos descritos de enfermedades causados por estos virus, aún no ha sido posible el desarrollo de un tratamiento efectivo para combatir estas enfermedades, como podrían ser las vacunas; sin embargo, los esfuerzos de los investigadores no se detienen, y por lo tanto, cada día se presentan nuevos avances dentro de este rubro, entre los cuales se encuentran los compuestos bioactivos de los alimentos con actividad antiviral.

Como se mencionó anteriormente, desde el año 2020 el mundo sufre los estragos causados por la pandemia generada por el virus de la COVID-19 y aunque ya se ha comenzado con la aplicación de vacunas en algunos países, aún se vislumbra lejano el momento en que la vacuna generada para combatir este virus se encuentre al alcance de toda la población. De esta manera, es necesario realizar una investigación para encontrar alternativas (en este caso el uso de alimentos

funcionales) que nos permitan coadyuvar en el tratamiento, no sólo de esta enfermedad sino de muchas otras causadas por virus.

3. Alcance

El presente Trabajo Monográfico de Actualización es una investigación documental con base en la revisión de fuentes bibliográficas nacionales e internacionales en materia de compuestos bioactivos, alimentos funcionales y actividad antiviral. Lo anterior permitirá crear un trabajo que sirva como fuente de información para aquellos que estudian química en sus ramas farmacéutico-biológicas y en alimentos.

4. Objetivos

- Recopilar la mayor cantidad de información posible acerca de los avances científicos de los últimos 25 años que muestren la posible actividad antiviral de compuestos bioactivos presentes en los alimentos,
- Difundir el gran potencial que existe en los alimentos como una herramienta valiosa para la prevención y un posible tratamiento y control de enfermedades de naturaleza viral.

5. Metodología

A continuación, se detallan las etapas del desarrollo de la investigación:

1. Selección y delimitación del tema.
2. Planteamiento de la estructura y capitulación del trabajo.
3. Planteamiento de la justificación, alcance y objetivos.
4. Selección de la información:

Se realizó una revisión exhaustiva de artículos científicos que fueron seleccionados de las bases de datos *PubMed*, *ScienceDirect* así como el motor de búsqueda *Google Scholar*. Los términos de búsqueda incluyeron todas las combinaciones posibles, abreviaturas y sinónimos de "functional foods and antiviral", "immune-boosting and nutraceuticals", "polyphenol and antiviral", "flavonoids and antiviral",

“food and ebola”, “Zika and foods”, “food and antiviral”, “coronavirus and functional foods”, “nuts and antiviral”, “milk and antiviral”, “probiotics and virus”, “fruits and functional foods”.

5. Análisis y proceso de selección de información

Los criterios de selección de los artículos se basaron en la fecha de publicación y relevancia.

6. Organización y redacción del trabajo

7. Corrección

6. Marco teórico

6.1 Los alimentos funcionales

El término “alimento funcional” es un término de relativamente reciente acuño, ya que surgió por primera vez en Japón en la década de 1980 para definir a “aquellos alimentos que tienen funciones fisiológicas, incluyendo la regulación de los biorritmos, el sistema nervioso, el sistema inmune y la defensa del cuerpo más allá de los nutrimentos que aportan”. Con el paso de los años se creó en ese mismo país un organismo para regular este tipo de alimentos, los cuales denominó como Alimentos de Uso Específico para la Salud (FOSHU) (Shimizu, 2003). Posteriormente, al igual que Japón, diferentes organismos de distintos países como por ejemplo la FDA norteamericana, establecieron su propia definición de alimento funcional. Sin embargo, para propósitos de este trabajo (debido a su claridad) se utilizará la definición establecida por el Functional Food Center (FFC), que establece a los alimentos funcionales “como alimentos naturales o procesados que contienen compuestos biológicamente activos conocidos o desconocidos; los alimentos, en cantidades definidas, eficaces y no tóxicas, brindan un beneficio para la salud clínicamente probado y documentado para la prevención, el manejo o el tratamiento de enfermedades crónicas” (Martirosyan y Singh, 2015).

En muchos casos, el desarrollo de alimentos funcionales se basa en la medición de “marcadores biológicos o biomarcadores” que son el resultado de una prueba química o biológica en un material biológico analizado, relacionado con cierta exposición, susceptibilidad o efecto biológico. Estos marcadores ya están identificados y validados para evaluar los posibles efectos benéficos o riesgos a la salud que podrían provocar los compuestos bioactivos presentes (Biesalski *et al.*, 2009). Existen diferentes tipos de marcadores que proporcionan distintos tipos de información de acuerdo a su tipo, existen aquellos que dan información de la accesibilidad biológica del compuesto de interés, marcadores de funciones blanco o respuestas biológicas, etc.

6.2 Compuestos bioactivos

Los compuestos bioactivos son compuestos orgánicos que forman parte de los alimentos y que pueden tener un efecto en la salud de las personas (Biesalski *et al.*, 2009). O bien, se pueden definir como constituyentes extranutricionales que existen típicamente en pequeñas cantidades en los alimentos (Kris-Etherton *et al.*, 2009). Generalmente, estos compuestos son fitoquímicos formados durante el metabolismo secundario de las plantas, aunque también pueden provenir de otras fuentes como algas, hongos, bacterias y de origen animal. Si los compuestos bioactivos se encuentran presentes en los alimentos, estos pasan a llamarse alimentos funcionales y si estos se comercializan en forma farmacéutica como “un suplemento dietético que proporciona la forma concentrada de un compuesto bioactivo proveniente de un alimento, el cual se encuentra presente en una matriz no alimenticia (ya sea en píldoras, cápsulas, soluciones, geles, líquidos, polvos, y granulados, entre otros) y se utiliza con el propósito de mejorar la salud en dosis que exceden la cantidad que podría obtenerse a partir del consumo normal del alimento” estos pasan a denominarse nutracéuticos (Bernal *et al.*, 2011).

6.3 Sistema inmunológico (SI)

El término inmunidad, en un contexto fisiológico, denota la protección de un organismo contra la enfermedad. El conjunto de órganos, células y moléculas responsables de su ejecución conforman al sistema inmunitario (Abbas *et al.*, 2015). La especificidad en su acción efectora para reconocer y eliminar invasores extraños se debe a la amplia variedad de células y moléculas del sistema inmune (Owen, 2014).

El reconocimiento de una potencial amenaza en contra del organismo, ya sea de moléculas extrañas o la identificación de alguna célula propia transformada, desencadena una respuesta efectora diferente para cada caso (Abbas *et al.*, 2015). Las exposiciones previas a un mismo patrón molecular, el cual es reconocido por el SI es capaz de inducir memoria, caracterizada por desencadenar una reacción más rápida y eficiente en los reconocimientos ulteriores (Janeway y Medzhitov, 2002).

Para su estudio, el SI se subdivide de acuerdo a su composición y función en inmunidad innata (II) y adaptativa (IA) (Netea *et al.*, 2011).

La II se trata de la primera línea de defensa del organismo en contra de patógenos, ya que se vale de mecanismos celulares y moleculares activos incluso antes de que una infección se presente. Entre sus componentes se distinguen: barreras físicas y químicas como la piel, los epitelios y sustancias con actividad antimicrobiana que son producidas en ellas. Se trata principalmente de células fagocíticas como macrófagos, neutrófilos y células natural killer; complejos moleculares en la sangre, como el sistema del complemento y otros mediadores de inflamación, y, por último, interleucinas (Netea *et al.*, 2011).

A diferencia de la II, la IA detecta diferencias moleculares sutiles entre los patógenos, y la magnitud de su respuesta crece con las subsecuentes exposiciones al mismo. Se debe a esta capacidad de adaptación que recibe su nombre. Por lo tanto, la IA se adapta para reconocer, eliminar y, subsecuentemente, recordar al patógeno invasor. Los principales efectores de la IA son los linfocitos y sus productos de secreción, como los anticuerpos. A su vez, las moléculas que al ser reconocidas estimulan la respuesta inmunitaria específica son llamadas antígenos. La actividad de la IA se relaciona con el montaje de defensa posterior a la activación de la II, no obstante, estos dos tipos de respuesta convergen e interaccionan todo el tiempo, modulándose entre sí (Janeway, 1989).

6.4 Virus

Los virus son agentes infecciosos que no son de naturaleza celular. Consisten en un genoma de ácido nucleico empaquetado dentro de una capa de proteína. Aunque son relativamente simples, los virus exhiben una diversidad significativa en términos de tamaño, organización del genoma y arquitectura de la cápside. Los virus deben ingresar a una célula huésped viva para poder replicarse, por lo tanto, todos los virus son parásitos intracelulares obligados. La síntesis de proteínas y ácidos ribonucleico y desoxirribonucleico (ARN y ADN) para su ensamblaje en nuevas partículas de virus (viriones) requiere una fuente de energía como el adenosín trifosfato (ATP), materiales de construcción (aminoácidos y nucleótidos) y

maquinaria de síntesis de proteínas (ribosomas) que son suministrados por la célula huésped (Payne, 2017).

Uno de los primeros intentos para clasificar los virus en grupos con propiedades similares fue el de David Baltimore (1971), basándose en el tipo de material genético (ADN o ARN, monocatenario o bicatenario) y la estrategia de replicación (Mahmoudabadi y Phillips, 2018).

El ciclo de vida de los virus se caracteriza por tener varias etapas, la primera de ellas es la unión del virus a la célula hospedera. La unión resulta de interacciones muy específicas entre proteínas virales y moléculas en la superficie de la célula huésped. El siguiente paso en el ciclo de vida del virus es la penetración del genoma viral en el citoplasma o nucleoplasma de la célula huésped. Después de la penetración, puede haber un reordenamiento adicional de las proteínas virales para liberar el genoma viral, un proceso llamado desencadenamiento. La penetración y la eliminación de la capa son dos pasos distintos para algunos virus, mientras que, para otros, el genoma viral no está recubierto durante el proceso de penetración. La siguiente fase del ciclo de vida del virus es la síntesis de las nuevas proteínas y genomas virales. Este es un proceso complejo que requiere transcripción (síntesis de ácido ribonucleico mensajero, ARNm), traducción (síntesis de proteínas) y replicación del genoma para generar las partes que se ensamblarán en nuevos viriones. El siguiente paso en el ciclo de replicación del virus es el ensamblaje de nuevos viriones. Los pasos finales en el ciclo de replicación del virus son la liberación de la célula huésped y la maduración de los viriones liberados. La liberación de viriones puede ocurrir tras la ruptura o lisis celular. Los virus envueltos deben adquirir sus envolturas de las membranas celulares en un proceso llamado gemación, cabe recalcar que el proceso de gemación puede matar a la célula huésped, pero no siempre (Payne, 2017).

Una infección por virus puede o no influir de forma notable en la salud o estado físico de un organismo. Existen cuatro posibles resultados generales cuando un virus se encuentra con una célula (Payne, 2017):

- Infección productiva o permisiva. Las proteínas virales y los ácidos nucleicos se sintetizan y los viriones se ensamblan y se liberan.
- Infección no permisiva. La célula es completamente resistente a las infecciones.
- Infección abortiva o no productiva. El virus ingresa a la célula, pero la replicación se bloquea irreversiblemente en algún paso antes de que se produzcan las partículas.
- Infección latente. Describe una situación en la que un genoma viral está presente en la célula, pero no se producen proteínas virales o solo unas pocas. La latencia implica que el virus puede replicarse productivamente si se dan las condiciones adecuadas.

La patogenicidad viral se define como el mecanismo por el cual los virus causan enfermedades. Una visión simple de la patogénesis viral es que los virus se replican y matan a las células, causando enfermedades. Sin embargo, la pérdida de la función celular, sin muerte, también puede producir enfermedad. Los signos y síntomas de la enfermedad también pueden resultar del daño tisular causado por las respuestas inmunitarias del huésped (Payne, 2017).

Las vías de transmisión más comunes para contraer un virus son: fecal-oral, gotas respiratorias, contacto con fómites contaminados, intercambio de fluidos corporales, tejidos u órganos infectados, por contacto con partículas en el aire e insectos vectores (Payne, 2017).

6.5 Pandemias y epidemias

En la historia de la humanidad las grandes pandemias han representado importantes y terribles azotes para la raza humana y el desarrollo de la sociedad. Desde tiempos inmemoriales, antes de Nuestra Era y en la antigüedad fueron conocidas como peste y hasta épocas posteriores, fueron producidas por diferentes infecciones de causa bacteriana o viral, con expansión por continentes y múltiples países (Castañeda Guillot y Ramos Serpa, 2020).

Para que una enfermedad se denomine epidemia, se necesita que un número de casos de una enfermedad exceda lo esperado en una comunidad, región o país, donde se especifican claramente la región geográfica y el periodo temporal, así como las particularidades del grupo poblacional en el que se producen los casos. Mientras que, por otra parte, una pandemia es cuando la epidemia traspasa las fronteras internacionales y generalmente afecta a un gran número de personas. Por lo tanto, la pandemia es la que se extiende por distintos países y continentes y en la que, generalmente, hay un alto grado de dispersión de la enfermedad por las diferentes regiones geográficas (Peláez Sánchez y Más Bermejo, 2020).

Como se dijo anteriormente, las epidemias y pandemias causadas por virus han estado presentes a lo largo de la historia de la humanidad, pasando por la viruela, el sarampión, y más recientemente, el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y la gripe española. Sin embargo, nos limitaremos a dar contexto histórico a los 3 virus que toman relevancia en este trabajo: el virus del Ébola (EBOV), el virus del Zika (ZIKV) y el coronavirus (CoV).

El patrón de la enfermedad por el EBOV antes de la epidemia de 2014-2016 en África occidental consistía en brotes esporádicos en áreas rurales de África oriental y central que afectaban de unas pocas docenas a unos pocos cientos de casos. A pesar de la comprensión del EBOV y la enfermedad por el virus del Ébola (EVE) que se obtuvo a través de la investigación de estos brotes, la epidemia de África Occidental de 2014-2016 volvió a plantear interrogantes sobre los medios de transmisión y los pasos necesarios para su control. Una parte desproporcionada de casos de EVE se produjo entre los trabajadores de la salud en África Occidental. El brote de África Occidental se reconoció por primera vez a principios de la primavera de 2014 y rápidamente creció a una magnitud nunca antes vista. Los casos iniciales del brote se reconocieron por primera vez en marzo de 2014 y ocurrieron en los países adyacentes de Guinea, Liberia y Sierra Leona casi simultáneamente. Durante esta epidemia se alcanzaron un poco más de 11,000 muertes causadas por la EVE. Los brotes de EVE tienen una tasa de letalidad que es de

aproximadamente 50%. En brotes anteriores, las tasas fueron de 25% a 90% (Masci y Bass, 2018).

Por otra parte, el ZIKV fue identificado por primera vez en un mono macaco Rhesus en 1947 por un grupo de investigación que estudiaba la fiebre amarilla en Uganda. En 1952 se descubrieron anticuerpos del ZIKV en seres humanos, y el primer caso humano de infección activa por el ZIKV se registró en Nigeria en 1954. En 2007 se produjo el primer brote, a gran escala, del ZIKV en los Estados Federados de Micronesia en la isla Yap. Un segundo brote importante se produjo en la Polinesia Francesa entre octubre de 2013 y febrero de 2014; también se notificaron casos en Nueva Caledonia, Isla de Pascua y las Islas Cook. Los primeros informes de casos de transmisión local del ZIKV en las Américas se confirmaron en Brasil en mayo de 2015. Desde Brasil, el ZIKV se propagó luego a otros países de América del Sur y Central y el Caribe, así como a México y el sur de los Estados Unidos, incluidos Texas, Florida y California (Schnee, 2020).

La rápida propagación del ZIKV a mediados de la década de 2010 atrajo la atención generalizada de las organizaciones de salud pública y de los medios de comunicación. En febrero de 2016, la Organización Mundial de la Salud (OMS) dio el paso significativo para declarar el brote como una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional. Esta declaración se debió principalmente a las preocupaciones sobre la capacidad del virus para causar microcefalia en bebés recién nacidos (Schnee, 2020).

La más reciente pandemia que asola en la actualidad a la humanidad, fue declarada por la OMS el 11 de marzo de 2020. Se trata de un nuevo tipo de CoV nombrado SARS-CoV-2 (síndrome agudo respiratorio severo causado por el coronavirus tipo II). Se detectó el brote epidémico inicial a finales de 2019 en la ciudad de Wuhan, capital de la provincia de Hubei, localizada al oeste de Shanghai, en China, en el continente asiático cuya extensión global ha provocado rápida expansión, convertida en una severa e inesperada pandemia (Castañeda Guillot y Ramos Serpa, 2020).

Dada la importancia que tienen actualmente las infecciones virales, es necesaria la búsqueda de tratamientos que permitan su control. Una de las fuentes de compuestos con actividad antiviral son los alimentos. A continuación, se presentarán en las siguientes secciones los resultados de la investigación realizada, donde se mencionarán los diferentes compuestos bioactivos que presentan actividad antiviral, estos resultados fueron organizados de acuerdo a la naturaleza del tipo de alimento que contiene estos compuestos.

7. Frutas y vegetales

7.1. Aceite de oliva

Dentro de este rubro podemos encontrar un producto obtenido a partir del fruto del olivo (*Olea europaea*), el cual es consumido en todo el mundo. La composición química del aceite de oliva varía en función de la tecnología de extracción que se aplica para obtener aceite de los frutos. El aceite de oliva refinado carece de vitaminas, polifenoles, fitoesteroles y otros ingredientes naturales de bajo peso molecular. Por otro lado, el aceite de oliva virgen extra por su bajo rendimiento es más caro que otros tipos de aceite de oliva, pero contiene el mayor nivel de polifenoles (Gorzynik-Debicka *et al.*, 2018).

Se ha demostrado que los compuestos fenólicos presentes en el aceite de oliva como por ejemplo el hidroxitirosol, el tirosol, y uno de sus derivados, la oleuropeína, ejercen actividad antiviral y antibacteriana (Omar, 2010). La Figura 1 presenta un resumen de las propiedades antivirales del aceite de oliva.

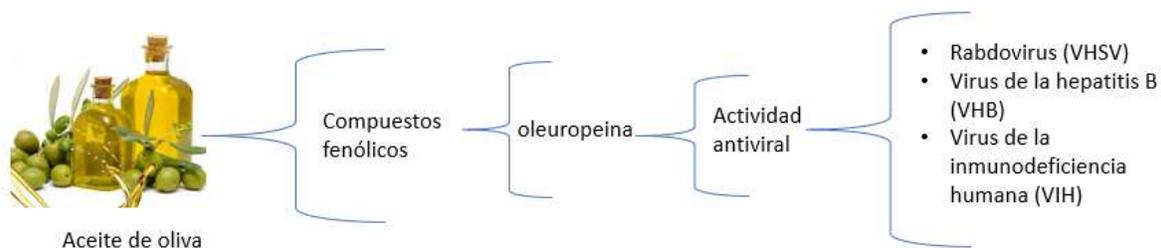


Figura 1. Propiedades antivirales del aceite de oliva.

Por sus propiedades antimicrobianas, la oleuropeína se puede utilizar como aditivo alimentario así como para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio o intestinal humano (Durlu-Ozkaya y Özkaya, 2011). La oleuropeína también posee una actividad antiviral muy documentada. Se ha demostrado su eficacia contra el virus de la septicemia hemorrágica viral (VHSV), el virus de la hepatitis B (VHB) y el VIH (Lee-Huang *et al.*, 2007). El efecto beneficioso de la oleuropeína contra el VHSV se ejerce a través de un efecto virucida, que reduce la infectividad del virus y evita la fusión de células no infectadas con células infectadas, probablemente actuando sobre la envoltura del virus. Con respecto al VHB, el tratamiento con oleuropeína bloquea eficazmente la secreción del antígeno de superficie de la hepatitis B en la línea celular HepG2 2.2.15 infectada y reduce la viremia en patos infectados con el VHB. La acción de la oleuropeína contra el VIH se ha correlacionado con su capacidad para unirse e inhibir de manera dependiente de la dosis la actividad de la integrasa del VIH-1. La oleuropeína, por lo tanto, representa una plantilla molecular adecuada que debería facilitar la identificación y el diseño de innovadores inhibidores de la integrasa del VIH-1 (Barbaro *et al.*, 2014).

Actualmente existe un cuerpo de investigación que ha mostrado evidencia sobre la capacidad del aceite de oliva para modular el SI humano al afectar la proliferación y actividad de los glóbulos blancos, así como la producción de citocinas u otros factores que participan en la defensa inmunológica (Gorzynik-Debicka *et al.*, 2018). La modulación de la respuesta inmune ejercida por dietas que contienen aceite de oliva se traduce en una menor supresión de la proliferación de linfocitos, mayor producción de citocinas pro- y anti-inflamatorias, esenciales en la regulación de la respuesta inmune y en definitiva en una mayor capacidad fagocítica de los macrófagos/monocitos, característica esencial para la eliminación de los agentes patógenos. Atendiendo a estos argumentos se desprende que el aceite de oliva es un alimento que, administrado de forma habitual en la dieta, ejerce propiedades protectoras frente a agentes infecciosos al desencadenar mecanismos que modulan algunas funciones inmunes (Puertollano *et al.*, 2010).

7.2 Melón amargo

Momordica charantia L. (*M. charantia*), un miembro de la familia *Cucurbitaceae* que está ampliamente distribuida en las regiones tropicales y subtropicales del mundo. Se ha utilizado en la medicina popular para el tratamiento de la diabetes mellitus y su fruto se ha utilizado como verdura durante miles de años. En esta planta se han encontrado fitoquímicos que incluyen proteínas, polisacáridos, flavonoides, triterpenos, saponinas, ácido ascórbico y esteroides. Se han informado varias actividades biológicas de *M. charantia* (Welihinda *et al.*, 1986; Raman y Lau, 1996) las cuales se resumen en la Figura 2. Por otra parte, se ha descrito muy bien la actividad antiviral de *M. charantia*, por ejemplo, se ha confirmado que sus proteínas (α- y β-momorcharina) tienen un efecto inhibitorio contra el VIH (Fang y Ng, 2011).

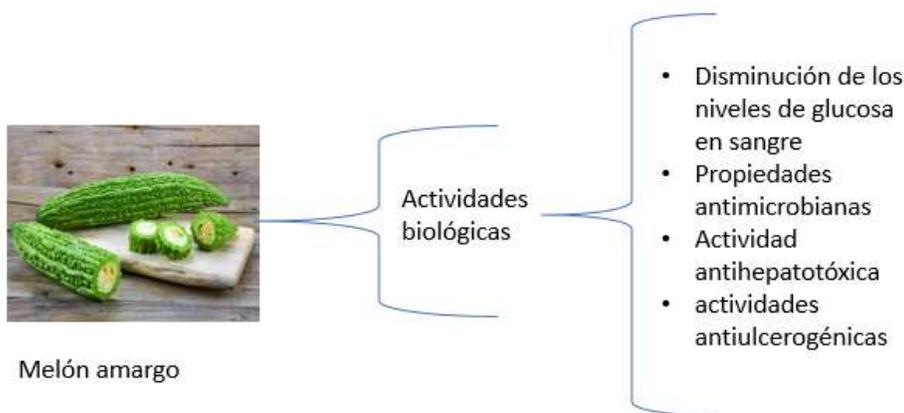


Figura 2. Actividades biológicas del melón amargo (*M. charantia*).

Los extractos etanólicos de hojas y tallos de *M. charantia* inhiben en gran medida al virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1) y al virus sindbis (SINV). Una variedad de compuestos aislados de *M. charantia* entre ellos proteínas y esteroides tienen actividad antiviral. Los compuestos Kuguacina C y Kuguacina E aislados de la raíz de *M. charantia*, exhibieron una actividad anti-VIH-1 moderada, con valores de EC₅₀ de 8,45 y 25,62 µg/ml, mientras que ejercieron una citotoxicidad mínima en

células C8166 no infectadas. Se ha demostrado que la proteína anti-virus de inmunodeficiencia humana *Momordica* de 30 kDa (MAP30) es el componente principal de la actividad antiviral *in vitro*; elimina selectivamente a los linfocitos y macrófagos infectados por el VIH, inhibe la replicación del ADN del virus del VIH-I en los monocitos, mientras ejerce una citotoxicidad mínima en las células no infectadas. De manera similar, la investigación también encontró que MAP30 de las proteínas del melón amargo puede inhibir la actividad del VIH, deprimir la expresión de la proteína central del virus p24 y la transcriptasa inversa asociada al VIH (VIH-RT), mientras que tiene menos efecto sobre el ADN celular o la síntesis de proteínas en las células H9. Por otro lado, se descubrió que MRK29, una lectina aislada de *M. charantia*, actúa mediante la inhibición de la transcriptasa inversa viral. El momordicin una saponina bioactiva y un triterpenoide de tipo cucurbitano (Chen *et al.*, 2018), tuvo un efecto protector directo sobre el miocardiocito infectado por el CVB3 y redujo la transcripción del ARN y la traducción de CVB3 en las células del miocardio (Jia *et al.*, 2017).

Se han realizado otros estudios para investigar las propiedades antivirales del melón amargo, un ejemplo de ellos es el estudio realizado por Tang *et al.* (2012) en el que se probó la eficacia de extractos con metanol de algunas plantas medicinales, entre ellas *M. charantia*, sobre el virus del dengue (DENV). Se concluyó que los extractos de *M. charantia* presentaban la máxima dosis no tóxica en los ensayos *in vitro* y que *M. charantia* posee la capacidad de inhibir la actividad de DENV-1 en ensayos *in vitro* y, por lo tanto, vale la pena investigar más a fondo esta planta ya que podría ser ventajosa como alternativa para el tratamiento del dengue.

Otro ejemplo del potencial de esta planta es el que se presenta en el estudio realizado por Pongthanapisith *et al.* (2013) quienes demostraron que la proteína vegetal extraída y purificada de *M. charantia* inhibía no sólo el virus de la influenza H1N1 y el H3N2, sino también el subtipo H5N1. Como resultado del amplio espectro de su actividad antiviral, esta planta comestible puede desarrollarse como un agente terapéutico eficaz contra varios subtipos emergentes de influenza A.

7.3 Mora azul

La demanda y el consumo de mora azul por parte de los consumidores ha aumentado debido a una mayor conciencia de los estilos de vida saludables y también a su publicitado amplio espectro de beneficios para la salud, pues posee propiedades antiinflamatorias, cardioprotectoras, neuroprotectoras, antimicrobianas, anticancerígenas y antioxidantes asociadas (Zafra-Stone *et al.*, 2007). Se ha sugerido que algunos de estos efectos están asociados con los polifenoles de la mora azul, incluidas las antocianinas, los flavonoides y las proantocianidinas de tipo B (BPAC).

Los virus transmitidos por los alimentos se han generalizado cada vez más y causan gastroenteritis aguda no bacteriana en humanos. Las enfermedades virales humanas comunes transmitidas por los alimentos se asocian típicamente con los norovirus humanos (HNoV) y el virus de la hepatitis A (VHA) reconocidos epidemiológicamente, aunque el virus Aichi (AiV) y otros virus también están asociados con la gastroenteritis humana. Tomando esto en cuenta, Joshi *et al.* (2019) realizaron estudios para determinar los efectos dependientes del tiempo y de la dosis de BPAC de mora azul sobre el AiV y así obtener información sobre su modo de acción. Como resultado, se encontró que las proantocianidinas de mora azul son prometedoras para disminuir los títulos de AiV, así como también se encontró que la actividad antiviral depende tanto del tiempo como de la concentración. Por lo tanto, la BPAC parece prometedora para disminuir la carga viral de AiV con el potencial de prevenir las infecciones por AiV y/o aliviar los síntomas de la enfermedad asociados con las infecciones por este virus.

La aplicación de BPAC como opción terapéutica o preventiva contra las enfermedades virales transmitidas por los alimentos debe determinarse utilizando alimentos modelo y condiciones gástricas simuladas *in vitro*. Siendo esto así, Joshi *et al.* (2016) realizaron estudios para analizar el efecto de las BPAC sobre norovirus utilizando como alimentos modelo jugo de manzana y leche reducida en grasa. Los virus probados se redujeron a niveles indetectables en 15 minutos con BPAC (1, 2 y 5 mg/mL) en jugo de manzana (pH 3,6). Sin embargo, la actividad antiviral de BPAC se redujo en la leche. También se realizaron pruebas en fluidos gástricos

simulados en los que la reducción de la carga viral se alcanzó a niveles indetectables en 30 min. En general, estos resultados revelan el potencial de BPAC como opciones preventivas y terapéuticas para las enfermedades virales transmitidas por los alimentos.

Finalmente, Joshi *et al.* (2017) realizaron otro estudio que tuvo como objetivo determinar los efectos antivirales del jugo de mora azul y las proantocianidinas de mora azul (B-PAC, PAC de tipo B estructuralmente diferente a la PAC de tipo A que se encuentra en los arándanos) contra la infectividad del VHA. Se encontró que los niveles de VHA se redujeron a niveles indetectables después de 30 min con 2 y 5 mg/mL de B-PAC, después de 3 h con 1 mg/mL de B-PAC y en ~ 2 log unidades formadoras de placas (PFU)/mL con jugo de mora azul después de 24 h.

7.4 Té (*Camellia sinensis*)

El té verde se fabrica a partir de las hojas de la planta *Camellia sinensis* y se ha considerado que posee efectos anticancerígenos, antiobesidad, antiateroscleróticos, antidiabéticos, antibacterianos y antivirales. Muchos de los efectos beneficiosos del té verde están relacionados con las actividades del galato de epigallocatequina (EGCG), un componente importante de las catequinas del té verde. En la Figura 3 se observan las estructuras químicas de las principales catequinas presentes en el té (Suzuki *et al.*, 2012).

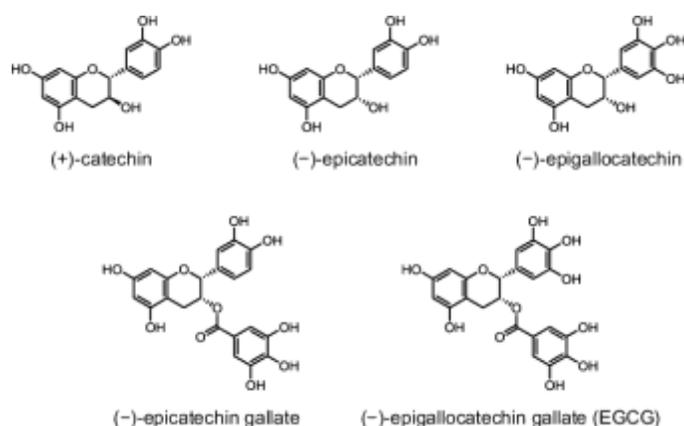


Figura 3. Catequinas del té verde.

Las propiedades antivirales descubiertas por diferentes grupos sugieren que el EGCG podría usarse para la próxima generación de material antivírico en diversos

productos y medicamentos (Zhao *et al.*, 2014). Aunque el EGCG es un antioxidante fuerte y único que se asocia con múltiples beneficios, las propiedades antimicrobianas de este compuesto están mediadas por su alta afinidad a las proteínas de la superficie viral, a pesar de que la unión es no específica (Steinmann *et al.*, 2013). En 2014, se encontró que el EGCG en niveles micromolares (μM) inhibe la infectividad de un grupo diverso de virus con y sin envoltura al interrumpir la unión viral a los receptores de la membrana celular (Colpitts y Schang, 2014). Durante el mismo año, se informó que la inactivación del HSV-1 se produjo a través de la unión no específica de un EGCG lipofílico (palmitato de EGCG) a proteínas de superficie viral (de Oliveira *et al.*, 2013).

En 2011, Ciesek *et al.* (2011) informaron por primera vez que el EGCG, en concentraciones tan bajas como $10 \mu\text{g/mL}$, inhibía la entrada del virus de la hepatitis C (VHC) en líneas celulares de hepatoma y hepatocitos humanos primarios, mediante la interrupción de la unión viral a las células huésped. Es importante destacar que el EGCG a niveles fisiológicamente alcanzables de 1 a $10 \mu\text{g/mL}$ inhibió eficazmente la propagación del VHC de célula a célula, lo que convirtió al EGCG en una solución potencial para prevenir y tratar la hepatitis C (Ciesek *et al.*, 2011).

Con toda esta información, se podría decir que el EGCG es un excelente candidato para la próxima generación de compuestos no tóxicos que son activos contra una amplia gama de infecciones virales patógenas con alta eficacia, pero sin el potencial de inducir resistencia viral debido a la naturaleza vinculante específica. Por lo tanto, esta clase de compuestos es adecuada para desarrollarse en nuevas estrategias inhibitorias y preventivas contra muchos virus patógenos (Hsu, 2015).

7.5 Uva

Las uvas producen compuestos orgánicos que pueden estar involucrados en la defensa de las plantas contra fitopatógenos invasores. Estos metabolitos incluyen numerosos compuestos fenólicos que también son activos contra patógenos en humanos. Las uvas se utilizan para producir una variedad de productos como vinos, jugos y pasas. El orujo, las semillas y la piel de uva, los restos de la uva en general

son un subproducto de la vinificación que también contienen numerosos compuestos bioactivos que se diferencian de los que se encuentran en las uvas y los vinos. La literatura indica que las concentraciones de los subproductos varían ampliamente entre los diferentes cultivares de uva de los que se derivan. Las actividades biológicas y los beneficios para la salud pueden depender tanto de las cantidades totales como de las cantidades específicas de compuestos fenólicos altamente bioactivos presentes en los subproductos (Friedman, 2014).

La actividad antiviral de los vinos es consecuencia de la presencia de polifenoles en las uvas a partir de las cuales se produce esta bebida. El mecanismo de acción antiviral de los compuestos polifenólicos vegetales se basa en su capacidad para actuar como antioxidantes, inhibir las enzimas esenciales, alterar las membranas celulares, prevenir la unión viral y la penetración en las células y activar el mecanismo de autodefensa de la célula huésped (Smulders *et al.*, 2013). Un extracto de uva a base de polifenoles procedente de subproductos de la vinificación blanca portuguesa, así como resveratrol purificado fueron utilizados para probar su actividad antiviral, los resultados mostraron que se redujo la producción de adenovirus-5 en 4,5 y 6,5 log respectivamente (dosis infectante de cultivo de tejidos al 50 por 100 (DICT50)/mL). A diferencia del resveratrol, el extracto inhibió de forma irreversible la replicación del adenovirus, lo que sugiere su valor potencial como agente antiviral (Matías *et al.*, 2010).

En otro estudio, Campagna y Rivas (2010) estudiaron el efecto del resveratrol sobre el citomegalovirus. Como resultado, se obtuvo que el resveratrol redujo la replicación del ADN del citomegalovirus humano a niveles indetectables mediante el bloqueo de la activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico en fibroblastos embrionarios humanos.

Un estudio del efecto del extracto de semilla de uva (ESU) comercial en sustitutos del virus entérico humano y el VHA evaluó la infectividad del virus expuesto a concentraciones de ESU de 0.5, 1 y 2 mg/mL durante 2 h a temperatura ambiente o 37°C. A título alto (~log 7 PFU/mL), la infectividad se redujo hasta 4,61 log PFU de una manera dependiente de la dosis, lo que sugiere que el ESU tiene el

potencial de ser utilizado por la industria alimentaria como un antiviral natural novedoso y económico de amplio espectro como alternativa para reducir la contaminación viral y mejorar la seguridad y calidad de los alimentos (Sharaf *et al.*, 2012).

El norovirus transmitido por los alimentos causa gastroenteritis y diarrea en humanos. Un examen del efecto del ESU contra el norovirus humano mediante una placa y otros bioensayos para norovirus murino encontró que el ESU en concentraciones de 0.2 y 2 mg/mL redujo la infectividad en > 3 log PFU/mL del virus murino y la unión del virus humano norovirus a los receptores de antígenos del grupo sanguíneo humano en la saliva. El mecanismo del efecto antivírico parece implicar la desnaturalización de la proteína de la cápside viral (Li *et al.*, 2012).

La exposición a los rotavirus (RV), es la causa más común de diarrea severa en los niños. En un estudio se encontró que los jugos de uva, arándano y las proantocianidinas generaron una pérdida de la infectividad viral del RV después de 5 min a través del bloqueo de los determinantes antigénicos virales causado por la modificación de la integridad viral al pH fisiológico, lo que sugiere que los jugos de frutas ricos en proantocianidinas pueden ayudar a proteger contra las diarreas inducidas por virus (Lipson *et al.*, 2012). Ko *et al.* (2014) informaron que un extracto de vino tinto Cabernet Sauvignon (sin alcohol) administrado por vía oral inhibió la diarrea en un modelo de ratón neonatal de infección por RV.

7.6 Ajo

El ajo (*Allium sativum L.*) es una hierba común consumida en todo el mundo como alimento funcional y remedio tradicional para la prevención de enfermedades infecciosas desde la antigüedad. Se ha informado que el ajo y sus compuestos orgánicos de azufre activos (OSC) los cuales se muestran en la Figura 4, alivianan aliviado una serie de infecciones virales en investigaciones preclínicas y clínicas (Rouf *et al.*, 2020).

Los OSC del ajo deben ser los principales componentes bioactivos y también son responsables de su olor pungente. En el ajo están presentes más de treinta compuestos que contienen azufre perteneciente a dos clases químicas principales,

sulfóxidos de L-cisteína y péptidos de γ -glutamil-L-cisteína (Yamaguchi y Kumagai, 2020).

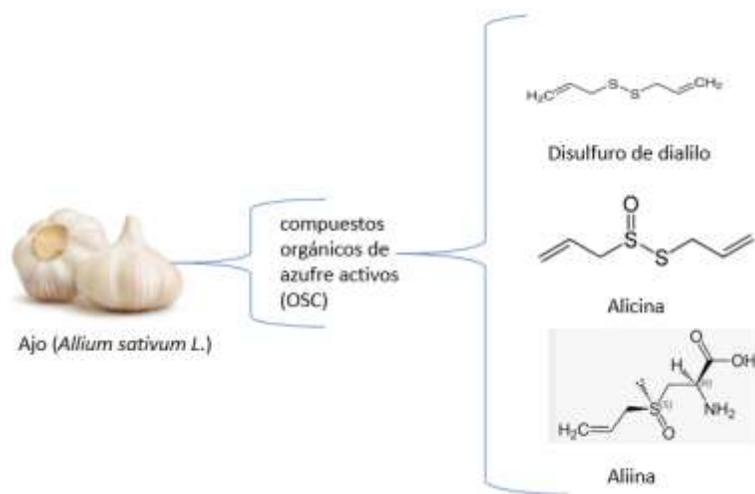


Figura 4. Principales compuestos orgánicos de azufre activos presentes en el ajo (*Allium sativum L.*).

Se ha propuesto que la alicina es uno de los principales OSC que se consideran responsables de la mayor actividad antiviral (Wang *et al.*, 2017; Weber *et al.*, 1992). En investigaciones preclínicas (*in vitro* e *in vivo*) del extracto de ajo (GE) y sus OSC, se ha demostrado actividad antiviral contra una amplia gama de infecciones virales, incluidas la gripe y las infecciones respiratorias (Chavan *et al.*, 2016). En ensayos clínicos aleatorios con diferentes preparaciones comerciales de ajo también se demostró que el ajo desempeña un papel terapéutico significativo en diversas infecciones virales como el resfriado y la gripe, la hepatitis inducida por virus, las verrugas asociadas a virus, así como la mejora de la actividad inmunológica en pacientes infectados por virus. Se informó que el mecanismo propuesto de su actividad antiviral era la inhibición del ciclo celular viral, la mejora de la respuesta inmune del huésped o la reducción del estrés oxidante celular. La investigación ha revelado que el GE crudo y sus OSC ejercen su actividad antiviral a través de la interacción con la molécula de carga de la superficie de la célula viral y posteriormente bloquean o inhiben la entrada del virus en las células huésped (Rouf *et al.*, 2020).

El ajo es un inmunomodulador y los informes sugieren que la comida que contiene ajo (crudo o triturado) puede influir en la expresión de la inmunidad en los seres humanos (Abdullah, 2000; Charron *et al.*, 2015).

7.7 Especies

La primera distinción que se debe hacer es la que existe entre una hierba culinaria y una especia. En general, las hojas de una planta que se utilizan en la cocina se denominan hierbas culinarias, mientras que cualquier otra parte de la planta se conoce como especia. Las especias pueden ser hojas (por ejemplo, laurel), brotes (clavo), corteza (canela), raíz (jengibre), bayas (granos de pimienta) o incluso el estigma de la flor (azafrán) (Viuda-Martos *et al.*, 2011). En su composición podemos encontrar compuestos bioactivos como ácidos fenólicos, flavonoides, esteroides y cumarinas (Susheela, 2000).

Las especias, que durante mucho tiempo han sido la base de la medicina tradicional en muchos países, también han sido objeto de estudio, en particular por parte de las industrias química, farmacéutica y alimentaria, debido a su uso potencial para mejorar la salud. En estudios *in vitro* e *in vivo* se ha demostrado cómo estas sustancias actúan como antioxidantes, estimulantes digestivos e hipolipidémicos y presentan actividades antibacterianas, antiinflamatorias, antivirales y anticancerígenas (Viuda-Martos *et al.*, 2011). En la figura 5 se presenta un resumen de las actividades antivirales de las especias.



Figura 5. Actividades antivirales de algunas especias.

Aruoma *et al.* (1996) demostraron que el carnosol y el ácido carnósico, los dos componentes principales del romero presentan actividad inhibitoria sobre el VIH. De manera similar, Critchfield *et al.* (1996) encontraron que la apigenina, un flavonoide

característico de varias especias (tomillo, salvia, orégano, romero), inhibe el VIH-1 en modelos de infección latente mediante un mecanismo que probablemente incluía la inhibición de la transcripción viral.

Por otra parte, se observó que la curcumina inhibe la actividad de la histona acetiltransferasa, lo que impide la promoción génica del HSV-1 (Kutluay *et al.*, 2008). Además, Si *et al.* (2007) describieron cómo la curcumina actúa contra la replicación del virus coxsackie (CVB3) al interrumpir el sistema ubiquitina-proteasoma (UPS).

También se ha demostrado el efecto antiviral de los aceites esenciales (AE), componentes fundamentales de las especias. Schnitzler *et al.* (2008) analizaron el efecto *in vitro* del AE de melisa (*Melissa officinalis*) contra HSV-1 y HSV-2 y encontraron que presentaba una fuerte actividad antiviral siempre que se agregara después de que el virus hubiera penetrado en la célula. En un análisis del efecto de los AE de varias hierbas y especias contra el HSV-2, Koch *et al.* (2008) encontraron que el hisopo (*Hyssopus officinalis*), el tomillo (*Thymus vulgaris L.*), el anís (*Pimpinella anisum*), el jengibre (*Zingiber officinale*), la manzanilla (*Chamaemelum nobile*) y el sándalo (*Santalum album*) presentaron actividad antiviral, posiblemente a través de su interacción con el desarrollo del virus.

8.Granos y semillas

Para resumir la información que a continuación se proveerá, y ya que esta se encuentra relacionada de manera estrecha, en la Figura 6 se presenta un diagrama que muestra de manera muy simple los principales compuestos fenólicos presentes en almendras y pistaches que presentan actividad antiviral.



Figura 6. Actividades antivirales de las almendras y pistaches.

8.1 Almendras

Las pieles de almendras (también conocidas como salvado de almendras) representan del 4 al 8% del peso total de las almendras sin cáscara. Específicamente, las pieles de almendras son ricas en fibra dietética, que consiste en polisacáridos intrínsecos de la pared celular de las plantas, que ejercen efectos beneficiosos en el intestino grueso a través de la fermentación colónica (Mandalari *et al.*, 2010; Liu *et al.*, 2014).

Las pieles de almendra representan una fuente de compuestos fenólicos, como flavonoles, flavanonas y flavan-3-oles, cuyas propiedades promotoras de la salud dependen de su bioaccesibilidad en el tracto gastrointestinal superior (Monagas *et al.*, 2007). Se ha demostrado *in vitro* que los polifenoles de la piel de almendra son bioaccesibles en el compartimento gástrico y del intestino delgado, y su liberación se afecta por la matriz alimentaria, en la cual se incorpora la piel (Mandalari *et al.*, 2016).

Se ha demostrado el efecto antiviral de las pieles de almendras naturales contra el HSV-2 en células mononucleares de sangre periférica (Arena *et al.*, 2010). Sin embargo, los datos se obtuvieron en un sistema celular semi permisivo para HSV-1 y HSV-2 (Medici *et al.*, 2003; Sciortino *et al.*, 2008).

Para probar el efecto de la piel de almendras en contra de la replicación del HSV-1, Bisignano *et al.* (2017) realizaron un estudio en el cual se probaron extractos

de piel de almendra natural (NS) y blanqueada (BS) ricos en polifenoles naturales contra el HSV-1. Los resultados de la viabilidad celular indicaron que los extractos de NS y BS no eran tóxicos para las células Vero cultivadas. Además, los extractos de NS eran inhibidores más potentes del HSV-1 que los extractos de BS, y esta tendencia estaba de acuerdo con las diferentes concentraciones de flavonoides. Se utilizaron el ensayo de formación de placas, Western blot y una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real para demostrar que los extractos de NS podían bloquear la producción de partículas infecciosas de HSV-1. Además, en el ensayo de unión viral se demostró que los extractos de NS inhibían la adsorción de HSV-1 a las células Vero.

Por otra parte, Musarra-Pizzo *et al.* (2019) también revisaron la actividad antiviral de una mezcla de polifenoles presentes en la piel de almendra natural (NS Mix). Se utilizó HSV-1 para la evaluación antiviral de NS Mix mediante ensayo de placa. Además, se evaluó la expresión de antígenos en cascada viral. Como resultado, se encontró que NS Mix inhibió actividad antiviral. En particular, se ha encontrado que los extractos ricos en polifenoles interfieren con las partículas virales directamente a través de la inhibición de la unión del virus (Bisignano *et al.*, 2017). El efecto anti-adhesivo del extracto de piel de almendra se debió principalmente a su capacidad para alterar la unión del virus a la célula diana. Se detectó una disminución drástica en la infectividad viral para HSV-1 cuando se usó NS Mix para pretratar el sustrato celular, pero no una disminución tan severa cuando la formulación NS Mix se usó directamente sobre la suspensión viral. Por otro lado, el pretratamiento de las monocapas con NS Mix suprimió la acumulación de proteínas virales tempranas y tempranas inmediatas, como ICP0 o UL 42, así como del ADN viral (Ren *et al.*, 2010; Hirabayashi *et al.*, 1991). Basados en estos datos, es posible plantear la hipótesis de que NS Mix podría interferir en la expresión del gen del HSV en los momentos tempranos o tardíos de la replicación viral. Sin embargo, en este estudio realizado por Musarra-Pizzo *et al.* (2019) no está claro si los mecanismos de acción estaban dirigidos a estructuras virales o al medio celular, lo que no favorece una replicación viral eficiente.

8.2 Pistaches

Recientemente se ha informado acerca de las propiedades antimicrobianas de fracciones ricas en polifenoles derivadas de pistachos (*Pistacia vera* L.) (Bisignano *et al.*, 2013; La Camera *et al.*, 2018). La actividad antiviral de los extractos lipofílicos obtenidos de diferentes partes de *Pistacia vera* se han examinado contra el HSV y se encontró que los extractos de granos y semillas presentaron una actividad antiviral significativa en comparación con el resto de los extractos (Ozçelik *et al.*, 2005).

Musarra-Pizzo *et al.* (2020) investigaron el efecto de los extractos ricos en polifenoles de semillas de pistachos sin cáscara (NPRE) (*Pistacia vera* L.) sobre la actividad anti-HSV1. Además, evaluaron el efecto antiherpético de una mezcla de los compuestos polifenólicos puros más abundantes en NPRE (NP MIX). Por lo tanto, se probaron tanto NPRE como NP MIX contra HSV tipo I mediante ensayo de unión.

Los polifenoles identificados en NPRE fueron, en resumen, catequina, erodictiol-7-O-glucósido, ácido gálico y ácido protocatecuico y ácido cafeico, siendo los primeros cuatro los más abundantes. La cantidad total de polifenoles fue de 8,1 mg/100 g de peso fresco de NPRE.

En el estudio se demostró que el tratamiento con NPRE (0.4, 0.6, 0.8 mg/mL) redujo la expresión de las proteínas virales ICP8 (polipéptido de células infectadas 8), UL42 (factor de procesividad de ADN polimerasa UL42 largo único) y US11 (proteína US11 corta), y resultó en una disminución de la síntesis de ADN viral. El tratamiento con 0.8 mg/ml de extracto de NPRE dio como resultado una reducción del 100% en el número de placas y una reducción de la acumulación de proteínas y ADN viral, en comparación con el control. Los resultados revelaron una actividad inhibidora significativa cuando se añadió NPRE inmediatamente después del paso de unión, lo que sugiere que NPRE podría interferir con la expresión de proteínas virales al impedir su transcripción o traducción, y esto también resultó en una disminución final del ADN viral.

El pretratamiento del virus con un NP MIX estándar (0.1 mg/mL), que contiene los polifenoles más representativos en NPRE, condujo a una reducción significativa de la expresión de la proteína viral VP26 GFP, resultando en una disminución de la infectividad del virus. La actividad antiviral de NPRE probablemente se deba al alto contenido de polifenoles y sus posibles interacciones sinérgicas, especialmente de los ácidos hidroxibenzoicos, catequina e isoquercetina, que fueron los principales polifenoles abundantes en los extractos de pistacho.

9. Alimentos de alto contenido proteico

9.1 Proteínas de la leche

La leche contiene una variedad de proteínas con bioactividades útiles. Muchas proteínas de la leche que incluyen caseína (CN) nativa o modificada químicamente, lactoferrina, alfa-lactoalbúmina y beta-lactoglobulina presentan actividades antivirales (Ng *et al.*, 2015). A continuación, se presenta una breve descripción de algunas de las investigaciones realizadas para analizar la actividad antiviral de las proteínas del suero, de manera que se ilustre la información existente sobre este tema. La Figura 7 resume los diferentes efectos antivirales de las proteínas del suero de leche.



Figura 7. Actividades antivirales de proteínas del suero. Tomado y modificado de Ng *et al.* (2015).

Wong *et al.* (2014) estudiaron los efectos de los fragmentos de péptidos de lactoferrinas bovinas y humanas sobre las actividades de tres enzimas clave del VIH-1. Los datos revelaron que la lactoferricina humana era la más potente para inhibir la transcriptasa inversa del VIH-1 ($IC_{50} = 2 \mu M$). La lactoferricina bovina ($IC_{50} = 10 \mu M$) y la lactoferrampina bovina ($IC_{50} = 150 \mu M$) fueron menos potentes. Todos los péptidos presentaron sólo un ligero efecto inhibitor (desde ligeramente por debajo del 2% hasta el 6% de inhibición) sobre la proteasa del VIH-1. La lactoferrampina humana y la lactoferrampina bovina presentaron un efecto inhibitor obvio sobre la integrasa del VIH-1 a $37 \mu M$ y $18,5 \mu M$, respectivamente. La actividad inhibitora de la integrasa del VIH-1 de la lactoferrampina humana y la lactoferrampina bovina fue dosis-dependiente. Los otros péptidos carecieron de actividad inhibitora de la integrasa del VIH-1.

Se ha estudiado también la actividad antiviral de la lactoferrina sobre el VHC. Liao *et al.* (2012) compararon los efectos de lactoferrina recombinante de camello (rcLF), lactoferrina nativa de camello (ncLF) y sus fragmentos amino (N) terminal y carboxilo (C) terminal sobre la infección en células Huh7.5. La lactoferrina de camello ejerció un efecto supresor sobre la entrada del VHC en las células Huh7.5 al interactuar directamente con el virus y también sobre la amplificación del VHC en las células Huh7.5. Los lóbulos N y C de la lactoferrina de camello manifestaron actividad anti-VHC en células Huh7.5

En otro estudio se encontró que la lactoferrina humana, y también las contrapartes de la vaca, la oveja y el camello, interfirieron con la entrada del VHC en las células HepG2 al interactuar directamente con el virus en lugar de provocar cambios en las células diana, así como a través de la reducción de la amplificación viral en las células HepG2 infectadas por VHC. La lactoferrina de camello fue la más potente (El-Fakharany *et al.*, 2013).

Por otro lado, la β -lactoglobulina, la lactoferrina, la β -lactoglobulina esterificada y la lactoferrina esterificada presentaron actividad antiviral contra la influenza aviar altamente patogénica (H5NI), siendo las dos últimas proteínas las más potentes. Las α -lactoalbúmina y α -lactoalbúmina esterificada exhibieron solo

una débil actividad antiviral (Taha *et al.*, 2010). Todos los subtipos principales del virus de la influenza, incluidos el H1N1 y el H3N2, son inhibidos por la lactoferrina bovina y su lóbulo C, pero no por su lóbulo N (Ammendolia *et al.*, 2012). La lactoferrina bovina suprimió los efectos citopáticos provocados por el virus de la influenza cuando se incubó con las células después del paso de adsorción, y esta actividad no estaba relacionada con la saturación de iones o el contenido de carbohidratos de la proteína de la leche (Pietrantonio *et al.*, 2012).

En cuanto al efecto sobre enterovirus, la lactoferrina bovina nativa, y especialmente la lactoferrina completamente digerida en la fase gástrica con pH reducido a 2,5, suprimieron *in vitro* el echovirus 5 cuando se añadieron antes o concomitantemente con el virus en las células. La lactoferrina bovina puede prevenir la infección por virus gastrointestinales (Furlund *et al.*, 2012).

El rotavirus humano o virus del rotavirus humano (HRV o VRH) es un agente etiológico importante de la gastroenteritis infantil grave. Se ha informado que la κ -CN de la leche madura tanto humana como bovina tiene actividad anti-HRV. El mecanismo de acción supresora del κ -CN bovino sobre el HRV implica la unión a partículas de virus a través de residuos de glicanos. Las estructuras termolábiles en κ -CN pueden contribuir al mantenimiento de la unión de κ -CN a HRV (Inagaki *et al.*, 2014).

10. Hongos, algas y bacterias

10.1 Probióticos

Los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped (FAO/WHO, 2002). Las bacterias ácido lácticas (LAB) se aislaron primero de la leche y luego se encontraron en productos fermentados como carne, verduras, bebidas, panadería y productos lácteos (Liu, 2003).

Se demostró que las LAB utilizadas en alimentos probióticos estimulan el SI y aumentan la resistencia a las infecciones (Villena *et al.*, 2011). En este caso, las LAB también se consideran "preparaciones viables en alimentos o suplementos dietéticos para mejorar la salud de hombres y animales" (Harzallah y Belhadj, 2013). Los probióticos de LAB pueden ejercer sus efectos antivirales mediante varios mecanismos, incluida la interacción directa con virus, la producción de sustancias inhibitoras antivirales y la estimulación del sistema inmunológico. El análisis de la literatura publicada indica que es probable que el efecto antivírico de los probióticos sea dependiente de la cepa (Al Kassaa *et al.*, 2014).

Es probable que la interacción directa virus-probiótico sea el modo de inactivación del virus más frecuentemente informado por los probióticos LAB. En la mayoría de los casos, ocurre como un mecanismo de adsorción o atrapamiento. Wang *et al.* (2013) informaron sobre la capacidad de *E. faecium* NCIMB 10415 para inhibir los virus de la influenza por interacción física directa.

Los probióticos LAB, especialmente las especies de *Lactobacillus*, pueden potencialmente jugar un papel significativo en la actividad antiviral y antimicrobiana como un contribuyente importante al sistema inmunológico del huésped. La cepa YU de *L. plantarum*, aislada de productos alimenticios, presentó una alta actividad inductora de interleucina 12 en macrófagos peritoneales de ratón. La cepa YU mejoró la actividad de las células *natural killer* en el bazo y la producción de inmunoglobulina A (IgA). Además, la activación de las respuestas inmunitarias Th1 y la producción de IgA indujeron la actividad anti-influenza H1N1 (Kawashima *et al.*, 2011).

Las bacteriocinas son péptidos anfifílicos pequeños, que en su repertorio de moléculas dotadas de actividades antivirales incluye varios modelos descritos y/o especulados y desconocidos, en su mayoría catiónicos, sintetizados ribosómicamente, con propiedades antimicrobianas. Según Wachsman *et al.* (2003), las bacteriocinas podrían conducir a la agregación de partículas virales que bloquean los sitios receptores en la célula huésped, o pueden inhibir una reacción clave en el ciclo de multiplicación viral. Recientemente, se aisló una bacteriocina no

citotóxica producida por *L. delbrueckii subsp. bulgaricus* 1043 la cual presentó actividad virucida contra el virus de influenza (Serkedjieva *et al.*, 2000).

Algunos estudios sugieren que los probióticos pueden disminuir el riesgo o la duración de los síntomas de infección respiratoria (Lehtoranta *et al.*, 2014). Se estableció que la administración oral diaria de *L. plantarum* L-137, una cepa con actividad proinflamatoria, disminuyó los títulos del virus de la influenza H1N1 en los pulmones de ratones infectados (Maeda *et al.*, 2009). Por su parte, Boge *et al.* (2009) demostraron que el consumo diario de una bebida láctea fermentada con probióticos mejoró las respuestas de anticuerpos a la vacunación contra el virus de la influenza en ancianos en dos ensayos controlados aleatorizados mientras que Yasui *et al.* (2004) informaron que la administración oral de *L. casei Shirota* activaba el sistema inmunológico inmaduro de los ratones recién nacidos y lactantes y los protegía contra la infección por el virus de la influenza. Por lo tanto, es posible que la administración oral de *L. casei Shirota* pueda acelerar la respuesta inmune innata del tracto respiratorio y proteger contra diversas infecciones respiratorias en recién nacidos, lactantes y niños, un grupo de alto riesgo de infecciones virales y bacterianas.

Los virus entéricos están presentes de forma natural en los entornos acuáticos y, por lo general, los humanos los adquieren a partir de fugas de aguas residuales, sistemas sépticos y escorrentías urbanas. El efecto beneficioso de los probióticos LAB contra las infecciones virales entéricas se estableció en estudios sobre la diarrea acuosa por RV. *L. casei Shirota* presentó actividad antiviral contra RV y el virus de la gastroenteritis transmisible (TGEV) (Maragkoudakis *et al.*, 2010).

10.2 Algas marinas

Las algas marinas presentan muchas actividades interesantes, como anticancerígenas, antidiabéticas, antifúngicas, anticoagulantes, antiinflamatorias y otras actividades farmacológicas (El Gamal, 2010). En relación con las propiedades antivirales, se cree que las algas marinas pueden proporcionar pistas novedosas

contra virus patógenos que están evolucionando y desarrollando resistencia a los fármacos existentes (Vo y Kim, 2010).

Al estudiar al alga *Gracilaria salicornia* se dilucidó su capacidad contra HSV-2 (Zandi *et al.*, 2007). Se demostró la actividad antiviral del extracto acuoso de *G. salicornia* no sólo antes de la unión y entrada del virus a las células Vero, sino también en las etapas posteriores a la unión de la replicación del virus. En consecuencia, los extractos de macroalgas rojas marinas pueden ser una fuente rica de componentes antivirales potenciales. Curiosamente, se ha sabido que las macroalgas rojas marinas contienen cantidades significativas de polisacáridos sulfatados que pueden ser responsables de las propiedades anti-HSV (Damonte *et al.*, 2004). Los carragenanos naturales aislados de las algas rojas se han identificado recientemente como inhibidores potentes y selectivos de HSV-1 y HSV-2. La estructura química de los carragenanos presentes en las algas rojas se presenta en la Figura 8. Se encontró que los carragenanos aislados de *Meristiella gelidium* se encuentran entre los polisacáridos sulfatados más potentes obtenidos de algas rojas según su actividad inhibidora contra el virus del herpes (Kim *et al.*, 2011).

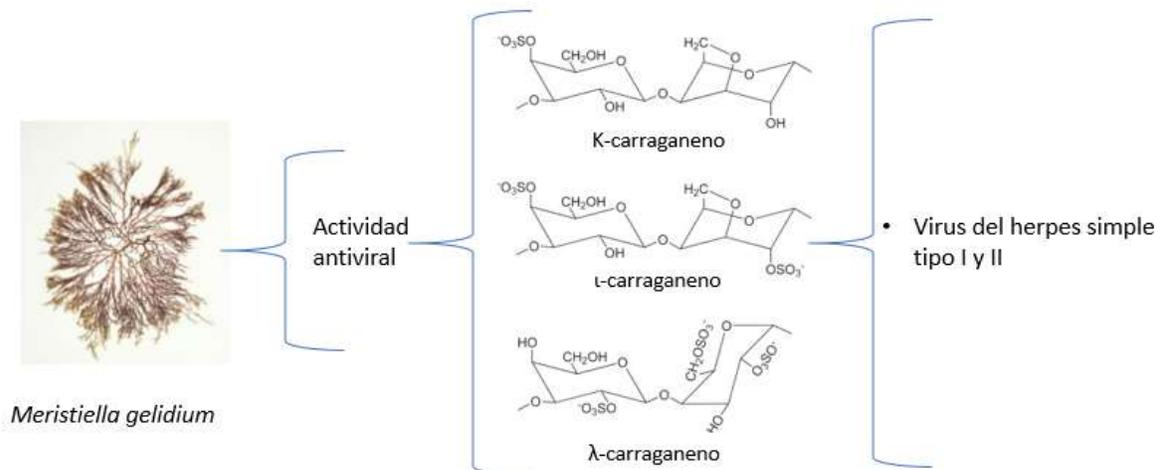


Figura 8. Variedades de carragenenos aislados de *Meristiella gelidium* con actividad antiviral.

Notablemente, *Undaria pinnatifida*, el alga parda más consumida en Japón, contiene polianiones sulfatados y otros componentes como el galactofucano con un efecto anti-HSV apreciable. Se demostró que el modo de acción del galactofucano se debe a la inhibición de la unión viral y la entrada a la célula huésped (Thompson y Dragar, 2004). En condiciones *in vivo*, la ingestión de fucoïdan de *U. pinnatifida* se asoció con mayores tasas de curación en pacientes con infecciones activas (Cooper *et al.*, 2002). Además, la administración oral del fucoïdan de *U. pinnatifida* podría proteger a los ratones de la infección por HSV-1 a juzgar por la tasa de supervivencia y las puntuaciones de lesión (Hayashi *et al.*, 2008). La actividad de los linfocitos T citotóxicos y de las células *natural killer* en ratones infectados con HSV-1 mejoró sustancialmente mediante la administración oral del fucoïdan. La producción de anticuerpos neutralizantes en los ratones inoculados con HSV-1 se promovió significativamente durante la administración oral del fucoïdan durante 3 semanas. Según estos resultados, se sugirió al fucoïdan de *U. pinnatifida* como un microbicida tóxico para la prevención de la transmisión del VHS a través de la inhibición directa de la replicación viral y la estimulación de las funciones de defensa inmunitaria innatas y adaptativas.

El nostoflan (NSF) es un polisacárido ácido que se encuentra en el alga comestible de color verde azulado, *Nostoc flagelliforme*. Kanekiyo *et al.* (2007) identificaron que el NSF tiene un efecto inhibitor noble sobre varios virus con envoltura, incluidos HSV-1 y HSV-2, citomegalovirus humano y virus de influenza A. Se asumió que la etapa más sensible de la replicación viral al NSF en el momento de la adición durante el experimento era la etapa inicial de la infección que cubre los procesos de unión o internalización del virus. Una investigación adicional confirmó que, de manera única, la inhibición de la unión del virus a las células huésped era responsable del efecto antiherpético inducido por NSF y los hallazgos sugirieron al NSF como un gran candidato antiherpes (Ahmadi *et al.*, 2015).

10.3 Setas, champiñones y otros hongos comestibles

Los cuerpos fructíferos de hongos portadores de esporas sirven como una fuente rica de vitaminas, carbohidratos, proteínas, minerales y metabolitos secundarios. Además, también contienen diferentes moléculas bioactivas como polisacáridos, fenoles, terpenoides, esteroides, derivados de glicoproteínas y nucleótidos que son capaces de regular los procesos metabólicos y apoyar una mejor salud en general (Yang *et al.*, 2002). En varios estudios se ha informado sobre los efectos antivirales de los hongos y sus componentes. Se observó que los componentes bioactivos de los hongos podrían suprimir directamente las enzimas virales y los ácidos nucleicos y mejorar indirectamente el sistema inmunológico (Piraino y Brandt, 1999).

Se ha informado de actividades antivirales de hongos contra VIH utilizando lectina aislada de *Hericium erinaceus* (Li *et al.*, 2010). También un polisacárido ácido unido a una proteína aislado de *Ganoderma lucidium* (Eo *et al.*, 1999) y una proteína de *Grifola frondosa* (Gu *et al.*, 2007) inhibieron la replicación del HSV. Por otra parte, polisacáridos aislados de *Agaricus brasiliensis* presentaron actividad antiviral contra poliovirus (Faccin *et al.*, 2007). Cabe señalar que todos estos estudios se han realizado de forma *in vitro* y por lo tanto aún se requiere de una investigación más profunda para poder utilizarlos de forma *in vivo*

Inonotus obliquus (*I. obliquus*) es un hongo llamado popularmente chaga en la medicina popular rusa. Este hongo se consume ampliamente como alimento y se convierte en té, jarabe, agentes de baño o concentrado por sus propiedades beneficiosas para la salud (Kim *et al.*, 2006; Rhee *et al.*, 2008). Se encontró que el extracto acuoso de *I. obliquus* suprime la infectividad del VHC en 10 minutos en células de riñón de embrión porcino (Shibnev *et al.*, 2011) y previene la replicación del VIH en una línea celular linfoblastoide a una concentración de 5,0 µg/mL (Shibnev *et al.*, 2015). De manera similar, la lignina soluble en agua obtenida de este hongo suprimió la proteasa del VIH-1 (Ichimura *et al.*, 1998).

Ellan *et al.* (2019) evaluaron las actividades antivirales de los hongos *Lignosus rhinocerotis*, *Pleurotus giganteus*, *Hericium erinaceus*, *Schizophyllum*

commune y *Ganoderma lucidium* sobre el virus del dengue tipo 2 (DENV-2). Se prepararon extractos acuosos calientes (HAE), extractos de etanol (EE), extractos solubles en hexano (HSE), extractos solubles en acetato de etilo (ESE) y extractos solubles en agua (ASE) a partir de los hongos seleccionados. Se encontró que los HAE y ASE de *L. rhinocerotis*, *P. giganteus*, *H. erinaceus* y *S. commune* eran los menos tóxicos para las células Vero y presentaban una actividad anti-DENV2 muy prominente. Los experimentos de tiempo de adición revelaron que el porcentaje más alto de actividad anti-DENV2 se observó cuando los extractos de hongos se agregaron inmediatamente después de la adsorción del virus.

11. Compuestos bioactivos de los alimentos y virus causantes de epidemias y pandemias.

A partir de esta sección nos enfocaremos en mostrar compuestos bioactivos que podemos encontrar en los alimentos y que pueden ser utilizados como una vía para combatir a virus que han tomado gran relevancia en los últimos años debido a que estos han generado pandemias y epidemias en diferentes regiones del mundo. En comparación con las secciones anteriormente mostradas, aquí se enfocó la búsqueda de información específicamente para combatir estos virus que se van a mencionar.

11.1 Virus del Zika (ZIKV)

El ZIKV es un virus transmitido por artrópodos y que pertenece al género *Flavivirus* de la familia *Flaviviridae*. La familia *Flaviviridae* se compone de muchos patógenos

humanos y animales bien conocidos, como el DENV, el virus de la fiebre amarilla y el virus del Nilo Occidental (Gould y Solomon, 2008). La infección por ZIKV suele ser leve y autolimitada, caracterizada por fiebre, erupción cutánea, artralgia y conjuntivitis (Burke *et al.*, 2016). Si bien estos síntomas son similares a los de otras infecciones flavivirales, la infección por ZIKV también se ha asociado con trastornos graves como el síndrome de Guillain-Barré y meningoencefalitis en adultos infectados y defectos congénitos en los bebés afectados (WHO, 2016).

A pesar de esto, no se dispone de ningún antiviral aprobado contra el ZIKV y las estrategias de tratamiento generalmente están dirigidas al alivio sintomático con analgésicos y antipiréticos (Saiz y Martín-Acebes, 2017). Teniendo en cuenta esto, sigue siendo una necesidad urgente desarrollar antivirales eficaces y potentes contra el ZIKV para controlar futuros brotes. En la Figura 9 se presentan los síntomas típicos de la enfermedad, así como los alimentos con potencial antiviral para combatir este virus.

La pinocembrina es una flavanona que se encuentra en una amplia gama de plantas, incluidos el duramen de *Pinus* y el *eucalipto*, y productos alimenticios como la miel, el vino tinto y el té (Rasul *et al.*, 2013). Lee *et al.* (2019) probaron la actividad antiviral de una colección de flavanonas donde se encontró que la pinocembrina exhibió la inhibición más fuerte de la infección por ZIKV en las células placentarias JEG-3 humanas ($IC_{50} = 17.4 \mu M$). Además, los estudios curso-temporal revelaron que la pinocembrina actúa sobre los procesos posteriores al ingreso del ciclo de replicación del ZIKV. Por otro lado, la pinocembrina inhibió la producción de ARN viral y la síntesis de proteínas de la envoltura con base en análisis cuantitativos de transcripción inversa-PCR (qRT-PCR) y western blot.

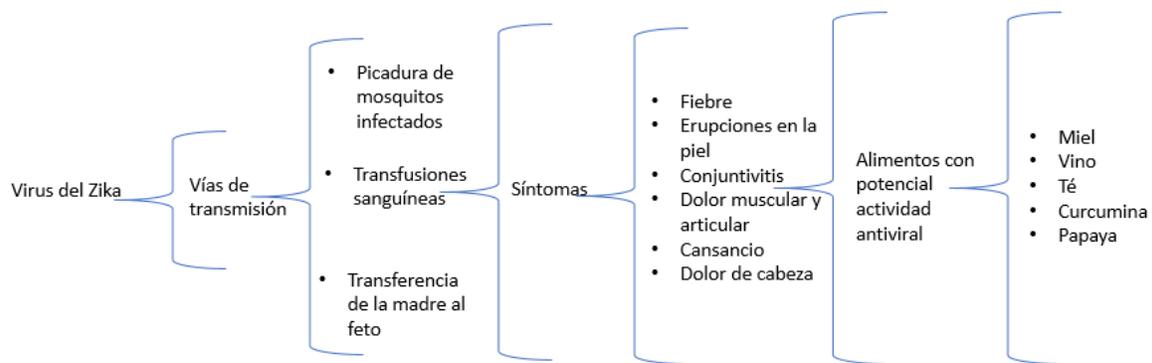


Figura 9. Vías de transmisión, síntomas y alimentos con actividad anti-Zika.

Se ha descrito que la curcumina, un componente de la cúrcuma, tiene varias funciones para prevenir o tratar enfermedades, incluidos cánceres e infecciones virales (Shome *et al.*, 2016). Se ha demostrado que la curcumina es un compuesto antiviral, con actividad frente a diversos virus como por ejemplo el DENV-2 (Padilla *et al.*, 2014). Mounce *et al.* (2017) describieron el efecto antiviral de la curcumina sobre el ZIKV y el virus del chikungunya (CHIKV). Ambos virus respondieron al tratamiento de células ¿qué tipo de células? con curcumina hasta 5 mM sin afectar la viabilidad celular. La curcumina inhibió la replicación de ZIKV y CHIKV, siendo más potente el efecto cuando el tratamiento de las células se realizó antes de la infección. Se observó además que CHIKV y ZIKV perdieron infectividad cuando se incubaron directamente con curcumina o derivados de curcumina, lo que sugiere que este compuesto altera la capacidad del virus para infectar células. De hecho, se encontró que la curcumina reduce la replicación viral al inhibir la unión viral en la superficie celular. Juntos, estos resultados demuestran la actividad antiviral de la curcumina contra ZIKV y CHIKV a través de la inhibición de la unión.

La quercetina (3,3', 4', 5,7-pentahidroxi flavona) es uno de los flavonoides más ubicuos, que se encuentra en abundancia en muchas hierbas, verduras y frutas chinas, así como en el vino tinto (Harwood *et al.*, 2007). El Q3G es un derivado natural de la quercetina que contiene una molécula de glucósido que presenta una mayor solubilidad en agua y biodisponibilidad cuando se ingiere (Hollman y Katan, 1997). Wong *et al.* (2017) investigaron los efectos anti-ZIKV de Q3G en células Vero *in vitro*. Además, también se evaluaron los efectos *in vivo* de Q3G en ratones

inmunodeprimidos que carecen del receptor del interferón tipo I. Los resultados demostraron claramente que Q3G ejerce actividad antiviral contra el ZIKV tanto en cultivos de tejidos como en ratones y que el tratamiento *in vivo* posterior a la exposición con Q3G podría tener un efecto beneficioso. En otro estudio, Gaudry *et al.* (2018) demostraron que la Q3G ejerce actividad antiviral contra cepas epidémicas africanas y asiáticas de ZIKV en líneas celulares de hepatoma humano, epitelio y neuroblastoma. Los ensayos de tiempo de adición del fármaco demostraron que la Q3G actúa sobre la entrada del ZIKV al evitar la internalización de las partículas del virus en la célula huésped. Los datos también sugieren que la fracción glicosilada de isoquercitrina podría desempeñar un papel en el efecto antiviral del flavonoide contra el ZIKV.

Se ha demostrado que el EGCG, un polifenol presente en el té verde, tiene actividad antiviral para muchos virus. Carneiro *et al.* (2016) evaluaron el efecto de EGCG sobre la entrada de ZIKV en células Vero E6. El EGCG fue capaz de inhibir la entrada del virus en al menos 1 log (> 90%) a concentraciones más altas (> 100 µM). El pretratamiento de células con EGCG no presentó ningún efecto sobre la unión del virus. Este es el primer estudio que demuestra el efecto de EGCG sobre el ZIKV, lo que indica que este compuesto bioactivo podría usarse para prevenir las infecciones por el ZIKV.

Por otro lado, Haddad *et al.* (2020) demostraron que la pulpa de papaya extraída de la fruta de *Carica papaya* inhibe la infección por ZIKV en células humanas sin pérdida de viabilidad celular. A concentraciones no citotóxicas, el extracto de pulpa de papaya tiene la capacidad de reducir la producción de progenie del virus en células humanas infectadas con ZIKV en, al menos, 4 log, independientemente de las cepas virales probadas. Los ensayos de tiempo de adición revelaron que el extracto de pulpa de papaya interfería con la unión de las partículas virales a las células huésped.

11.2 EBOV

A pesar de que la búsqueda de información de alimentos con actividad antiviral ha resultado fructífera en la mayoría de los casos, en el caso del EBOV existe muy poca información acerca de alimentos que permitan prevenir la enfermedad o desarrollar un tratamiento para el combate de la misma, lo cual puede ser un reflejo de la dificultad que se le ha presentado a los investigadores para encontrar una cura para esta enfermedad, la cual sigue cobrando miles de vidas en el continente africano. En el año de 2014 se informó de aproximadamente 11,000 muertes a causa del EBOV (Masci y Bass, 2018). La Figura 10 resume los síntomas de la enfermedad causada por el EBOV, así como los compuestos bioactivos presentes en algunos alimentos con potencial actividad antiviral.



Figura 10. Síntomas típicos, vías de transmisión y compuestos con actividad anti-Ébola.

El eugenol es uno de esos AE con diversas actividades biológicas que se encuentra comúnmente en el clavo, la canela, la albahaca y el laurel. El eugenol ha presentado una actividad prometedora contra el calicivirus felino (Aboubakr *et al.*, 2016) y el virus de la influenza A (Dai *et al.*, 2013). El eugenol también presenta una amplia actividad antimicrobiana, antifúngica y antiinflamatoria (Marchese *et al.*, 2017). Lane *et al.* (2019) evaluaron una pequeña cantidad de productos naturales en contra del EBOV. Cuatro de estos compuestos poseían valores de EC_{50} menores o iguales a $11 \mu M$. De estos, el eugenol, presentó una EC_{50} de $1,3 \mu M$ contra EBOV.

Estructuralmente el eugenol es diferente a cualquier compuesto que se haya identificado previamente como un inhibidor de EBOV; debido a que es tan pequeño, el eugenol ofrece un amplio margen para la optimización bajo el enfoque de la química medicinal. También está presente en varios alimentos y tiene una larga historia de uso por humanos, por lo que puede representar un camino más rápido hacia la aprobación regulatoria si posee actividad *in vivo* en un modelo animal infectado con EBOV.

En este trabajo se ha mencionado previamente al compuesto Q3G debido a su actividad antiviral en contra del ZIKV, sin embargo, Qiu *et al.* (2016) analizaron su potencial antiviral en contra del EBOV. Encontraron que el Q3G tiene la capacidad de proteger a los ratones del Ébola incluso cuando se administra tan sólo 30 minutos antes de la infección. Además, encontraron que este compuesto ejerce su actividad durante los primeros pasos de la entrada viral. Lo más prometedor es que se observó actividad antiviral contra dos especies distintas del EBOV. Este estudio sirve como prueba del principio de que Q3G tiene potencial como profiláctico contra la infección por el EBOV.

11.3 Coronavirus

La pandemia más reciente que asola en la actualidad a la humanidad, fue declarada por la OMS el 11 de marzo de 2020. Se trata de un nuevo tipo de CoV nombrado SARS-CoV-2. El brote epidémico inicial se detectó a finales de 2019 en la ciudad de Wuhan, capital de la provincia de Hubei, localizada al oeste de Shanghái, en China, en el continente asiático cuya extensión global ha provocado rápida expansión, convertida en una severa e inesperada pandemia. Esto justifica la búsqueda de compuestos antivirales para tratar la enfermedad. En la actualidad, no se ha identificado un tratamiento específico para la infección por CoV asociada al SARS (Castañeda Guillot y Ramos Serpa, 2020). En la Figura 11 se presentan algunos de los alimentos con actividad antiviral con potencial para combatir al virus de la COVID-19.

Los compuestos bioactivos más importantes de la raíz de regaliz (*Glycyrrhiza radix*) son el glucósido triterpénico ácido glicirricico (glicirricina, GL) y su aglicona 18 β -ácido glicirretínico (GLA) (Shibata, 2000). Se ha demostrado que ambos compuestos tienen propiedades antitumorales, antiinflamatorias y antivirales. La GL es activa contra un amplio espectro de virus y se ha utilizado para tratar pacientes con infecciones del tracto respiratorio superior (Yanagawa *et al.*, 2004). La GL fue uno de los primeros compuestos que presentó eficacia contra el SARS causado por coronavirus (SARS-CoV) *in vitro* (Cinatl *et al.*, 2003). En células Vero, la GL presenta una concentración eficaz de 365 μ M que inhibe el 50% del crecimiento del virus de SARS-CoV. Se ha demostrado que el alargamiento de la cadena de carbohidratos de GL o la introducción de aminoácidos o fragmentos heterocíclicos afectan significativamente la bioactividad de los glucósidos (Baltina, 2003). Tomando esto en cuenta, Hoever *et al.* (2005) probaron la actividad anti-SARS-CoV de 15 derivados de GL. La introducción de 2-acetamido-beta-d-glucopiranosilamina en la cadena de glucósidos de GL resultó en una actividad anti-SARS-CoV 10 veces mayor en comparación con la GL. Las amidas de GL y los conjugados de GL con dos residuos de aminoácidos y una función 30-COOH libre presentaron una actividad aumentada hasta 70 veces contra el SARS-CoV, pero también una citotoxicidad aumentada que dio como resultado un índice de selectividad reducido.

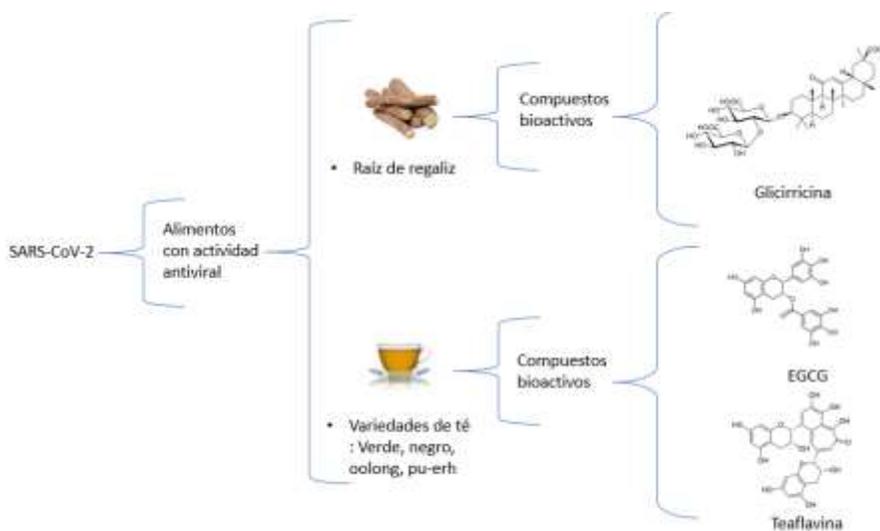


Figura 11. Alimentos con actividad antiviral en contra del CoV y sus respectivos compuestos bioactivos.

Todos los CoV codifican una proteasa similar a la papilina (PLP) y una proteasa similar a la quimotripsina (3CL^{Pro}) para la procesión proteolítica durante la maduración del virus (Herold *et al.*, 1998). Se ha considerado a 3CL^{Pro} fundamental para la replicación viral del SARS-CoV en las células huésped infectadas. Tomando esto en consideración, Chen *et al.* (2005) examinaron una biblioteca de productos naturales que consta de 720 compuestos para determinar la actividad inhibidora contra 3CL (Pro) y encontraron que dos compuestos de la biblioteca eran inhibidores: el ácido tánico y el 3-iso-teaflavina-3-galato (TF2P). Estos dos compuestos pertenecen a un grupo de polifenoles naturales que se encuentran en el té. Posteriormente se investigó la actividad inhibidora de 3CL (Pro) de extractos de varios tipos diferentes de tés, incluido el té verde, el té oolong, el té Pu-erh y el té negro. Los resultados demostraron que los extractos de Pu-erh y de té negro son más potentes que los de los tés verde u oolong en sus actividades inhibitorias contra 3CL (Pro).

El EGCG es el ingrediente principal del té verde y representa del 50% al 80% de una taza de té verde preparada (Graham, 1992). Dado que estudios previos sugieren que los ingredientes activos del té verde o el té negro son efectivos para inhibir la proteasa 3CL del CoV, Jang *et al.* (2020) examinaron si el EGCG y la teaflavina presentaban efectos inhibidores sobre la proteasa 3CL del SARS-CoV-2. Los resultados revelaron que el EGCG y la teaflavina presentaron actividad inhibidora contra la proteasa 3CL del SARS-CoV-2 de una manera dependiente de la dosis, y la concentración media inhibitoria fue de 7.58 µg/mL para EGCG y de 8.44 µg/mL para teaflavina. Además, no se observó ningún efecto citotóxico causado EGCG o teaflavina en las concentraciones probadas de hasta 40 µg/mL en células HEK293T. Estos resultados sugieren que después de más estudios, EGCG y teaflavina pueden ser potencialmente útiles para tratar la COVID-19.

En otro estudio Upadhyay *et al.* (2020) examinaron unas 51 plantas medicinales y encontraron que el té (*Camellia sinensis*) y el Haritaki (*Terminalia chebula*) tienen potencial contra la 3CL^{Pro} del SARS-COV-2, con una IC₅₀ para el té verde de 8,9±0,5 µg/mL y para Haritaki de 8,8±0,5 µg/mL. Los estudios *in-silico*

sugirieron que el componente del té Thearubigins se une a la cisteína 145 del sitio activo de la proteasa y podría ser una molécula farmacoactiva. Los autores sugirieron que la inhibición de la actividad de la proteasa puede detener el ciclo de replicación del SARS-CoV-2.

De acuerdo con Thota *et al.* (2020), se ha demostrado científicamente que los productos naturales como el jengibre, la cúrcuma, el ajo, la cebolla, la canela, el limón, el neem, la albahaca y la pimienta negra tienen beneficios terapéuticos contra las infecciones agudas del tracto respiratorio, incluida la fibrosis pulmonar, el daño alveolar difuso, la neumonía y el síndrome de dificultad respiratoria aguda, así como choque séptico asociado, lesión pulmonar y renal, todos los cuales son síntomas asociados con la COVID-19. Estos efectos pueden ser debidos a diferentes mecanismos de acción de compuestos bioactivos que pueden ser encontrados en los alimentos, entre los cuales podemos encontrar un efecto antiviral directo del compuesto sobre el virus causante de la enfermedad o por efectos sobre vías que ayuden al tratamiento de los síntomas causados por la enfermedad.

Investigaciones recientes han revelado que la unión del SARS-CoV-2 al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) inicia tres vías principales: 1) la inflamatoria, 2) la coagulación y 3) las cascadas de bradicinina (Wiersinga *et al.*, 2020; Meini *et al.*, 2020). La activación de estas vías varía ampliamente entre individuos, lo que lleva a una amplia gama de manifestaciones clínicas de COVID-19, desde el cuadro asintomático hasta el síndrome de estrés respiratorio agudo severo, insuficiencia orgánica múltiple y muerte (Meini *et al.*, 2020).

La cúrcuma, la cual ya ha sido mencionada previamente en secciones anteriores de este trabajo como fuente de curcumina, presenta actividad antiviral frente a diferentes virus. De acuerdo con Zahedipour *et al.* (2020) la curcumina puede tener efectos beneficiosos contra la infección por COVID-19 a través de su capacidad para modular las diversas dianas moleculares que contribuyen a la unión e internalización del SARS-CoV-2 en muchos órganos, incluidos el hígado, el sistema cardiovascular y el riñón, así como también puede modular las vías de

señalización celular como la inflamación, la apoptosis y la replicación del ARN. Según la información presentada por Soni *et al.* (2020), Prasad *et al.* (2014) y Xu y Liu (2017) la curcumina modula la inflamación previniendo la posterior tormenta de citosinas inhibiendo múltiples factores de transcripción como el factor nuclear kappa B (NF- κ B) y el transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT-3), y regulando negativamente las citosinas pro inflamatorias, así como también inhibe la síntesis de angiotensina II moduladora de la ECA y regula negativamente la inflamación, mientras que también promueve la fibrinólisis y el proceso de anticoagulación.

A pesar de los posibles efectos beneficiosos y el perfil de seguridad de la curcumina contra diversas enfermedades, la biodisponibilidad limitada de este compuesto derivado de la cúrcuma, especialmente a través de la administración oral, puede ser un tema problemático (Anand *et al.*, 2007). Se han realizado una gran cantidad de estudios con el fin de mejorar la biodisponibilidad de la curcumina en el cuerpo humano; Yang *et al.* (2007), demostraron en un estudio que La biodisponibilidad oral de la curcumina es de aproximadamente el 1%. Esto se realizó mediante la aplicación intravenosa de curcumina (10 mg/kg) poniéndola en comparación con la administración oral con una dosis más alta (500 mg/kg). La biodisponibilidad oral se define como la fracción de fármaco inalterado que llega a la circulación sistémica tras la administración por vía oral. La biodisponibilidad oral absoluta de un fármaco se mide generalmente comparando las respectivas áreas bajo la curva de concentración de fármaco-tiempo después de la administración oral e intravenosa (Yang *et al.*, 2007). Por otro lado, varios ensayos clínicos han demostrado que el problema con respecto a la biodisponibilidad de la curcumina se puede mitigar administrando concentraciones más altas dentro de límites no tóxicos (Kunnumakkara *et al.*, 2019).

Otros estudios han sugerido varias formas de mejorar la biodisponibilidad de la curcumina, como la manipulación y encapsulación de la curcumina en micelas, liposomas, complejos de fosfolípidos, exosomas o formulación de nanoportadores poliméricos y también la utilización de curcumina en combinación con derivados

celulósicos, antioxidantes naturales. y un portador hidrófilo (Jäger *et al.*, 2014; Moballeggh Nasery *et al.*, 2020)

Recientemente, algunos estudios han demostrado que la proteína de pico viral homotrimérica (S1) del SARS-CoV-2 se une a la serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2) cebada por el receptor ACE-2 de la célula huésped para la entrada inicial del virus en el cuerpo del hospedero, seguida de la fusión de membrana mediada por S2 (Hoffmann *et al.*, 2020).

Por otra parte, se sabe que la bromelina es una cisteína proteasa aislada del tallo de la piña y se utiliza como suplemento dietético para el tratamiento de pacientes con dolor e inflamación (Majid y Al- Mashhadani., 2014). Dado que ACE-2 y TMPRSS2 contienen residuos de cisteína con enlaces disulfuro para estabilizar la estructura de la proteína, Sagar *et al.* (2021), investigaron el efecto de la bromelina en la expresión de ACE-2 y TMPRSS2. Los resultados muestran que la bromelina puede inhibir la infección por SARS-CoV-2 al dirigirse a ACE-2, TMPRSS2 y la proteína S del SARS-CoV-2. Estos resultados junto la profunda actividad fibrinolítica de la bromelina (Felton, 1980) sugieren que la bromelina o la piña rica en bromelina podrían usarse como antiviral contra el SARS-CoV-2 y futuros brotes de otros CoV.

Otros estudios experimentales han demostrado que la bromelina presenta una acción inmunomoduladora única través de: 1) regulación negativa de la prostaglandina E 2 proinflamatoria (PGE-2) mediante la inhibición de NF-kB y ciclooxigenasa 2 (COX-2); 2) regulación positiva del antiinflamatorio PGE-1; 3) activación de mediadores inflamatorios (interleucina 1b, interleucina-6, factor de necrosis tumoral- α e interferón-g) como respuesta aguda al estrés celular, pero también inhibición de mediadores inflamatorios en estados de producción manifiesta de citocinas; 4) modulación de las respuestas de las células T *in vitro* e *in vivo*; y 5) mejora de las respuestas de anticuerpos de células B específicas de antígeno dependiente de células T (Rathnavelu *et al.*, 2016; Bhui *et al.*, 2020; Pavan *et al.*, 2012; Wallace, 2002; Onken *et al.*, 2008; Engwerda *et al.*, 2001).

Es importante destacar que la bromelina ejerce efectos anticoagulantes dependientes de la dosis: 1) regulación a la baja de PGE-2 y tromboxano A2 (TXA2), lo que conduce a un exceso relativo de prostaciclina; 2) promoción de la fibrinólisis estimulando la conversión de plasminógeno toplasmina y prevención de la agregación plaquetaria. La bromelina también hidroliza la bradisinina y reduce los niveles de cininógeno y bradisinina en suero y tejidos, mejorando la inflamación y el edema como se muestra en estudios con animales (Lotz-Winter, 1990).

De acuerdo con Kritis *et al.*, (2020) el uso conjunto de bromelina con curcumina puede resultar útil para la protección contra la infección por SARS-CoV-2, esto debido a la acción proteolítica de la bromelina, ya que esta se absorbe directamente cuando se administra por vía oral, mientras que promueve sustancialmente la absorción de curcumina mejorando su biodisponibilidad y haciendo de esta una combinación perfecta de nutraceuticos estimulantes del sistema inmunológico con acción sinérgica antiinflamatoria y anticoagulante (Wallace, 2002; Taussig y Batkin., 1988).

Por otro parte la apiterapia es una fuente prometedora de agentes farmacológicos y nutraceuticos para el tratamiento y la profilaxis de COVID-19. Varios productos de abejas, como miel, polen, propóleos, jalea real, cera de abejas y veneno de abejas, han mostrado una potente actividad antiviral contra patógenos que causan síndromes respiratorios graves, incluidos los causados por el coronavirus humano (CoVh) (Brown *et al.*, 2016; Hashem, 2020). Además, los beneficios de estos productos naturales para el sistema inmunológico son notables y muchos de ellos están implicados en la inducción de la producción de anticuerpos, la maduración de las células inmunitarias y la estimulación de las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas (Babaei *et al.*, 2016).

La miel es un producto natural versátil y complejo formado a partir de néctar, excreción de pulgones o exudados de plantas y frutas. Este producto de abejas está compuesto por varios productos químicos bioactivos que varían según el tipo de abeja y las condiciones ambientales (Meo *et al.*, 2017; Samarghandian *et al.*, 2017). En un estudio realizado por Watanabe *et al.*, (2014) se demostró que la miel de

Manuka de Australia y Nueva Zelanda inhibía la replicación viral del virus de la influenza *in vitro* (IC₅₀ 3.6 ± 1.2 mg/mL) debido a sus efectos virucidas y su interacción sinérgica con los antivirales zanamivir y oseltamivir. Así, este estudio ha logrado ampliar los conocimientos para comprender mejor el efecto antiviral de la miel contra los virus respiratorios.

La actividad antiviral de algunos tipos de miel se ha atribuido a varias propiedades, incluido su efecto osmótico, su pH naturalmente bajo y la presencia de varios compuestos naturales (peróxido de hidrógeno, ácidos fenólicos, flavonoides y lisozima) (Samarghandian *et al.*, 2017). Los flavonoides, como la quercetina y sus derivados (por ejemplo, rutina, isoramnetina, quercitrina e isoquercetina), se encuentran a menudo en muestras de propóleos y miel, y han presentado actividad antiviral contra una amplia variedad de virus, entre los cuales se encuentra el SARS-CoV (Yi *et al.*, 2004). De acuerdo con estudios realizados por Chen *et al.*, (2006) se sugiere que estos compuestos inhiben la cisteína proteasa de tipo 3-quimotripsina (3C-like^{Pro}). Un análisis reciente de química computacional sugirió la acción potencial de la miel contra el SARS-CoV-2, esto de acuerdo con Hashem (2020) que a través de un enfoque de modelado molecular, mostró que seis compuestos de abejas y propóleos (ácido 3-feniláctico, éster fenético del ácido cafeico [CAPE], lumicroma, galangina, crisina y ácido cafeico) son inhibidores potenciales de la 3CL^{Pro} del SARS-CoV-2.

Debido a su prometedora actividad antiviral, se han realizado ensayos clínicos para confirmar el efecto de la miel contra el SARS-CoV-2, esto se resume en la Tabla 1. El primer ensayo clínico tuvo como propósito analizar los beneficios terapéuticos de la suplementación con miel en pacientes con COVID-19, mientras que el segundo tuvo como objetivo evaluar la efectividad de *Nigella sativa* y la miel para eliminar el SARS-CoV-2, reducir la gravedad de los síntomas de COVID-19 y disminuir la tasa de mortalidad.

Cabe señalar que varios estudios clínicos y preclínicos no han indicado el origen de la miel y si es un monofloral, multifloral o melato, lo cual es una limitación de estos estudios. La actividad antimicrobiana de la miel depende de su

composición química, que varía según las fuentes botánicas, el metabolismo de las abejas y las condiciones ambientales, estacionales y climáticas (De-Melo *et al.*, 2018).

En otro ámbito, se ha encontrado evidencia de que el estrés oxidativo y la inflamación asociada (resultante de una mayor producción de especies reactivas de oxígeno, ROS) y/o una disminución de la defensa antioxidante contribuyen a la patogénesis de diversas enfermedades crónicas (Pisoschi y Pop., 2015) incluyendo aumentar el riesgo de enfermedad grave y muerte en pacientes con COVID-19 (Yang *et al.*, 2020).

El glutatión (un tripéptido que consta de cisteína, glicina y glutamato) es el antioxidante de peso molecular más abundante que desempeña un papel crucial en la defensa antioxidante contra el daño oxidativo de las células ante las ROS y también participa en la regulación de varias vías metabólicas esenciales para la homeostasis de todo el cuerpo. El mantenimiento de concentraciones más altas de glutatión reducido (GSH) en la mayoría de los tipos de células destaca sus funciones vitales y multifuncionales en el control de varios procesos biológicos (Forman *et al.*, 2009).

Tabla 1 Ensayos clínicos doble ciego aleatorizados en curso sobre el uso terapéutico y profiláctico de productos apícolas en pacientes con COVID-19. (Obtenido y modificado de Lima *et al.*, 2021)

# NCT ^a	País	Número de inscritos	Producto de abeja	Intervención	Fase de estudio	Estatus del estudio	Categoría /lugar
NCT04323345	Egipto	1000	Miel	Suplementación de 1 mg/kg/día, dividida en 2-3 dosis durante 14 días con atención estándar ^b	III	Reclutando	Tratamiento /multiple sede
NCT04347382	Pakistán	30	Miel	30 mL de miel por vía oral dos veces al día durante 14	III	Reclutando	Tratamiento /sede unica

				días y polvo de semillas de <i>Nigella sativa</i> (1 mg) dos veces al día en cápsulas durante un máximo de 14 días con cuidado estándar ^b			
--	--	--	--	--	--	--	--

Nota: Los datos fueron obtenido mediante una búsqueda manual en clinicaltrials.gov

^aNTC: National Clinical Trial

^bCuidados estándar: Incluye atención sintomática estándar junto con el uso de antibacterianos o antivirales (si lo recomienda un neumólogo o un especialista en enfermedades infecciosas). Tratamiento antibacteriano o antiviral actual que incluye tabletas de lopinavir/ritonavir o arbidol o fosfato de cloroquina o hidroxiclороquina u oseltamivir con o sin azitromicina

De acuerdo con Polonikov (2020), numerosos estudios informan que la deficiencia de glutatión endógeno atribuida a una disminución de la biosíntesis y/o un mayor agotamiento de GSH representa un contribuyente significativo a la patogénesis de diversas enfermedades a través de mecanismos que involucran el estrés oxidativo y la inflamación. La Figura 12 resume las causas más comunes responsables de la deficiencia de glutatión endógeno y también los mecanismos a través de los cuales esta deficiencia puede contribuir a la patogénesis de la enfermedad grave de COVID-19.

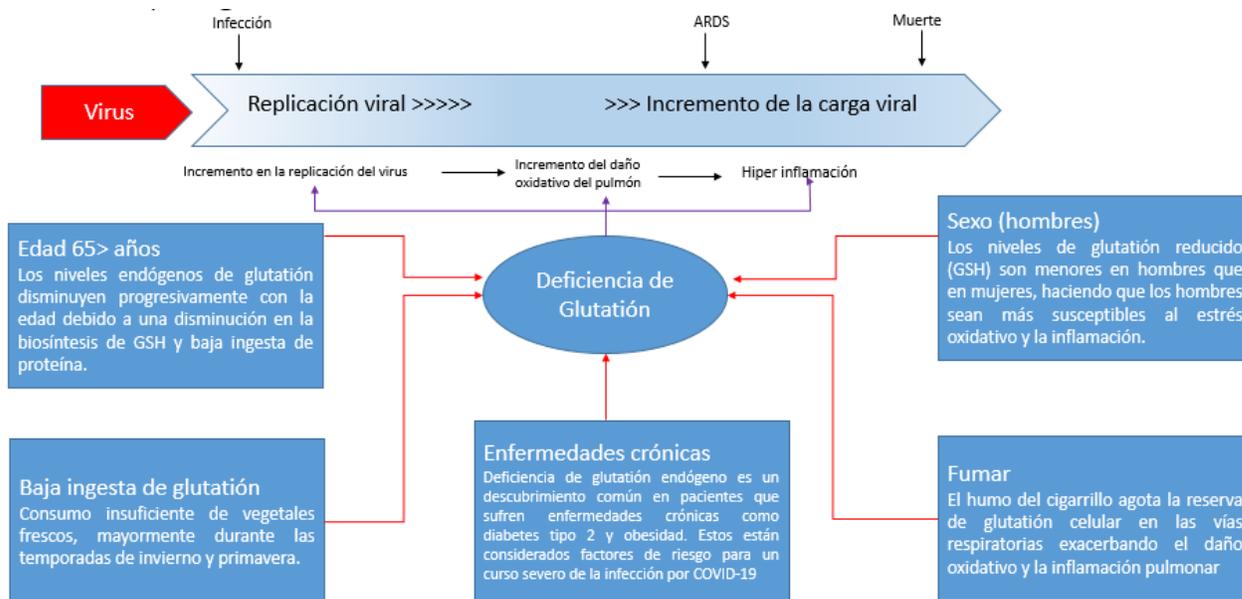


Figura 12. Causas comunes de la deficiencia de glutatión y su efecto en la patogénesis de la COVID-19. Tomado y modificado de Polonikov. (2020).

La nueva hipótesis de que la deficiencia de vitamina D (VD) es responsable de manifestaciones graves y muerte en pacientes con COVID-19 ha sido altamente comentada durante los últimos meses (Grant *et al.*, 2020). Varios estudios informaron que los niveles de glutatión se correlacionan positivamente con la VD activa (Alvarez *et al.*, 2014; Jain *et al.*, 2014). También se ha encontrado que niveles más bajos de L-cisteína (un precursor limitante de GSH) y GSH se correlacionan con niveles más bajos de la proteína de unión a vitamina D (VDBP) y con niveles bajos de VD en pacientes con diabetes tipo 2 (Jain *et al.*, 2015).

Un estudio experimental realizado por Parsanathan y Jain (2019) mostró que la deficiencia de GSH y el aumento del estrés oxidativo asociado, alteran epigenéticamente a los genes reguladores de la VD y, como resultado, la expresión génica suprimida disminuye la biosíntesis de VD. Estos hallazgos sugieren que la deficiencia de glutatión, más que la deficiencia de VD, es una causa principal subyacente a las anomalías bioquímicas, incluida la disminución de la biosíntesis de VD, y es responsable de las manifestaciones graves y la muerte en los pacientes con COVID-19.

Desde otra perspectiva, existe evidencia de que el glutatión inhibe la replicación de varios virus en diferentes etapas del ciclo de vida viral y esta propiedad antiviral del GSH parece prevenir el aumento de la carga viral y la posterior liberación masiva de células inflamatorias en el pulmón, la también llamada "tormenta de citoquinas " (Polonikov, 2020). La actividad antiviral del glutatión se demostró en un estudio de De Flora *et al* (1997), quienes mostraron que una administración preventiva de 6 meses de N-acetilcisteína (NAC, precursor del glutatión) redujo significativamente la incidencia de episodios de influenza y similares a la influenza clínicamente aparentes, especialmente en ancianos de alto riesgo.

Como se mencionó anteriormente, una de las causas de la deficiencia de GSH se debe a la baja ingesta de alimentos ricos en este compuesto o en alguno de sus precursores, es por esta razón que vale la pena mencionar algunos de los alimentos a través de los cuales es posible incrementar los niveles de glutatión al incluirlos en la dieta. La Tabla 2 presenta los principales alimentos ricos en GSH, NAC y cisteína.

Tabla 2. Frutas y vegetales ricos en compuestos azufrados. Contenido expresado en nM/g en peso húmedo (promedio \pm desviación estándar). (nM = nano Molar)

Alimento	Glutatión	NAC	Cisteína
Espárrago	349 \pm 26	46 \pm 1	122 \pm 1
Aguacate	339 \pm 10	ND	4 \pm 1
Pepino	123 \pm 38	6 \pm 1	11 \pm 3
Judías Verdes	230 \pm 2	ND	67 \pm 11
Espinacas	313 \pm 33	ND	84 \pm 2
Pimiento Rojo	42 \pm 2	25 \pm 4	349 \pm 18

Obtenido y modificado de Minich y Brown, 2019. ND= no detectado.

Continuando con esta perspectiva, existe evidencia de que una mayor adherencia a una dieta de estilo tradicional mediterráneo se asocia con un mayor

nivel de glutatión en plasma (Bettermann *et al.*, 2018). La dieta mediterránea (MedDiet) enfatiza la ingesta alta de aceite de oliva virgen extra, verduras, frutas, cereales, nueces y legumbres, y la ingesta moderada de pescado, lácteos y vino tinto, al tiempo que limita la ingesta de huevos y alimentos dulces (Davis *et al.*, 2015). El efecto de la dieta sobre los niveles de estrés oxidativo ha sido objeto de investigación, dado su alto contenido de selenio, ácidos grasos esenciales, fibra y antioxidantes (Simopoulos, 2001).

Por otro lado, de acuerdo con Gould y Pazdro (2019), es recomendable adherir los hábitos alimenticios a la denominada dieta basada en los “enfoques alimenticios para detener la hipertensión” (EADH), la cual puede ayudar a controlar los perfiles metabólicos de quienes padecen una enfermedad crónica, en parte a través de su impacto positivo en el estado de GSH. La dieta EADH se desarrolló en la década de 1990 y ganó popularidad una vez que los Institutos Nacionales de Salud comenzaron a apoyar los esfuerzos de investigación para identificar intervenciones dietéticas que fueran eficaces contra la hipertensión. La dieta EADH incluye las siguientes porciones de alimentos por día: 5 porciones de frutas y verduras, 7 porciones de alimentos ricos en carbohidratos, 2 porciones de productos lácteos bajos en grasa, no más de 2 porciones de carnes magras, así como 2 a 3 porciones de nueces y semillas por semana (Challa y Uppaluri., 2018). El efecto beneficioso de la dieta EADH se ha demostrado en varios estudios clínicos, como por ejemplo en el realizado por Razavi Zade *et al.*, (2016) en el cual se implementó la dieta EADH en hombres y mujeres con sobrepeso con enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) durante 8 semanas sin otras modificaciones en el estilo de vida y como resultado se encontró que las concentraciones plasmáticas de GSH aumentaron significativamente. En otro estudio realizado por Asemi *et al.*, (2014) se encontró que los niveles plasmáticos totales de GSH aumentaron en mujeres con sobrepeso y obesidad con síndrome de ovario poliquístico que siguieron la dieta EADH durante 8 semanas.

Para concluir, a continuación se presenta la Tabla 3 la cual nos presenta algunos de los alimentos ricos en precursores de glutatión, cofactores y alimentos

integrales que podrían mejorar la salud al optimizar el estado del glutatión en un individuo.

Tabla 3. Resumen de alimentos que apoyan los niveles de glutatión. (Obtenido y modificado de Minich y Brown., 2019).

Alimentos, compuestos y nutrimentos	Dosis recomendada
<i>Vegetales Brassica</i>	250 g/día
<i>Curcumina</i>	Dosis de hasta 12 g/día es seguro; 1-2 g/día se encontró beneficioso en la capacidad antioxidante
<i>Jugo de frutas y vegetales</i>	300-400 mL/ día
<i>Té verde</i>	4 tazas/ día
<i>Ácidos grasos omega-3</i>	4000 mg/ día
<i>Salmón</i>	150 g dos veces por semana
<i>Proteína del suero</i>	40 g/día

12. Conclusiones

- Se ha demostrado la actividad antiviral de una amplia variedad de alimentos.
- Aunque la información alojada en las bases de datos es abundante acerca de la actividad antiviral de muchos alimentos, el mecanismo por el cual se lleva a cabo esta actividad a menudo se desconoce.
- La mayoría de los estudios realizados para comprobar la actividad antiviral se ha realizado únicamente de manera *in vitro* de forma que aún no se conoce cuál será la respuesta al probarse sobre organismos vivos.
- Muchos de los ensayos que evalúan la actividad antiviral se realizan a partir de extractos del alimento en cuestión y no a partir del consumo del alimento *per se*, por lo que se mantiene en duda si la actividad antiviral se puede extrapolar al consumo habitual del alimento o si únicamente se presenta a partir del aislamiento del compuesto bioactivo; de ser así, se trataría más de un producto nutracéutico que de un alimento funcional.
- La mayoría de los estudios aún se encuentran en etapas tempranas en la investigación, por lo que aún se requiere de la realización de muchos estudios para hacer alguna recomendación acerca del consumo de estos alimentos como parte de la prevención y/o tratamiento de alguna enfermedad de origen viral.
- Muchos de los compuestos bioactivos que presentan la actividad antiviral no se encuentran *per se* en alimentos industrializados si no que se encuentran en sub productos de la elaboración de estos productos y que muchas veces son desechados.
- Es necesaria la realización de estudios para determinar si las concentraciones efectivas inhibitorios determinados de forma *in vitro* para estos compuestos bioactivos pueden ser alcanzadas dentro del cuerpo humano.
- Las investigaciones para encontrar un alimento que ayude con la prevención y/o tratamiento de enfermedades causadas por los ZIKV y de la COVID-19 se

encuentran en mayor cantidad en comparación con las investigaciones hechas para combatir el EBOV, esto debido a la alta peligrosidad que implica el estudio de este virus ya que se requiere de instalaciones de alta tecnología para tener una manipulación segura del virus.

Bibliografía

- Abbas, A.K., Lichtman, A.H., Pillai, S. 2015. *Inmunología celular y molecular*. Octava edición. *Barcelona*: Elsevier.
- Abdullah, T., 2000. A strategic call to utilize Echinacea-garlic in flu-cold seasons. *Journal of the National Medical Association*, 92(1), 48–51.
- Aboubakr, H.A., Nauertz, A., Luong, N.T., Agrawal, S., El-Sohaimy, S.A., Youssef, M.M., Goyal, S.M., 2016. *In Vitro* Antiviral Activity of Clove and Ginger Aqueous Extracts against Feline Calicivirus, a Surrogate for Human Norovirus. *Journal of Food Protection*, 79(6), 1001–1012.
- Ahmadi, A., Zorofchian Moghadamtousi, S., Abubakar, S., Zandi, K., 2015. Antiviral Potential of Algae Polysaccharides Isolated from Marine Sources: A Review. *BioMed Research International*, 2015, 825203.
- Al Kassaa, I., Hober, D., Hamze, M., Chihib, N. E., Drider, D., 2014. Antiviral potential of lactic acid bacteria and their bacteriocins. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 6(3-4), 177-185.
- Alkhatib, A., 2020. Antiviral Functional Foods and Exercise Lifestyle Prevention of Coronavirus. *Nutrients*, 12(9), 2633.
- Alvarez, J. A., Chowdhury, R., Jones, D. P., Martin, G. S., Brigham, K. L., Binongo, J. N., Ziegler, T. R., Tangpricha, V.2014. Vitamin D status is independently associated with plasma glutathione and cysteine thiol/disulphide redox status in adults. *Clinical Endocrinology*, 81(3), 458–466.
- Ammendolia, M.G., Agamennone, M., Pietrantonio, A., Lannutti, F., Siciliano, R.A., DeGiulio, B., Amici, C., Superti, F., 2012. Bovine lactoferrin derived peptides as novel broad-spectrum inhibitors of influenza virus. *Pathogens and Global Health*, 106(1), 12–19

- Anand, P., Kunnumakkara, A. B., Newman, R. A., Aggarwal, B. B., 2007. Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Molecular pharmacology*, 4(6), 807–818.
- Arena, A., Bisignano, C., Stassi, G., Mandalari, G., Wickham, M. S., Bisignano, G., 2010. Immunomodulatory and antiviral activity of almond skins. *Immunology Letters*, 132(1-2), 18–23.
- Aruoma, O.I., Spencer, J.P.E., Rossi, R., Aeschbach, R., Khan, A., Mahmood, N., Munoz, A., Murcia, A., Butler, J., Halliwell B., 1996. An evaluation of the antioxidant and antiviral action of extracts of rosemary and Provençal herbs. *Food Chemistry Toxicology*, 34(5), 449–456
- Asemi, Z., Samimi, M., Tabassi, Z., Shakeri, H., Sabihi, S. S. Esmailzadeh, A., 2014. Effects of DASH diet on lipid profiles and biomarkers of oxidative stress in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif.), 30(11-12), 1287–1293.
- Babaei, S., Rahimi, S., Karimi Torshizi, M. A., Tahmasebi, G., Khaleghi Miran, S. N., 2016. Effects of propolis, royal jelly, honey and bee pollen on growth performance and immune system of Japanese quails. *Veterinary research forum: an international quarterly journal*, 7(1), 13–20.
- Baltina, L.A., 2003. Chemical modification of glycyrrhizic acid as a route to new bioactive compounds for medicine. *Current Medicinal Chemistry*, 10(2), 155–171.
- Barbaro, B., Toietta, G., Maggio, R., Arciello, M., Tarocchi, M., Galli, A., Balsano, C., 2014. Effects of the olive-derived polyphenol oleuropein on human health. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(10), 18508–18524.

- Bernal, J., Mendiola, J.A., Ibáñez, E., Cifuentes, A., 2011. Advanced analysis of nutraceuticals. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 55,758-774
- Bettermann, E. L., Hartman, T. J., Easley, K. A., Ferranti, E. P., Jones, D. P., Quyyumi, A. A., Vaccarino, V., Ziegler, T. R., Alvarez, J. A., 2018). Higher Mediterranean Diet Quality Scores and Lower Body Mass Index Are Associated with a Less-Oxidized Plasma Glutathione and Cysteine Redox Status in Adults. *The Journal of Nutrition*, 148(2), 245–253.
- Bhui, K., Prasad, S., George, J., Shukla, Y., 2020. Corrigendum to "Bromelain inhibits COX-2 expression by blocking the activation of MAPK regulated NF-kappa B against skin tumor-initiation triggering mitochondrial death pathway". *Cancer letters*, 480, 48.
- Biesalski, H.K., Dragsted, L.O., Elmadfa, I., Grossklaus, R., Müller, M., Schrenk, D., Walter, P., Weber, P., 2009. Bioactive compounds: definition and assessment of activity. *Nutrition*, 25(11-12), 1202–1205.
- Bisignano, C., Mandalari, G., Smeriglio, A., Trombetta, D., Pizzo, M. M., Pennisi, R., Sciortino, M. T., 2017. Almond Skin Extracts Abrogate HSV-1 Replication by Blocking Virus Binding to the Cell. *Viruses*, 9(7), 178.
- Bisignano, C., Filocamo, A., Faulks, R. M., Mandalari, G., 2013. In vitro antimicrobial activity of pistachio (*Pistacia vera* L.) polyphenols. *FEMS Microbiology Letters*, 341(1), 62–67.
- Boge, T., Remigy, M., Vaudaine, S., Tanguy, J., Bourdet-Sicard, R., van der Werf, S., 2009. A probiotic fermented dairy drink improves antibody response to influenza vaccination in the elderly in two randomised controlled trials. *Vaccine*, 27, 5677–5684.
- Brown, S. M., Roberts, A.E.L., Cooper, R., Jenkins, R.E., 2016. A review of selected bee products as potential antibacterial, antifungal, and antiviral agents. *Medical Research Archives*, 4(7), 1-12.

- Burke, R. M., Pandya, P., Nastouli, E., Gothard, P., 2016. Zika virus infection during pregnancy: what, where, and why? *The British Journal of General Practice: the Journal of the Royal College of General Practitioners*, 66(644), 122–123.
- Campagna, M. y Rivas, C., 2010. Antiviral activity of resveratrol. *Biochemical Society Transactions*, 38(Pt 1), 50–53.
- Carneiro, B. M., Batista, M. N., Braga, A., Nogueira, M. L., Rahal, P., 2016. The green tea molecule EGCG inhibits Zika virus entry. *Virology*, 496, 215–218.
- Castañeda Guillot, C. y Ramos Serpa, G., 2020. Principales pandemias en la historia de la humanidad. *Revista Cubana de Pediatría*, 92, 1–24.
- Challa, H. J., Ameer, M. A., y Uppaluri, K. R. (2020). DASH Diet To Stop Hypertension. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- Charron, C.S., Dawson, H.D., Albaugh, G.P., Solverson, P.M., Vinyard, B.T., Solano-Aguilar, G.I., Novotny, J.A., 2015. A single meal containing raw, crushed garlic influences expression of immunity and cancer related genes in whole blood of humans. *Journal of Nutrition*, 145(11), 2448–2455.
- Chavan, R.D., Shinde, P., Girkar, K., Madage, R., Chowdhary, A., 2016. Assessment of anti-influenza activity and hemagglutination inhibition of *Plumbago indica* and *Allium sativum* extracts. *Pharmacognosy Research*, 8(2), 105–111.
- Chen, C.N., Lin, C.P., Huang, K.K., Chen, W.C., Hsieh, H.P., Liang, P.H., Hsu, J.T., 2005. Inhibition of SARS-CoV 3C-like Protease Activity by Theaflavin-3,3'-digallate (TF3). *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*, 2(2), 209–215.
- Chen, L., Li, J., Luo, C., Liu, H., Xu, W., Chen, G., Liew, O. W., Zhu, W., Puah, C. M., Shen, X., Jiang, H., 2006. Binding interaction of quercetin-3-beta-galactoside and its synthetic derivatives with SARS-CoV 3CL(pro): structure-

activity relationship studies reveal salient pharmacophore features. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 14(24), 8295–8306.

- Chen, P. Y., Shih, N. L., Hao, W. R., Chen, C. C., Liu, J. C., Sung, L. C., 2018. Inhibitory Effects of Momordicine I on High-Glucose-Induced Cell Proliferation and Collagen Synthesis in Rat Cardiac Fibroblasts. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018, 3939714.
- Ciesek, S., von Hahn, T., Colpitts, C.C., Schang, L.M., Friesland, M., Steinmann, J., Manns, M. P., Ott, M., Wedemeyer, H., Meuleman, P., Pietschmann, T., Steinmann, E., 2011. The green tea polyphenol, epigallocatechin-3-gallate, inhibits hepatitis C virus entry. *Hepatology*, 54(6), 1947–1955.
- Cinatl, J., Morgenstern, B., Bauer, G., Chandra, P., Rabenau, H., Doerr, H. W., 2003. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *Lancet*, 361(9374), 2045–2046.
- Colpitts, C.C. y Schang, L.M., 2014. A small molecule inhibits virion attachment to heparan sulfate- or sialic acid-containing glycans. *Journal of Virology*, 88(14), 7806–7817.
- Cooper, R., Dragar, C., Elliot, K., Fitton, J.H., Godwin, J., Thompson, K., 2002. GFS, a preparation of Tasmanian *Undaria pinnatifida* is associated with healing and inhibition of reactivation of Herpes. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2, 11.
- Critchfield, J.W., Butera, S.T., Folks, T.M., 1996. Inhibition of HIV activation in latently infected cells by flavonoid compounds. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 12, 39–46.
- Dai, J.P., Zhao, X.F., Zeng, J., Wan, Q.Y., Yang, J.C., Li, W.Z., Chen, X.X., Wang, G.F., Li, K.S., 2013. Drug screening for autophagy inhibitors based on the dissociation of Beclin1-Bcl2 complex using BiFC technique and

mechanism of eugenol on anti-influenza A virus activity. *PLoS One*, 8(4), e61026.

- Damonte, E.B., Matulewicz, M.C., Cerezo, A.S., 2004. Sulfated seaweed polysaccharides as antiviral agents. *Current Medicinal Chemistry*, 11, 2399–2419
- Davis, C., Bryan, J., Hodgson, J., Murphy, K., 2015. Definition of the Mediterranean Diet; a Literature Review. *Nutrients*, 7(11), 9139–9153
- De Flora, S., Grassi, C. Carati, L., 1997. Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long-term N-acetylcysteine treatment. *The European Respiratory Journal*, 10(7), 1535–1541.
- De-Melo, A.A.M., de Almeida-Muradian, L.B., Sancho, M.T., Pascual-Maté, A. 2018. Composition and properties of *Apis mellifera* honey: A review. *Journal of Apicultural Research*, 57(1), 5-37.
- de Oliveira, A., Adams, S.D., Lee, L.H., Murray, S.R., Hsu, S.D., Hammond, J.R., Dickinson, D., Chen, P., Chu, T.C., 2013. Inhibition of herpes simplex virus type 1 with the modified green tea polyphenol palmitoyl-epigallocatechin gallate. *Food and Chemical Toxicology*, 52, 207–215.
- Durlu-Ozkaya, F. y Ozkaya, M.T., 2011. Oleuropein using as an additive for feed and products used for humans. *Journal of Food Process Technology*, 2(3), 113.
- El-Fakharany, E.M., Sánchez, L., Al-Mehdar, H.A., Redwan, E.M., 2013 Effectiveness of human, camel, bovine and sheep lactoferrin on the hepatitis C virus cellular infectivity: comparison study. *Virology Journal*, 10, 199.
- El Gamal, A.A., 2010. Biological importance of marine algae. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 18(1), 1–25.

- Ellan, K., Thayan, R., Raman, J., Hidari, K., Ismail, N., Sabaratnam, V., 2019. Anti-viral activity of culinary and medicinal mushroom extracts against dengue virus serotype 2: an in-vitro study. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 19(1), 260.
- Engwerda, C. R., Andrew, D., Ladhams, A., Mynott, T. L., 2001. Bromelain modulates T cell and B cell immune responses in vitro and in vivo. *Cellular immunology*, 210(1), 66–75.
- Eo, S.K., Kim, Y.S., Lee, C.K., Han, S.S., 1999. Antiviral activities of various water and methanol soluble substances isolated from *Ganoderma lucidum*. *Journal of Ethnopharmacology*, 68(1-3), 129–136.
- Faccin, L.C., Benati, F., Rincão, V.P., Mantovani, M.S., Soares, S.A., Gonzaga, M. L., Nozawa, C., Carvalho Linhares, R.E., 2007. Antiviral activity of aqueous and ethanol extracts and of an isolated polysaccharide from *Agaricus brasiliensis* against poliovirus type 1. *Letters in Applied Microbiology*, 45(1), 24–28.
- Fang, E.F. y Ng, T.B., 2011. Bitter melon (*Momordica charantia*) is a cornucopia of health: a review of its credited antidiabetic, anti-HIV, and antitumor properties. *Current Molecular Medicine*, 11(5), 417–436.
- FAO/WHO. 2002. *Joint working group report on guidelines for the evaluation of probiotics in food*. [En línea] (Actualizado el 1 de mayo de 2002).

Disponible en:

https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf [Último acceso el 18 de enero de 2021]

- Felton G. E., 1980. Fibrinolytic and antithrombotic action of bromelain may eliminate thrombosis in heart patients. *Medical hypotheses*, 6(11), 1123–1133.

- Forman, H. J., Zhang, H., Rinna, A., 2009. Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. *Molecular aspects of medicine*, 30(1-2), 1–12.
- Friedman, M., 2014. Antibacterial, antiviral, and antifungal properties of wines and winery byproducts in relation to their flavonoid content. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62(26), 6025–6042.
- Furlund, C.B., Kristoffersen, A.B., Devold, T.G., Vegarud, G.E., Jonassen, C.M., 2012 Bovine lactoferrin digested with human gastrointestinal enzymes inhibits replication of human echovirus 5 in cell culture. *Nutrition Research*, 32(7), 503–513
- Gaudry, A., Bos, S., Viranaicken, W., Roche, M., Krejbich-Trotot, P., Gadea, G., Desprès, P., El-Kalamouni, C., 2018. The Flavonoid Isoquercitrin Precludes Initiation of Zika Virus Infection in Human Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(4), 1093.
- Gorzynik-Debicka, M., Przychodzen, P., Cappello, F., Kuban-Jankowska, A., Marino Gammazza, A., Knap, N., Wozniak, M., Gorska-Ponikowska, M., 2018. Potential Health Benefits of Olive Oil and Plant Polyphenols. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(3), 686.
- Gould, R. L. y Pazdro, R., 2019. Impact of Supplementary Amino Acids, Micronutrients, and Overall Diet on Glutathione Homeostasis. *Nutrients*, 11(5), 1056.
- Gould, E. A. y Solomon, T., 2008. Pathogenic flaviviruses. *Lancet*, 371(9611), 500–509.
- Graham, H.N., 1992. Green tea composition, consumption, and polyphenol chemistry. *Preventive Medicine*, 21(3), 334–350.
- Grant, W. B., Lahore, H., McDonnell, S. L., Baggerly, C. A., French, C. B., Aliano, J. L., Bhattoa, H. P., 2020. Evidence that Vitamin D Supplementation

Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*, 12(4), 988.

- Gu, C.Q., Li, J.W., Chao, F., Jin, M., Wang, X.W., Shen, Z.Q., 2007. Isolation, identification and function of a novel anti-HSV-1 protein from *Grifola frondosa*. *Antiviral Research*, 75(3), 250–257.
- Gutiérrez Morales, A., 2019. Conferencia. Alimentos funcionales: perspectiva regulatoria. *Perspectivas en Nutrición Humana*, 117–120.
- Haddad, J. G., Carcauzon, V., El Kalamouni, O., Desprès, P., Garcia, C., Remize, F., El Kalamouni, C., 2020. Papaya Fruit Pulp and Resulting Lactic Fermented Pulp Exert Antiviral Activity against Zika Virus. *Microorganisms*, 8(9), 1257.
- Harwood, M., Danielewska-Nikiel, B., Borzelleca, J.F., Flamm, G.W., Williams, G. M., Lines, T.C., 2007. A critical review of the data related to the safety of quercetin and lack of evidence of in vivo toxicity, including lack of genotoxic/carcinogenic properties. *Food and Chemical Toxicology*, 45(11), 2179–2205.
- Harzallah, D. y Belhadj, H., 2013 Lactic acid bacteria as probiotics: characteristics, selection criteria and role in immunomodulation of human GI mucosal barrier. En: J.M. Kongo, ed. *Lactic Acid Bacteria – R & D for Food, Health and Livestock Purposes*. Londres: IntechOpen.
- Hashem, H., 2020. In silico approach of some selected honey constituents as SARS- CoV-2 main protease (COVID-19) inhibitors. *EJMO*. 4(3): 196-200
- Hayashi, K., Nakano, T., Hashimoto, M., Kanekiyo, K., Hayashi, T., 2008. Defensive effects of a fucoidan from brown alga *Undaria pinnatifida* against herpes simplex virus infection. *International Immunopharmacology*, 8, 109–116.

- Herold, J., Thiel, V., Siddell, S. G., 1998. Characterization of a papain-like cysteine-proteinase encoded by gene 1 of the human coronavirus HCV 229E. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 440, 141–147.
- Hirabayashi, K., Iwata, S., Matsumoto, H., Mori, T., Shibata, S., Baba, M., Ito, M., Shigeta, S., Nakashima, H., Yamamoto, N., 1991. Antiviral activities of glycyrrhizin and its modified compounds against human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and herpes simplex virus type 1 (HSV-1) in vitro. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 39(1), 112-115.
- Hoever, G., Baltina, L., Michaelis, M., Kondratenko, R., Baltina, L., Tolstikov, G. A., Cinatl, J., 2005. Antiviral Activity of Glycyrrhizic Acid Derivatives against SARS– Coronavirus. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(4), 1256-1259.
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., Pöhlmann, S., 2020. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271–280.e8.
- Hollman, P.C. y Katan, M.B., 1997. Absorption, metabolism and health effects of dietary flavonoids in man. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 51(8), 305–310.
- Hsu, S., 2015. Compounds derived from epigallocatechin-3-gallate (EGCG) as a novel approach to the prevention of viral infections. *Inflammation & Allergy-Drug Targets*, 14(1), 13-18.
- Ichimura, T., Watanabe, O., Maruyama, S., 1998. Inhibition of HIV-1 protease by water-soluble lignin-like substance from an edible mushroom, *Fuscoporia obliqua*. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 62(3), 575–577.
- Inagaki, M., Muranishi, H., Yamada, K., Kakehi, K., Uchida, K., Suzuki, T., Yabe, T., Nakagomi, T., Nakagomi, O., Kanamaru, Y., 2014. Bovine κ-casein

inhibits human rotavirus (HRV) infection via direct binding of glycans to HRV. *Journal of Dairy Science*, 97(5), 2653–2661.

- Jäger, R., Lowery, R. P., Calvanese, A. V., Joy, J. M., Purpura, M., Wilson, J. M., 2014. Comparative absorption of curcumin formulations. *Nutrition journal*, 13, 11.
- Jain, S. K., Kahlon, G., Bass, P., Levine, S. N., Warden, C., 2015. Can L-Cysteine and Vitamin D Rescue Vitamin D and Vitamin D Binding Protein Levels in Blood Plasma of African American Type 2 Diabetic Patients?. *Antioxidants & Redox Signaling*, 23(8), 688–693.
- Jain, S. K., Micinski, D., Huning, L., Kahlon, G., Bass, P. F. y Levine, S. N., 2014. Vitamin D and L-cysteine levels correlate positively with GSH and negatively with insulin resistance levels in the blood of type 2 diabetic patients. *European Journal of Clinical Nutrition*, 68(10), 1148–1153.
- Janeway, C.A., Jr., 1989. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 54 (Pt 1), 1–13.
- Janeway, C.A., Jr. y Medzhitov, R., 2002. Innate immune recognition. *Annual Review of Immunology*, 20, 197–216.
- Jang, M., Park, Y.I., Cha, Y.E., Park, R., Namkoong, S., Lee, J.I., Park, J., 2020. Tea Polyphenols EGCG and Theaflavin Inhibit the Activity of SARS-CoV-2 3CL-Protease In Vitro. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*, 2020, 5630838.
- Jia, S., Shen, M., Zhang, F., Xie, J., 2017. Recent advances in *Momordica charantia*: functional components and biological activities. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(12), 2555.
- Joshi, S.S., Howell, A.B., D'Souza, D.H., 2016. Reduction of Enteric Viruses by Blueberry Juice and Blueberry Proanthocyanidins. *Food and Environmental Virology*, 8(4), 235–243.

- Joshi, S., Howell, A.B., D'Souza, D.H., 2017. Blueberry proanthocyanidins against human norovirus surrogates in model foods and under simulated gastric conditions. *Food Microbiology*, 63, 263–267.
- Joshi, S.S., Howell, A.B., D'Souza, D.H., 2019. Antiviral effects of blueberry proanthocyanidins against Aichi virus. *Food Microbiology*, 82, 202–208.
- Kanekiyo, K., Hayashi, K., Takenaka, H., Lee, J.B., Hayashi, T., 2007. Anti-herpes simplex virus target of an acidic polysaccharide, nostoflan, from the edible blue-green alga *Nostoc flagelliforme*. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 30(8), 1573–1575.
- Kunnumakkara, A. B., Harsha, C., Banik, K., Vikkurthi, R., Sailo, B. L., Bordoloi, D., Gupta, S. C., Aggarwal, B. B., 2019. Is curcumin bioavailability a problem in humans: lessons from clinical trials. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 15(9), 705–733.
- Kawashima, T., Kyoko, H., Akemi, K., Megumi, K., 2011. *Lactobacillus plantarum* strain YU from fermented foods activates Th1 and protective immune responses. *International Immunopharmacology*, 11, 2017–2024.
- Kim, S.K., Vo, T.S., Ngo, D.H., 2011. Potential application of marine algae as antiviral agents in medicinal foods. *Advances in Food and Nutrition Research*, 64, 245-254.
- Kim, Y.O., Park, H.W., Kim, J.H., Lee, J.Y., Moon, S.H., Shin, C.S., 2006. Anti-cancer effect and structural characterization of endopolysaccharide from cultivated mycelia of *Inonotus obliquus*. *Life Sciences*, 79, 72–80.
- Ko, E.A., Jin, B.J., Namkung, W., Ma, T., Thiagarajah, J.R., Verkman, A.S., 2014. Chloride channel inhibition by a red wine extract and a synthetic small molecule prevents rotaviral secretory diarrhoea in neonatal mice. *Gut*, 63(7), 1120–1129.

- Koch, C., Reichling, J., Schneele, J., Schnitzler, P., 2008. Inhibitory effect of essential oils against herpes simplex virus type 2. *Phytomedicine*, 15(1–2), 71–78
- Kris-Etherton, P.M., Grieger, J.A., Etherton, T.D., 2009. Dietary reference intakes for DHA and EPA. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, 81(2-3), 99-104.
- Kritis, P., Karampela, I., Kokoris, S., Dalamaga, M., 2020. The combination of bromelain and curcumin as an immune-boosting nutraceutical in the prevention of severe COVID-19. *Metabolism open*, 8, 100066.
- Kutluay, S.B., Doroghazi, J., Roemer, M.E., Triezenberg, S.J., 2008. Curcumin inhibits herpes simplex virus immediate-early gene expression by a mechanism independent of p300/CBP histone acetyltransferase activity. *Virology*, 373(2), 239–247.
- La Camera, E., Bisignano, C., Crisafi, G., Smeriglio, A., Denaro, M., Trombetta, D., Mandalari, G., 2018. Biochemical Characterization of Clinical Strains of Staphylococcus spp. and Their Sensitivity to Polyphenols-Rich Extracts from Pistachio (*Pistacia vera* L.). *Pathogens*, 7(4), 82.
- Lane, T., Anantpadma, M., Freundlich, J. S., Davey, R. A., Madrid, P. B., Ekins, S., 2019. The Natural Product Eugenol Is an Inhibitor of the Ebola Virus In Vitro. *Pharmaceutical Research*, 36(7), 104.
- Lee, J.L, Loe, M.W.C., Lee, R.C.H., Chu, J.J.H., 2019. Antiviral activity of pinocembrin against Zika virus replication. *Antiviral Research*, 167, 13-24.
- Lee-Huang, S., Huang, P.L., Zhang, D., Lee, J.W., Bao, J., Sun, Y., Chang, Y.T., Zhang, J., Huang, P.L., 2007. Discovery of small-molecule HIV-1 fusion and integrase inhibitors oleuropein and hydroxytyrosol: Part I. fusion [corrected] inhibition. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 354(4), 872–878.

- Lehtoranta, L., Pitkäranta, A., Korpela, R., 2014. Probiotics in respiratory virus infections. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 33(8), 1289–1302.
- Li, D., Baert, L., Zhang, D., Xia, M., Zhong, W., Van Coillie, E., Jiang, X., Uyttendaele, M., 2012. Effect of grape seed extract on human norovirus GII.4 and murine norovirus 1 in viral suspensions, on stainless steel discs, and in lettuce wash water. *Applied and Environmental Microbiology*, 78(21), 7572–7578.
- Li, Y., Zhang, G., Ng, T.B., Wang, H., 2010. A novel lectin with antiproliferative and HIV-1 reverse transcriptase inhibitory activities from dried fruiting bodies of the monkey head mushroom *Hericium erinaceum*. *Journal of Biomedicine & Biotechnology*, 2010, 716515.
- Liao, Y., El-Fakkarany, E., Lönnerdal, B., Redwan, E.M., 2012. Inhibitory effects of native and recombinant full-length camel lactoferrin and its N and C lobes on hepatitis C virus infection of Huh7.5 cells. *Journal of Medical Microbiology*, 61(3), 375–383.
- Lima, W. G., Brito, J., da Cruz Nizer, W. S., 2021. Bee products as a source of promising therapeutic and chemoprophylaxis strategies against COVID-19 (SARS-CoV-2). *Phytotherapy Research: PTR*, 35(2), 743–750.
- Lipson, S.M., Ozen, F.S., Karthikeyan, L., Gordon, R.E., 2012. Effect of pH on anti-rotavirus activity by comestible juices and proanthocyanidins in a cell-free assay system. *Food and Environmental Virology*, 4(4), 168–178.
- Liu S.Q., 2003. Practical implications of lactate and pyruvate metabolism by lactic acid bacteria in food and beverage fermentations. *International Journal of Food Microbiology*, 83(2), 115–131.
- Liu, Z., Lin, X., Huang, G., Zhang, W., Rao, P., Ni, L., 2014. Prebiotic effects of almonds and almond skins on intestinal microbiota in healthy adult humans. *Anaerobe*, 26, 1–6.

- Lotz-Winter, H., 1990. On the pharmacology of bromelain: an update with special regard to animal studies on dose-dependent effects. *Planta medica*, 56(3), 249–253.
- Maeda, N., Nakamura, R., Hirose, Y., Murosaki, S., Yamamoto, Y., Kase, T., Yoshikai, Y., 2009. Oral administration of heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 enhances protection against influenza virus infection by stimulation of type I interferon production in mice. *International Immunopharmacology*, 9, 1122–1125
- Mahmoudabadi, G. y Phillips, R. 2018. A comprehensive and quantitative exploration of thousands of viral genomes. *eLife*, 7, e31955.
- Majid, O. W. y Al-Mashhadani, B. A., 2014. Perioperative bromelain reduces pain and swelling and improves quality of life measures after mandibular third molar surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 72(6), 1043–1048.
- Mandalari, G., Faulks, R.M., Bisignano, C., Waldron, K.W., Narbad, A., Wickham, M.S., 2010. In vitro evaluation of the prebiotic properties of almond skins (*Amygdalus communis* L.). *FEMS Microbiology Letters*, 304(2), 116–122.
- Mandalari, G., Vardakou, M., Faulks, R., Bisignano, C., Martorana, M., Smeriglio, A., Trombetta, D., 2016. Food Matrix Effects of Polyphenol Bioaccessibility from Almond Skin during Simulated Human Digestion. *Nutrients*, 8(9), 568.
- Maragkoudakis, P.A., Chingwaru, W., Gradisnik, L., Tsakalidou, E., Cencic, A., 2010. Lactic acid bacteria efficiently protect human and animal intestinal epithelial and immune cells from enteric virus infection. *International Journal of Food Microbiology*, 141, 91–97

- Marchese, A., Barbieri, R., Coppo, E., Orhan, I. E., Daglia, M., Nabavi, S. F., Izadi, M., Abdollahi, M., Nabavi, S.M., Ajami, M., 2017. Antimicrobial activity of eugenol and essential oils containing eugenol: A mechanistic viewpoint. *Critical Reviews in Microbiology*, 43(6), 668–689.
- Martirosyan, D.M. y Singh, J., 2015. A new definition of functional food by FFC: what makes a new definition unique? *Functional Foods in Health and Disease*, 5, 209-223.
- Masci, J.R. y Bass, E., 2018. *Ebola : clinical patterns, public health concerns*. Boca Raton: CRC Press.
- Matías, A.A., Serra, A.T., Silva, A.C., Perdigão, R., Ferreira, T.B., Marcelino, I., Silva, S., Coelho, A.V., Alves, P.M., Duarte, C.M., 2010. Portuguese winemaking residues as a potential source of natural anti-adenoviral agents. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 61(4), 357–368.
- Medici, M.A., Sciortino, M.T., Perri, D., Amici, C., Avitabile, E., Ciotti, M., Balestrieri, E., De Smaele, E., Franzoso, G., Mastino, A., 2003. Protection by herpes simplex virus glycoprotein D against Fas-mediated apoptosis: role of nuclear factor kappaB. *The Journal of Biological Chemistry*, 278(38), 36059–36067.
- Meini, S., Zanichelli, A., Sbrojavacca, R., Iuri, F., Roberts, A. T., Suffritti, C., Tascini, C., 2020. Understanding the Pathophysiology of COVID-19: Could the Contact System Be the Key?. *Frontiers in immunology*, 11, 2014.
- Meo, S. A., Al-Asiri, S. A., Mahesar, A. L., Ansari, M. J. 2017. Role of honey in modern medicine. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 24(5), 975–978.
- Minich, D. M. y Brown, B. I., 2019. A Review of Dietary (Phyto) Nutrients for Glutathione Support. *Nutrients*, 11(9), 2073.
- Moballeggh Nasery, M., Abadi, B., Poormoghadam, D., Zarrabi, A., Keyhanvar, P., Khanbabaei, H., Ashrafizadeh, M., Mohammadinejad, R., Tavakol, S.,

Sethi, G., 2020. Curcumin Delivery Mediated by Bio-Based Nanoparticles: A Review. *Molecules*, 25(3), 689.

- Monagas, M., Garrido, I., Lebrón-Aguilar, R., Bartolome, B., Gómez-Cordovés, C., 2007. Almond (*Prunus dulcis* (Mill.) D.A. Webb) skins as a potential source of bioactive polyphenols. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(21), 8498–8507.
- Mounce, B.C., Cesaro, T., Carrau, L., Vallet, T., Vignuzzi, M., 2017. Curcumin inhibits Zika and chikungunya virus infection by inhibiting cell binding. *Antiviral Research*, 142, 148-157.
- Musarra-Pizzo, M., Ginestra, G., Smeriglio, A., Pennisi, R., Sciortino, M.T., Mandalari, G., 2019. The Antimicrobial and Antiviral Activity of Polyphenols from Almond (*Prunus dulcis* L.) Skin. *Nutrients*, 11(10), 2355.
- Musarra-Pizzo, M., Pennisi, R., Ben-Amor, I., Smeriglio, A., Mandalari, G., Sciortino, M.T., 2020. In Vitro Anti-HSV-1 Activity of Polyphenol-Rich Extracts and Pure Polyphenol Compounds Derived from Pistachios Kernels (*Pistacia vera* L.). *Plants*, 9(2), 267.
- Netea, M.G., Quintin, J., van der Meer, J.W., 2011. Trained immunity: a memory for innate host defense. *Cell Host & Microbe*, 9(5), 355-361.
- Ng, T.B., Cheung, R.C.F., Wong, J.H., Wang, Y., Ip, D.T.M., Wan, D.C.C., Xia, J., 2015. Antiviral activities of whey proteins. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 99(17), 6997-7008.
- Omar, S.H., 2010. Oleuropein in olive and its pharmacological effects. *Scientia Pharmaceutica*, 78(2), 133–154.
- Onken, J. E., Greer, P. K., Calingaert, B., Hale, L. P., 2008. Bromelain treatment decreases secretion of pro-inflammatory cytokines and chemokines by colon biopsies in vitro. *Clinical immunology*, 126(3), 345–352.
- Owen, A. J., 2014. *Inmunología*. Tercera edición. Santa Fe: McGraw Hill

- Özçelik, B., Aslan, M., Orhan, I., Karaoglu, T., 2005. Antibacterial, antifungal, and antiviral activities of the lipophylic extracts of *Pistacia vera*. *Microbiological Research*, 160(2), 159–164.
- Padilla-S, L., Rodríguez, A., Gonzales, M.M., Gallego-G, J.C., Castaño-O, J.C., 2014. Inhibitory effects of curcumin on dengue virus type 2-infected cells in vitro. *Archives of Virology*, 159(3), 573–579.
- Parsanathan, R. y Jain, S. K., 2019. Glutathione deficiency induces epigenetic alterations of vitamin D metabolism genes in the livers of high-fat diet-fed obese mice. *Scientific Reports*, 9(1), 14784.
- Pavan, R., Jain, S., Shraddha, Kumar, A., 2012. Properties and therapeutic application of bromelain: a review. *Biotechnology research international*, 2012, 976203.
- Payne, S., 2017. *Viruses: from understanding to investigation*. Londres: Academic Press.
- Peláez Sánchez, Otto y Más Bermejo, Pedro. (2020). Brotes, epidemias, eventos y otros términos epidemiológicos de uso cotidiano. *Revista Cubana de Salud Pública*, 46(2), e2358. Epub 01 de junio de 2020. Recuperado en 16 de abril de 2021, de:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662020000200003&lng=es&tlng=es.
- Pietrantoni, A., Ammendolia, M.G., Superti, F., 2012. Bovine lactoferrin: involvement of metal saturation and carbohydrates in the inhibition of influenza virus infection. *Biochemistry and Cell Biology*, 90(3), 442–448.
- Piraino, F. y Brandt, C.R., 1999. Isolation and partial characterization of an antiviral, RC-183, from the edible mushroom *Rozites caperata*. *Antiviral Research*, 43, 67–78.

- Pisoschi, A. M. y Pop, A., 2015. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97, 55–74.
- Polonikov, A., 2020. Endogenous Deficiency of Glutathione as the Most Likely Cause of Serious Manifestations and Death in COVID-19 Patients. *ACS Infectious Diseases*, 6(7), 1558–1562.
- Pongthanapisith, V., Ikuta, K., Puthavathana, P., Leelamanit, W., 2013. Antiviral Protein of *Momordica charantia* L. Inhibits Different Subtypes of Influenza A. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*, 2013, 729081.
- Prasad, S., Tyagi, A. K., Aggarwal, B. B., 2014. Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: the golden pigment from golden spice. *Cancer research and treatment*, 46(1), 2–18.
- Puertollano, M.A., Puertollano, E., Alvarez de Cienfuegos, G., de Pablo Martínez, M.A., 2010. Aceite de oliva, sistema inmune e infección [Olive oil, immune system and infection]. *Nutricion Hospitalaria*, 25(1), 1–8.
- Qiu, X., Kroeker, A., He, S., Kozak, R., Audet, J., Mbikay, M., Chrétien, M., 2016. Prophylactic efficacy of quercetin 3- β -O-d-glucoside against Ebola virus infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(9), 5182-5188.
- Raman, A. y Lau, C., 1996. Anti-diabetic properties and phytochemistry of *Momordica charantia* L. (Cucurbitaceae). *Phytomedicine*, 2, 349-362.
- Rasul, A., Millimouno, F.M., Ali Eltayb, W., Ali, M., Li, J., Li, X., 2013. Pinocembrin: a novel natural compound with versatile pharmacological and biological activities. *BioMed Research International*, 2013, 379850.
- Rathnavelu, V., Alitheen, N. B., Sohila, S., Kanagesan, S., Ramesh, R., 2016. Potential role of bromelain in clinical and therapeutic applications. *Biomedical reports*, 5(3), 283–288.

- Razavi Zade, M., Telkabadi, M. H., Bahmani, F., Salehi, B., Farshbaf, S., & Asemi, Z., 2016. The effects of DASH diet on weight loss and metabolic status in adults with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial. *Liver international: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, 36(4), 563–571.
- Ren, Z., Zhang, C.H., Wang, L.J., Cui, Y.X., Qi, R.B., Yang, C.R., Zhang, Y.J., Wei, X.Y., Lu, D.X., Wang, Y.F., 2010. In vitro anti-viral activity of the total alkaloids from *Tripterygium hypoglaucum* against herpes simplex virus type 1. *Virologica Sinica*, 25(2), 107–114.
- Rhee, S.J., Cho, S.Y., Kim, K.M., Cha, D.S. Park, H.J., 2008. A comparative study of analytical methods for alkali-soluble β -glucan in medicinal mushroom, Chaga (*Inonotus obliquus*). *Lebensmittel-Wissenschaft und Technologie*, 41, 545–549.
- Rouf, R., Uddin, S.J., Sarker, D.K., Islam, M.T., Ali, E.S., Shilpi, J.A., Nahar, L., Tiralongo, E., Sarker, S.D., 2020. Antiviral potential of garlic (*Allium sativum*) and its organosulfur compounds: A systematic update of pre-clinical and clinical data. *Trends in Food Science & Technology*, 104, 219–234.
- Sagar, S., Rathinavel, A. K., Lutz, W. E., Struble, L. R., Khurana, S., Schnaubelt, A. T., Mishra, N. K., Guda, C., Palermo, N. Y., Broadhurst, M. J., Hoffmann, T., Bayles, K. W., Reid, S., Borgstahl, G., Radhakrishnan, P., 2021. Bromelain inhibits SARS-CoV-2 infection via targeting ACE-2, TMPRSS2, and spike protein. *Clinical and translational medicine*, 11(2), e281.
- Saiz, J.C. y Martín-Acebes, M.A., 2017. The Race to Find Antivirals for Zika Virus. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(6), e00411-17.
- Samarghandian, S., Farkhondeh, T., Samini, F., 2017. Honey and Health: A Review of Recent Clinical Research. *Pharmacognosy Research*, 9(2), 121–127.

- Schnee, A., 2020. Zika virus. *Salem Press Encyclopedia of Health*.
- Schnitzler, P., Schuhmacher, A., Astani, A., Reichling, J. 2008. *Melissa officinalis* oil affects infectivity of enveloped herpesviruses. *Phytomedicine*, 15(9), 734–740
- Sciortino, M.T., Medici, M.A., Marino-Merlo, F., Zaccaria, D., Giuffrè-Cuculitto, M., Venuti, A., Grelli, S., Mastino, A., 2008. Involvement of HVEM receptor in activation of nuclear factor kappaB by herpes simplex virus 1 glycoprotein D. *Cellular Microbiology*, 10(11), 2297–2311.
- Serkedjieva, J., Danova, S., Ivanova, I., 2000. Antiinfluenza virus activity of a bacteriocin produced by *Lactobacillus delbrueckii*. *Applied Biochemistry Biotechnology*, 88, 122–129.
- Sharaf, M., El-Deeb, N.M., El-Adawi, H.I., 2012. The potentiality of grape seed extract as a novel anti-hepatitis C virus agent. *Journal of Medical Sciences*, 12, 107–113.
- Shibata, S., 2000. A drug over the millennia: pharmacognosy, chemistry, and pharmacology of licorice. *Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 120(10), 849–862.
- Shibnev, V.A., Garaev, T.M., Finogenova, M.P., Kalnina, L.B., Nosik, D.N., 2015. Antiviral activity of aqueous extracts of the birch fungus *Inonotus obliquus* on the human immunodeficiency virus. *Voprosy Virusologii*, 60, 35–38.
- Shibnev, V.A., Mishin, D.V., Garaev, T.M., Finogenova, N.P., Botikov, A.G., Deryabin, P.G., 2011. Antiviral activity of *Inonotus obliquus* fungus extract towards infection caused by hepatitis C virus in cell cultures. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 151, 612–614.
- Shimizu T, 2003. Health claims on functional foods: the Japanese regulations and an international comparison. *Nutrition Research Reviews*, 16, 241–252.

- Shome, S., Talukdar, A.D., Choudhury, M.D., Bhattacharya, M.K., Upadhyaya, H., 2016. Curcumin as potential therapeutic natural product: a nanobiotechnological perspective. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 68(12), 1481–1500
- Si, X., Wang, Y., Wong, J., Zhang, J., McManus, B.M., Luo, H., 2007. Dysregulation of the ubiquitin-proteasome system by curcumin suppresses coxsackievirus B3 replication. *Journal of Virology*, 81(7), 3142–3150.
- Simopoulos, A. P. 2001. The Mediterranean diets: What is so special about the diet of Greece? The scientific evidence. *The Journal of Nutrition*, 131(11 Suppl), 3065S–73S.
- Smulders, F.J.M., Norrung, B, Budka, H., 2013, *Foodborne Viruses and Prions and their Significance for Public Health*. Wageningen: Academic Publishers.
- Soni, V. K., Mehta, A., Ratre, Y. K., Tiwari, A. K., Amit, A., Singh, R. P., Sonkar, S. C., Chaturvedi, N., Shukla, D., Vishvakarma, N. K., 2020. Curcumin, a traditional spice component, can hold the promise against COVID-19?. *European journal of pharmacology*, 886, 173551.
- Steinmann, J., Buer, J., Pietschmann, T., Steinmann, E., 2013. Anti-infective properties of epigallocatechin-3-gallate (EGCG), a component of green tea. *British Journal of Pharmacology*, 168(5), 1059–1073.
- Susheela, U., 2000. Spices: Tools for alternative or complementary medicine. *Food Technology*, 54(5), 61–65.
- Suzuki, Y., Miyoshi, N., Isemura, M., 2012. Health-promoting effects of green tea. *Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and Biological Sciences*, 88(3), 88–101.
- Taha, S.H., Mehrez, M.A., Sitohy, M.Z., Abou Dawood, A.G., Abd-El Hamid, M.M., Kilany, W.H., 2010. Effectiveness of esterified whey proteins fractions against Egyptian Lethal Avian Influenza A (H5N1). *Virology Journal*, 7, 330.

- Tang, L.I., Ling, A.P., Koh, R.Y., Chye, S.M., Voon, K.G., 2012. Screening of anti-dengue activity in methanolic extracts of medicinal plants. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 12, 3.
- Taussig, S. J y Batkin, S., 1988. Bromelain, the enzyme complex of pineapple (*Ananas comosus*) and its clinical application. *An update. Journal of ethnopharmacology*, 22(2), 191–203.
- Thompson, K.D. y Dragar, C., 2004. Antiviral activity of *Undaria pinnatifida* against herpes simplex virus. *Phytotherapy Research*, 18, 551–555.
- Thota, S.M., Balan, V., Sivaramakrishnan, V., 2020. Natural products as home-based prophylactic and symptom management agents in the setting of COVID-19. *Phytotherapy Research*, 34(12), 3148–3167.
- Upadhyay, S., Tripathi, P.K., Singh, M., Raghavendhar, S., Bhardwaj, M., Patel, A.K., 2020. Evaluation of medicinal herbs as a potential therapeutic option against SARS-CoV-2 targeting its main protease. *Phytotherapy Research*, 34(12), 3411–3419.
- Villena, J., Oliveira, M.L., Ferreira, P., Salva, S., Alvarez, S., 2011. Lactic acid bacteria in the prevention of pneumococcal respiratory infection: future opportunities and challenges. *International Immunopharmacology*, 11, 1633–1645.
- Viuda-Martos, M., Ruiz-Navajas, Y., Fernández-López, J., Pérez-Alvarez, J.A., 2011. Spices as functional foods. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 51(1), 13–28.
- Vo, T.S. y Kim, S. K., 2010. Potential anti-HIV agents from marine resources: An overview. *Marine Drugs*, 8, 2871–2892.
- Wachsman, M.B., Castilla, V., De Ruiz Holgado, A.P., de Torres, R.A., Sesma, F., Coto, C.E., 2003. Enterocin CRL35 inhibits late stages of HSV-1 and HSV-2 replication in vitro. *Antiviral Research*, 58, 17–24.

- Wallace J. M., 2002. Nutritional and botanical modulation of the inflammatory cascade--eicosanoids, cyclooxygenases, and lipoxygenases--as an adjunct in cancer therapy. *Integrative cancer therapies*, 1(1), 7–37.
- Wang, L., Jiao, H., Zhao, J., Wang, X., Sun, S., Lin, H., 2017. Allicin Alleviates Reticuloendotheliosis Virus-Induced Immunosuppression via ERK/Mitogen-Activated Protein Kinase Pathway in Specific Pathogen-Free Chickens. *Frontiers in Immunology*, 8, 1856.
- Wang, Z., Chai, W., Burwinkel, M., Twardziok, S., Wrede, P., Palissa, C., Esch, B., Schmid, M.F.G., 2013. Inhibitory influence of *Enterococcus faecium* on the propagation of swine influenza a virus in vitro. *PLoS One*, 8, e53043.
- Watanabe, K., Rahmasari, R., Matsunaga, A., Haruyama, T., Kobayashi, N., 2014. Anti-influenza viral effects of honey in vitro: potent high activity of manuka honey. *Archives of Medical Research*, 45(5), 359–365.
- Weber, N.D., Andersen, D.O., North, J.A., Murray, B.K., Lawson, L.D., Hughes, B.G., 1992. In vitro virucidal effects of *Allium sativum* (garlic) extract and compounds. *Planta Medica*, 58(5), 417–423.
- Welihinda, J., Karunanayake, E.H., Sheriff, M.H., Jayasinghe, K.S., 1986. Effect of *Momordica charantia* on the glucose tolerance in maturity onset diabetes. *Journal of Ethnopharmacology*, 17(3), 277–282.
- WHO (World Health Organization), 2016. *WHO statement on the first meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR 2005) Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations*. [En línea] (Actualizado el 1 de febrero de 2016).

Disponibile en:

[https://www.who.int/news/item/01-02-2016-who-statement-on-the-first-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-\(ihr-2005\)-emergency-committee-on-zika-virus-and-observed-increase-in-neurological-disorders-and-neonatal-malformations](https://www.who.int/news/item/01-02-2016-who-statement-on-the-first-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-(ihr-2005)-emergency-committee-on-zika-virus-and-observed-increase-in-neurological-disorders-and-neonatal-malformations) [Último acceso el 18 de enero de 2021].

- Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., Prescott, H. C., 2020. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*, 324(8), 782–793.
- Wong, G., He, S., Siragam, V., Bi, Y., Mbikay, M., Chretien, M., Qiu, X., 2017. Antiviral activity of quercetin-3- β -OD-glucoside against Zika virus infection. *Virologica Sinica*, 32(6), 545-547.
- Wong, J.H., Liu, Z., Law, K.W., Liu, F., Xia, L., Wan, D.C., Ng, T.B., 2014. A study of effects of peptide fragments of bovine and human lactoferrins on activities of three key HIV-1 enzymes. *Peptides*, 62, 183–188.
- Xu, Y., & Liu, L., 2017. Curcumin alleviates macrophage activation and lung inflammation induced by influenza virus infection through inhibiting the NF- κ B signaling pathway. *Influenza and other respiratory viruses*, 11(5), 457–463.
- Yamaguchi, Y. y Kumagai, H., 2020. Characteristics, biosynthesis, decomposition, metabolism and functions of the garlic odour precursor, S-allyl-L-cysteine sulfoxide. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 19(2), 1528–1535.
- Yanagawa, Y., Ogura, M., Fujimoto, E., Shono, S., Okuda, E., 2004. Effects and cost of glycyrrhizin in the treatment of upper respiratory tract infections in members of the Japanese maritime self-defense force: Preliminary report of a prospective, randomized, double-blind, controlled, parallel-group, alternate-day treatment assignment clinical trial. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental*, 65(1), 26–33.
- Yang, J., Zheng, Y., Gou, X., Pu, K., Chen, Z., Guo, Q., Ji, R., Wang, H., Wang, Y., y Zhou, Y., 2020. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *International journal of infectious diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 94, 91–95.

- Yang, J.H., Lin, H.C., Mau, J.L., 2002. Antioxidant properties of several commercial mushrooms. *Food Chemistry*, 77, 229–235.
- Yang, K.Y., Lin, L.C., Tseng, T.Y., Wang, S.C., Tsai, T.H., 2007. Oral bioavailability of curcumin in rat and the herbal analysis from *Curcuma longa* by LC-MS/MS. *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*, 853(1-2), 183–189.
- Yasui, H., Kiyoshima, J., Hori, T., 2004. Reduction of influenza virus titer and protection against influenza virus infection in infant mice fed *Lactobacillus casei* Shirota. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 11, 675–679.
- Yi, L., Li, Z., Yuan, K., Qu, X., Chen, J., Wang, G., Zhang, H., Luo, H., Zhu, L., Jiang, P., Chen, L., Shen, Y., Luo, M., Zuo, G., Hu, J., Duan, D., Nie, Y., Shi, X., Wang, W., Han, Y., ... Xu, X. 2004. Small molecules blocking the entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into host cells. *Journal of Virology*, 78(20), 11334–11339.
- Zafra-Stone, S., Yasmin, T., Bagchi, M., Chatterjee, A., Vinson, J. A., Bagchi, D., 2007. Berry anthocyanins as novel antioxidants in human health and disease prevention. *Molecular Nutrition & Food Research*, 51(6), 675-683.
- Zahedipour, F., Hosseini, S. A., Sathyapalan, T., Majeed, M., Jamialahmadi, T., Al-Rasadi, K., Banach, M., y Sahebkar, A., 2020. Potential effects of curcumin in the treatment of COVID-19 infection. *Phytotherapy research: PTR*, 34(11), 2911–2920.
- Zandi, K., Salimi, M., Sartavi, K., 2007. In vitro antiviral activity of the red marine alga from Persian gulf, *Gracilaria salicornia* against herpes simplex virus type 2. *Journal of Biological Sciences*, 7, 1274–1277.
- Zhao, C., Liu, S., Li, C., Yang, L., Zu, Y., 2014. In vitro evaluation of the antiviral activity of the synthetic epigallocatechin gallate analog-epigallocatechin gallate (EGCG) palmitate against porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Viruses*, 6(2), 938–950.