



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
PLANTAS MEDICINALES FRENTE AL
DENGUE**

Autor: Itziar Barruz Jiménez
Tutor: Elena González Burgos
Convocatoria: JUNIO 2018

RESUMEN

El dengue, enfermedad transmitida por *Aedes aegypti*, afecta a billones de personas alrededor del mundo, especialmente de las regiones tropicales y subtropicales. Las plantas medicinales constituyen un potencial arsenal terapéutico para tratar enfermedades transmitidas por vectores, incluida el dengue

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre potenciales tratamientos basados en plantas medicinales para la enfermedad del dengue. Para ello se ha realizado una revisión bibliográfica empleando las bases de datos, Pubmed, Up to Date, ScienceDirect, Medline y Bio-Med Central, usando los descriptores en inglés “dengue”, “medicinal plants”, “natural products”, “fever”, “therapy”, “epidemiology”, “treatment” y “clinical trials”. Se han seleccionado artículos publicados en español e inglés en los últimos 20 años.

Los resultados de este trabajo muestran que hay un total de 34 especies pertenecientes a 25 familias diferentes siendo la familia Fabaceae la más utilizada. La parte de la planta más comúnmente empleada es la planta entera seguida de las hojas, sumidad florida y semillas. Para validar la actividad farmacológica de estas especies se han realizado principalmente estudios *in vitro* con extractos metanólicos, acuosos, aceites esenciales y principios activos aislados (ácido zosterico, panduratina A, 4-hidroxipanduratina A, fucoidán, glabarnina, hidgartol y metil hidgartol). La técnica más habitual que evalúa la eficacia de estas plantas ha sido el ensayo de MTT.

Además se han realizado ensayos *in vivo* con las especies *Azadirachta indica*, *Carica papaya*, *Cissampelos pareira* y *Leucaena leucocephala*, en modelos animales de rata y de la larva. Por último, comentar que existe un ensayo clínico realizado con el jugo de la papaya de la especie *Carica papaya* en 5 pacientes que demostró un aumento del número de plaquetas de los mismos y la consiguiente reversión sintomatológica.

En conclusión, resultaría interesante realizar más estudios, principalmente *in vivo* y ensayos clínicos, para confirmar la actividad antidengue de estas plantas e identificar los principios activos responsables de las mismas.

Palabras clave: dengue, plantas medicinales, antiviral, uso tradicional, fiebre hemorrágica.

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La etnobotánica según Portéres es el estudio del comportamiento de las sociedades humanas respecto del mundo vegetal. Etimológicamente ``etno``significa personas y ``botánica`` plantas [1].

La Organización mundial de la Salud (OMS) (1979) define, planta medicinal como “*cualquier especie vegetal que contiene sustancias que pueden ser empleadas para propósitos terapéuticos o cuyos principios activos pueden servir de precursores para la síntesis de nuevos fármacos*” [1].

Las medicinas tradicionales se divulgan de generación en generación de manera oral a través de creencias y prácticas, fundamentadas en conocimientos empíricos sobre el medio ambiente, basados principalmente en la observación y en la tradición [1]. Alrededor de un 70-95% de la población utilizan plantas medicinales en la prevención y tratamiento de numerosas patologías incluida la enfermedad del dengue. Se estima que un 25% de los tratamientos con fármacos antivirales incluyen principios activos que provienen de las plantas y productos naturales. En países como India, se ha observado un descenso de alrededor de 40% de mortalidad desde el año 1996 gracias no sólo a la mejora de sistemas de salud y la rapidez de diagnóstico, sino también al acceso a plantas medicinales [2,3]

La enfermedad del dengue se transmite por la picadura del mosquito *Aedes aegypti* (género *Flavivirus*, familia *Flaviviridae*), infectado por uno de los cuatro serotipos del virus del dengue (DENV 1 - 4) [2,3].

El dengue afecta a zonas urbanas y semi urbanas de regiones tropicales y subtropicales del mundo. Las epidemias de dengue son endémicas en unos cien países diferentes de África, Asia, América, Este del Mediterráneo, Sudeste de Asia, y oeste del Pacífico [2,3].

El primer caso de dengue que produjo fiebre hemorrágica se descubrió en 1950 en Tailandia y en Filipinas, donde se descubrieron los dos primeros serotipos, seguidos del tercero y el cuarto en 1954 [2,3].

Se estima que alrededor de 2,5 billones de personas están en riesgo de infección por dengue, y anualmente se diagnostican 50 millones de casos nuevos en el mundo. De todos estos casos, alrededor de 100 millones son casos febriles y al menos 500.000 son casos de fiebre hemorrágica. Se producen unas 18.000 muertes al año (Figura 1).



Figura 1. Las áreas en riesgo se encuentran en verde. En rojo se representan las isotermas de Enero y Julio (2017) que indican los límites potenciales geográficos de la supervivencia frente a *Aedes aegypti* en los hemisferios Norte y Sur (extraído de Kadir et al., 2013).

Para comprender el desarrollo de *Aedes aegypti* y su entrada al ser humano, es necesario conocer el ciclo de vida del mosquito desde la picadura (método de transmisión de la enfermedad, hasta su entrada al ser humano).

Para el inicio del ciclo es necesaria la reproducción de la especie generadora de la enfermedad. Comienza con el desarrollo del huevo que dura unos 2-3 días, se adapta de manera correcta al medio ambiente urbano y siempre se reproduce en lugares estancados (generalmente lugares de almacenamiento de aguas). La transmisión de la enfermedad es de humanos a humanos, y también se produce transmisión vertical, de los mosquitos a los huevos [3].

Una vez producida la especie generadora de la enfermedad *Aedes aegypti*, comienza la propagación de la misma. Tras una picadura de dicho mosquito a una persona infectada por dengue (DENV), este mosquito se infecta por DENV, por ello, al infectar a otro humano sano mediante picadura (puerta de entrada del mosquito es la piel), éste es infectado y así sucesivamente se va propagando la infección (Figura 2) [3].

Consecuentemente, el virus se replica en los nódulos linfáticos y a través de la linfa y la sangre alcanza diversos tejidos donde se produce la sintomatología de la enfermedad [3].

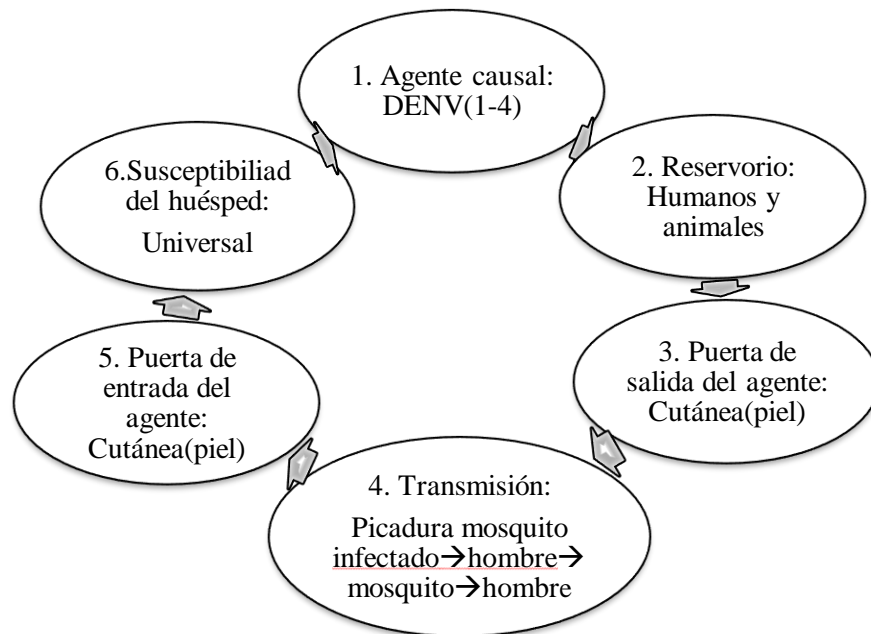


Figura 2. Ciclo de transmisión de *Aedes aegypti*. (Modificada de Uriarte, 2015).

En un comienzo, la infección se produce por el serotipo DENV-1 generándose así anticuerpos específicos frente a dicho serotipo. Después de esta primera infección los anticuerpos son neutralizados por el sistema inmunitario, de manera que una vez producido ese primer contacto, a continuación, se producen las infecciones secundarias por los otros tres serotipos [4]. Como consecuencia se pueden producir infecciones de carácter mucho más grave. Aunque el serotipo DENV-2 es el más letal en comparación con el resto, diversos estudios han demostrado que las infecciones causadas por DENV-1 o DENV-3 son mucho más serias [4].

Una vez producido el primer contacto con el mosquito a través de la picadura comienza la multiplicación del virus en el organismo. El virión es una partícula pequeña con una envoltura lipoproteica, y una nucleocápsida icosaédrica, la cual contiene una hebra de RNA genómica.

Al producirse la unión del virus a la superficie de la célula hospedadora, se produce, por endocitosis mediada por receptor, la infección de las células, formando así un endosoma con la propia membrana de la célula. En el endosoma, el virus penetra en el interior de la célula hasta que éste adquiere carga negativa lo que permite fusionarse con la membrana endosomal para liberar el material genético. En este punto, el virus en el fluido celular comienza a reproducirse. Cuando se reproduce, el virus empieza a colonizar el organismo y se manifiestan la sintomatología propia de la enfermedad [3,5].

El dengue es una enfermedad febril que afecta a recién nacidos, niños, y adultos. Los cuatro serotipos (DENV1-4) pueden causar, desde una leve infección febril, un cuadro de fiebre autolimitado, hasta una severa fiebre hemorrágica e incluso un síndrome de shock por dengue [2,3,6].

Los primeros síntomas que la persona presenta son fiebre, dolor retroorbital, dolor de cabeza, eritemas, náuseas, dolor muscular y de las articulaciones y huesos (conocida por ello como *fiebre quebrantahuesos*), y después en los últimos 7 días se empiezan a producir cuadros febriles entre 39/40°C. Es en este periodo (entre 3-14 días) donde el virus podría alcanzar el torrente sanguíneo periférico y si esto no se trata, se pueden dañar las células sanguíneas y los nódulos linfáticos ocasionando un cuadro de fiebre hemorrágica con síntomas como sangrado de nariz, de encías e incluso en la propia piel. Además existe dificultad para respirar y puede producir un síndrome de shock que puede desencadenar la muerte si no existe tratamiento [2, 3, 6].

Esta enfermedad cuyos síntomas son tan específicos y para los cuales no existe a día de hoy un tratamiento eficaz, presenta un tratamiento de soporte del paciente que permite mantener las constantes vitales y la estabilidad de la enfermedad. El tratamiento del dengue es en función del estadio de la enfermedad y sus síntomas.

En el primer nivel de atención, el paciente tolera gran cantidad de líquido por vía oral, presenta adecuada diuresis y no presenta signos de alarma (durante la disminución de la fiebre) [7,8].

En este nivel el paciente es valorado cada 48 horas hasta encontrarse fuera del período crítico. Se recomienda, reposo en cama, ingestión de líquidos como leches, sopas, o jugos de frutas, exceptuando cítricos.

Además, se debe enfatizar sobre los signos como dolor abdominal intenso, vómitos, somnolencia e irritabilidad y sangrado de mucosas [7,8].

Para aliviar estos síntomas y especialmente controlar la fiebre, se emplea acetaminofén (4g/24h en adultos y 10 a 15 mg/kg en niños).

En el segundo nivel de atención se incluyen pacientes con signos de alarma, enfermedades crónicas, niños menores de 5 años, mujeres embarazadas y pacientes de edad superior a 65 años [7, 8].

En estos casos la reposición de líquidos se realiza por vía intravenosa, utilizando soluciones cristaloides, como lactato de Ringer (dosis de 10 ml/kg/h mantenida o disminuirla según la respuesta del paciente). Es necesario vigilar constantemente el estado hemodinámico, debido a que el dengue es una enfermedad dinámica (tomando una muestra de sangre tanto antes como después de la reposición) [7,8].

En caso de que no existan signos de alarma, se inicia la reposición de líquidos vía oral, con reposo absoluto y se vigila la posible aparición de dichos signos. Si el paciente no puede ingerir líquidos, se inicia la reposición de líquidos por vía intravenosa, utilizando solución salina o lactato de Ringer con dextrosa o sin ella, a una dosis de mantenimiento [7,8].

Es obligatorio vigilar la estabilidad del hematocrito para continuar o detener la reposición de líquidos. Si el hematocrito desciende se podría sospechar de una hemorragia (casi siempre digestiva) y sería necesaria una transfusión de glóbulos rojos. Si no se estabiliza se sugiere soporte inotrópico por posible miocarditis. Si el paciente evoluciona adecuadamente se continúa con la administración de líquidos [7,8].

Se debe conocer que los AINES se encuentran completamente contraindicados en los pacientes con dengue así como cualquier medicamento que se administre vía intramuscular [7, 8].

Investigaciones actuales se centran en el desarrollo de una vacuna tetravalente. Una vacuna monovalente, proporciona inmunización parcial, de manera que ante una infección con cualquiera de los otros tres serotipos, existiría un riesgo mayor de sufrir la enfermedad de manera más grave, [4, 9, 10].

Existen diversos fármacos empleados para tratar el dengue, pero cuya eficacia y seguridad, no ha sido demostrada para esta patología. Estos fármacos son inhibidores de la actividad de DENV como inhibidores de la fusión viral (clorhidrato de amantadina, rimantadina, clorpromazina, péptidos sintéticos, derivados de tetraciclina), sustancias polianiónicas (heparina, suramina, oligosacárido sulfatado, galactanos, galactomananos sulfatados) y lectinas (concanavalina A y DC-SIGN) [11].

Además, de estos fármacos los productos naturales son una fuente inagotable de principios activos, algunos de los cuáles se usan de forma tradicional para la prevención y tratamiento del dengue.

2. OBJETIVOS

El objetivo es realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre potenciales tratamientos basados en plantas medicinales para la enfermedad del dengue.

3. METODOLOGÍA

La revisión bibliográfica se ha realizado a través de la búsqueda y selección de publicaciones en las bases de datos: Pubmed; Up to Date, ScienceDirect, Medline y Bio-Med Central, usando los descriptores en inglés “dengue”, “medicinal plants”, “natural products”, “fever”, “therapy”, “epidemiology”, “treatment” y “clinical trials”. Se han seleccionado artículos publicados en los últimos 20 años, en español e inglés, que hacen referencia al dengue y al empleo de las plantas medicinales como tratamiento para la enfermedad.

4. DISCUSIÓN Y RESULTADOS

En el estudio etnobotánico se han recogido un total de 34 especies de plantas medicinales frente al dengue, pertenecientes a 25 familias diferentes.

La familia Fabaceae contiene el mayor número de especies que se usan tradicionalmente para el tratamiento del dengue (5 especies), seguida de las familias Acanthaceae, Amaranthaceae, Euphorbiaceae, Phylloporaceae y Verbenaceae (2 especies cada una) (Figura 3).

FAMILIAS

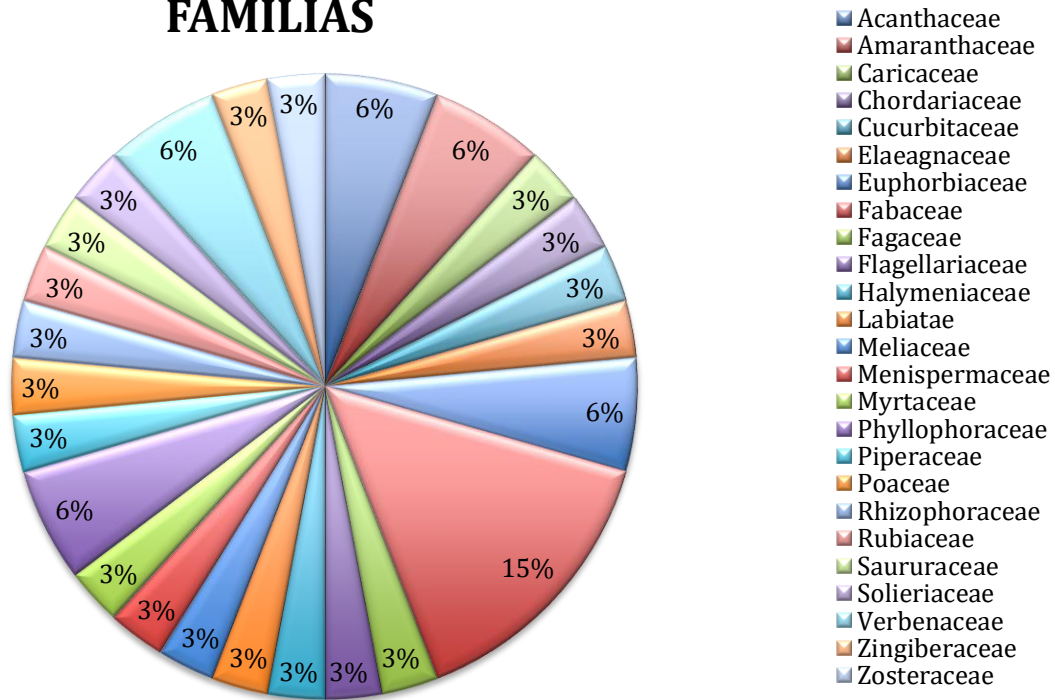


Figura 3: Familias a las que pertenecen las diferentes plantas medicinales.

La parte de la planta más utilizada para tratar el dengue es la planta entera (en 15 especies de las 34 estudiadas), seguida de las hojas (8 especies), sumidad florida y semillas (3 especies), y por último, corteza, fruto y rizoma (1 especie). En algunas de las especies de plantas descritas se utiliza más de un tipo de parte de la planta (Figura 4).

DROGA

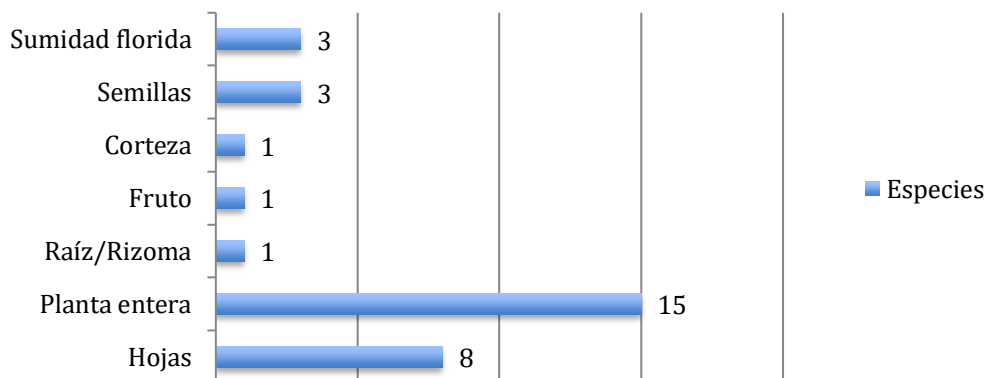


Figura 4. Partes medicinales más utilizadas de las diferentes especies

Asia, África y América son los continentes con mayor tradición en el uso de plantas medicinales para tratar el dengue, y en especial destaca la India como uno de los países con mayor número de especies medicinales para prevenir y tratar esta enfermedad vírica.

En la **Tabla 1** se muestran todas las plantas medicinales de uso tradicional con actividad antiviral que se emplean en el tratamiento del dengue.

Para validar el uso tradicional de las plantas mencionadas para el tratamiento del dengue se han llevado a cabo diferentes estudios *in vitro*, *in vivo*, y un ensayo clínico.

Los extractos metanólicos y acuosos de las hojas y semillas, los aceites esenciales y los principios activos polisacáridos, flavonoides y carragenanos son los compuestos más estudiados para evaluar su actividad farmacológica frente al dengue. También destaca la identificación de principios activos propios de una especie y que han demostrado actividad frente al dengue. Este es el caso de la panduratina y la 4-hidroxi-panduratina aisladas de *Boesenbergia rotunda*, el fucoidán aislado de la especie *Cladosiphon okamuranus* y ácido zostérico aislado de la especie *Zostera marina* que presentan actividad inhibitoria frente a DENV-2. Además, se ha visto que los principios activos glabarnina y 7-O-metil-glabarnina, aislados de la especie *Tephrosia madrensis*, inhiben la replicación del virus y por último hidgartol y metil hidgartol, aislados de la especie *Tephrosia crassifolia*, ambos con baja actividad antiviral.

En los ensayos *in vitro*, la técnica más habitual para evaluar la eficacia de estas plantas medicinales como agentes frente al dengue es el método de MTT. Se trata de un método colorimétrico cuantitativo para determinar la supervivencia y capacidad de proliferación de células. Se basa en la reducción de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5-difeniltetrazolio bromuro (MTT), colorante soluble en agua y amarillo pálido, el cual es reducido por el proceso de respiración celular donde intervienen las deshidrogenasas mitocondriales y los electrones (componentes de la cadena respiratoria) a formazán formando cristales azul violeta pero insolubles en agua.

Tabla 1. Plantas medicinales con actividad antiviral

ESPECIE	FAMILIA	DROGA	PREPARACIÓN	PAÍS	REFERENCIA
<i>Andrographis paniculata</i> (Burm.f) Wall.Ex.Nees	Acanthaceae	Hojas	Decocción de las partes aéreas.	India y Malasia	[2,3,12]
<i>Alternanthera philoxeroides</i> (Griseb)	Amaranthaceae	Planta entera	Decocción con sal. Reducción a polvo(ramas y hojas). Se puede tomar en sopa, salsa o como condimento, incluso en forma cruda.	América del Sur y Australia	[2,3]
<i>Achyranthes aspera</i> L.	Amaranthaceae	Planta entera	Cocción de la hoja que se consume como hierba aromática y las semillas se cocinan y se consumen.	Bihar(India)	[2,3,13]
<i>Azadirachta indica</i> A.Juss	Meliaceae	Hojas	Mezclada con urea se usa como fertilizante	India y Pakistán	[3,14,15]
<i>Adhatoda vasica</i> (Vasa, Vasaka)	Acanthaceae	Extracto de las hojas	Decocción de las hojas	Asia	[3,16,17]
<i>Boesenbergia rotunda</i> (L.)Mansf.	Zingiberaceae	Rizoma	Especia potenciador del sabor	China y Sudeste asiático	[3,18]
<i>Carica papaya</i> L.	Caricaceae	Hojas	Jugo de las hojas con agua	América central y México	[2,3,19,20]
<i>Cladogynos orientalis</i> Zipp,Ex Span	Euphorbiaceae	Planta entera	Decocción de la planta	Sudeste de Asia, Tailandia y Malasia	[2,3,21]
<i>Cladosiphon okamuranus</i> Tokida.	Chordariaceae	Planta entera	Cocinado del alga	Japón	[3,22]
<i>Cryptonemia crenulata</i> (J.Agardh)	Halymeniaceae	Planta entera	Cocinado del alga	Asia, América y África	[2,3,23]
<i>Cymbopogon citratus</i> (DC.)Stapf	Poaceae	Planta entera	Hojas para hacer infusiones o bien el aceite esencial	Sudeste de Asia	[3,24]
<i>Cissampelos pareira</i> L.	Menispermaceae	Planta entera	Decocción hojas y tallos, así como de las raíces. También se usa la tintura	India	[3,25]
<i>Euphorbia hirta</i> L.	Euphorbiaceae	Hojas	Decocción de las hojas	Malasia, Filipinas, Vietnam. Indonesia	[2,3,26]

Tabla 1. Plantas medicinales con actividad antiviral (continuación)

ESPECIE	FAMILIA	DROGA	PREPARACIÓN	PAÍS	REFERENCIA
<i>Flagellaria indica</i> L.	Flagellariaceae	Planta entera	Las hojas pueden ser cocinadas y se comen como verdura. Los frutos también se consumen y con las semillas y las hojas se puede consumir en forma de té.	India, Polinesia y Australia	[3,27]
<i>Gymnogongrus griffithsiae</i> (Turner)	Phylloporaceae	Planta entera	Cocinado del alga	Europa, América(Norte y Sur), África, Asia, Australia y Nueva Zelanda.	[2,3,23]
<i>Gymnogongrus torulosus</i> (Hooker fil. & Harvey)	Phylloporaceae	Planta entera	Cocinado del alga	Australia y Nueva Zelanda	[2,3,28]
<i>Hippophae rhamnoides</i> (L.)A.Nelson	Elaeagnaceae	Hojas	Consumo del jugo del fruto (bayas)	Europa y Asia	[2,3,29]
<i>Houttuynia cordata</i> Thunb.	Saururaceae	Planta entera, parte aérea y hojas	Con las hojas y las raíces se consume de forma cruda en ensaladas.	Tailandia, Japón, Korea y China.	[3,30]
<i>Leucaena leucocephala</i> (Lam.) de Wit	Fabaceae	Semillas	Semillas crudas como condimento o cocidas	México, Malasia, Centro América.	[3,31,32]
<i>Lippia alba</i> (Mill) N.E. Brown	Verbenaceae	Planta entera	Consumo de los aceites esenciales	América	[3,33]
<i>Lippia citriodora</i> (L'Hér.) Kuntze	Verbenaceae	Planta entera	Consumo de los aceites esenciales	América	[3,33]
<i>Meristiella gelidium</i> (J.Agardh)D.P.Chene y & P.W.Gabrielson	Solieriaceae	Planta entera	Consumo crudo	América Norte y Sur.	[2,3,34]
<i>Mimosa scabrella</i> Benth	Fabaceae	Semillas	Consumo de los extractos en forma de té	Brasil	[2,3,35]
<i>Momordica charanthia</i> L.	Cucurbitaceae	Fruto	Jugo del fruto	Asia, África y Caribe	[2,3,36]

Tabla 1. *Plantas medicinales con actividad antiviral (continuación)*

ESPECIE	FAMILIA	DROGA	PREPARACIÓN	PAÍS	REFERENCIA
<i>Ocimum sanctum</i> <i>Linn</i>	Labiatae	Hojas	Cocción de las hojas y se consume como té	Asia y América	[2,3]
<i>Piper retrofractum</i> <i>Vahl</i>	Piperaceae	Planta entera	Masticado de las raíces o decocción de las mismas	Indonesia y Tailandia	[2,3]
<i>Psidium guajava</i> <i>L.</i>	Myrtaceae	Hojas	Decocción de las hojas. Fruto y jugo de fruto(en investigación el último)	América	[2,3,37]
<i>Quercus lusitánica</i> <i>Lam</i>	Fagaceae	Semillas	Consumo del fruto	Marruecos, Portugal y España	[2,3,38]
<i>Rhizophora apiculata</i> <i>Blume</i>	Rhizoporaceae	Planta entera	Consumo en forma de especia	Asia	[2,3,21]
<i>Tephrosia madrensis</i> <i>Seem</i>	Fabaceae	Sumidad florida	Baños de cocción de las hojas	Asia y África	[3,39]
<i>Tephrosia viridiflora</i> <i>O.Téllez</i>	Fabaceae	Sumidad florida	Baños de cocción de las hojas	Asia y África	[3,39]
<i>Tephrosia crassifolia</i> <i>Benth</i>	Fabaceae	Sumidad florida	Baños de cocción de las hojas	Asia y África	[3,39]
<i>Uncaria tomentosa</i> <i>(Willd.Ex.Schult.)DC</i>	Rubiaceae	Corteza	Cocción de la corteza(infusión) Maceración de la corteza. Obtención de vinos por maceración de la corteza.	América (Centro y Sur)	[3,40]
<i>Zostera marina</i> <i>L.</i>	Zosteraceae	Planta entera	Cocinado del alga	América,Eurasia	[3,41]

En relación a los ensayos *in vivo*, se han llevado a cabo en ratas y en la propia larva del mosquito que transmite la enfermedad. Particularmente, las especies medicinales investigadas han sido *Carica papaya*, *Leucaena leucocephala*, *Azadirachta indica*, *Cisampelos pareira*. Las plantas medicinales *Carica papaya* y *Cisampelos pareira* han demostrado una disminución de las citoquinas responsables de la sintomatología del dengue y, *Leucaena leucocephala* provoca un impedimento de desarrollo larvario. Sin embargo, *Azadirachta indica* no presenta actividad antiviral ya que se ha visto que la rata sigue desarrollando los síntomas tras la inoculación de los extractos a nivel intracerebral.

El único ensayo clínico realizado hasta el momento es con la especie *Carica papaya*. Este estudio, realizado en cinco pacientes con dengue a los que se les administró jugo del fruto de la papaya, demostró un aumento del número de plaquetas a las 24 h, y en consecuencia una reversión y mejora de los síntomas característicos de la enfermedad.

En la **Tabla 2** se resumen los estudios *in vitro*, *in vivo* y de ensayos clínicos realizados para validar la actividad de las plantas medicinales frente al dengue.

Tabla 2. Ensayos que demuestran la actividad antiviral de las plantas medicinales

PLANTA	ENSAYOS	MÉTODO	RESULTADOS	REFERENCIA
<i>Andrographis paniculata</i> (Burm.f) Wall.Ex.Nees	<i>In vitro</i>	HPLC Cromatografía de gases- espectrometría de masas	Extractos metanólicos→efecto antiviral→frente DENV-1(células Vero6)	[2,3,12]
<i>Alternanthera philoxeroides</i> (Griseb) <i>Azadirachta indica</i> L.	<i>In vitro</i>	MTT	Extractos cumarínicos y un extracto de éter petróleo→efecto inhibitorio frente al dengue	[2,3]
	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	La reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) Ensayo con ratas	Extractos acuosos de las hojas→ actividad antiviral→DENV-2 → ↓ del virus Inoculación de virus y extractos acuoso de manera intracerebral → desarrollo de los síntomas del dengue	[2,3,13]
<i>Achyranthes aspera</i> A.Juss	<i>In vitro</i>	Amplificación aleatoria de ADN polimórfico(RAPD-PCR)	Extractos de la planta → alteraciones genotóxicas en el DNA de las larvas→ muerte.	[3,14,15]
<i>Adhatoda vasica</i> (<i>Vasa, Vasaka</i>)	<i>In vitro</i>	MTT	Extractos metanólicos de las hojas→↓la mortalidad	[3,16,17]
<i>Boesenbergia rotunda</i> (L.) Mansf	<i>In vitro</i>	Espectroscopia de resonancia magnética nuclear y cromatografía de gases- espectrometría de masas	4-hidroxi panduratina A y panduratina A→ actividad inhibitoria competitiva→DENV-2	[3,18]
<i>Carica papaya</i> L.	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i> Ensayo clínico	Cromatografía de gases- espectrometría de masas. Test en la sangre. Pacientes	Extractos de las hojas en jugo→↑ el número de plaquetas, de glóbulos blancos y neutrófilos→↓ los sangrados → ↓ la progresión de la enfermedad febril hemorrágica. Ensayo→ bebiendo jugo de papaya→↑ de plaquetas	[2,3,19,20]
<i>Cladogynos orientalis</i> Zipp.Ex.Span <i>Cladosiphon okamuranus</i> Tokida	<i>In vitro</i>	MTT	Extractos→ actividad inhibitoria frente a DENV-2	[2,3,21]
	<i>In vitro</i>	Ensayo de formación de foco(FFA)	Fucoidan→capacidad inhibitoria frente al DENV-2(células BHK-21)	[3,22]
<i>Cryptonemia crenulata</i> (J.Agardh)	<i>In vitro</i>	Ensayos de reducción del rendimiento del virus y ensayo de reducción de placa,MTT.	Polisacáridos sulfatados→ acción inhibitoria →tres serotipos DENV. Presentan inhibición selectiva frente a DENV-2, un efecto fuerte sobre DENV-3, más bajo sobre DENV-4 y son totalmente inactivas frente a DENV-1.	[2,3,23]

Tabla 2. Ensayos que demuestran la actividad antiviral de las plantas medicinales (continuación)

PLANTA	ENSAYOS	MÉTODO	RESULTADOS	REFERENCIA
<i>Cymbopogon citratus</i> (DC.)Stapf	<i>In vitro</i>	MTT	Extractos metanólicos → inhiben → DENV-1.	[3,24]
<i>Cissampelos pareira</i> [L.] L.	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	Ensayos de reducción del rendimiento del virus, ensayo de viabilidad de la actividad de glóbulos rojos, PRNT, ensayo de citotoxicidad. Ratas Wistar	Los extractos(Cipa) → efectivos frente a los cuatro serotipos. En las ratas → extractos etanólicos → ↓ una citoquina implicada en el dengue, TNF-α → efectos antipiréticos	[3,25]
<i>Euphorbia hirta</i> L.	No	No	Se supone que la fiebre hemorrágica con el empleo de esta planta es curada en tan solo 24 horas, las propiedades y la actividad de la misma están en investigación.	[2,3,26]
<i>Flagellaria indica</i> L.	<i>In vitro</i>	MTT	Extractos etanolicos → actividad inhibitoria → DENV-2	[3,27]
<i>Gymnogongrus griffithsiae</i> (Turner)	<i>In vitro</i>	MTT, PRNT y ensayos de reducción del rendimiento del virus.	Polisacáridos sulfatados → actividad inhibitoria frente a DENV-2 y ligera actividad frente a DENV-3 y 4 pero totalmente inactivo frente a DENV-1.	[2,3,23]
<i>Gymnogongrus torulosus</i> (Hooker fil. & Harvey)	<i>In vitro</i>	Ensayo de reducción del rendimiento del virus	Los galactanos → actividad inhibitoria en células Vero → DENV-2.	[2,3,28]
<i>Hippophae rhamnoides</i> (L.) A. Nelson	<i>In vitro</i>	HPLC, PRNT	Extracto de hoja (Espino cerval o Espino Amarillo) → actividad antiviral en macrófagos humanos derivados de sangre infectada con DENV-2 → ↓ TNF- α e IFN- γ	[2,3,29]
<i>Houttuynia cordata</i> Thunb.	<i>In vitro</i>	HPLC	Extracto acuoso → actividad antiviral → DENV-2 → inhibe la actividad viral después de la adsorción → protegiendo a las células	[3,30]
<i>Leucaena leucocephala</i> (Lam) de Wit	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	Ensayo de cultivo celular C6/36. Larvas de <i>Aedes aegypti</i>	Galactomananos extraídos de las semillas(inhibidores de tripsina), → actividad antiviral frente a DENV-1. Larvas → Impedimento de desarrollo larvario	[3,31,32]
<i>Lippia alba</i> (Mill) N.E. Brown	<i>In vitro</i>	MTT	Acetites esenciales → efecto inhibitorio sobre los serotipos DENV1,2,3 → efecto bajo en DENV-4.	[3,33]
<i>Lippi citriodora</i> (L'Hér.) Kuntze	<i>In vitro</i>	MTT	Acetites esenciales → efecto inhibitorio sobre los serotipos DENV1,2,3 → efecto bajo en DENV-4.	[3,33]

Tabla 2. Ensayos que demuestran la actividad antiviral de las plantas medicinales (continuación)

PLANTA	ENSAYOS	MÉTODO	RESULTADOS	REFERENCIA
<i>Meristiella gelidium</i> (J.Agardh)D.P.Cheney & P.W.Gabrielson	<i>In vitro</i>	HPSEC-MALLS(cromatografía de alta resolución y detección por láser)	Los carragenanos → actividad inhibitoria frente a DENV-2.	[2,3,34]
<i>Mimosa scabrella</i> Benth	<i>In vitro</i>	Ensayo de cultivo celular C6/36. MTT	Extractos de las semillas galactomananos → actividad frente a Flavivirus, frente a la fiebre amarilla y DENV-1.	[2,3,35]
<i>Momordica charanthia</i> L.	<i>In vitro</i>	MTT	Extractos metanólicos → actividad inhibitoria frente a DENV-1.	[2,3,36]
<i>Ocimum sanctum</i> Linn	<i>In vitro</i>	MTT	Extractos metanólicos → actividad inhibitoria → DENV-1.	[2,3]
<i>Piper retrofractum</i> Vahl	<i>In vitro</i>	MTT	Extracto etanólico → actividad inhibitoria → DENV-2. Extracto acuoso → actividad inhibitoria frente a la fase larvaria del mosquito.	[2,3]
<i>Psidium guajava</i> L.	<i>In vitro</i>	PCR	Extractos de las hojas → ↓ la expresión de la trombopoyetina → evita el sangrado en la fiebre hemorrágica y mejoran el declinamiento de los niveles de plaquetas.	[2,3,37]
<i>Quercus lusitánica</i> Lam	<i>In vitro</i>	Ensayo de cultivo celular C6/36.	Extracto metanólico → ↓ la expresión de una proteína de la replicación de DENV-2.	[2,3,38]
<i>Rhizophora apiculata</i> Blume	<i>In vitro</i>	MTT	Extracto etanólico → actividad inhibitoria → DENV-2.	[2,3,21]
<i>Tephrosia madrensis</i> Seem	<i>In vitro</i>	Ensayo de reducción de placa	Glabarnina y 7-O-metil-glabarnina → inhiben → replicación del virus en las células LLC-MK2	[3,39]
<i>Tephrosia crassifolia</i> O.Téllez	<i>In vitro</i>	Ensayo de reducción de placa	Metil hidgartol A → baja actividad inhibitoria. Hidgartol A no tiene efecto sobre el crecimiento viral.	[3,39]
<i>Tephrosia viridiflora</i> Benth	<i>In vitro</i>	Ensayo de reducción de placa	El flavonoide elongatina no presenta actividad frente al crecimiento viral.	[3,39]
<i>Urticaria tomentosa</i> (Willd.Ex.Schult.)DC	<i>In vitro</i>	Citometría de flujo en células C6/36	Monocitos infectados por DENV-2 → incubados con un extracto hidroetanólico y una fracción de la planta enriquecida con alcaloides → ↓ DENV-Ag+ en los monocitos tratados. Fracción enriquecida induce la inmunomodulación → ↓ TNFα	[3,40]
<i>Zostera marina</i> L.	<i>In vitro</i>	Ensayo de formación de foco (FFA) Ensayo de unión al virus RT-PCR	Ácido zostérico muestra en la línea celular LLCMK-2 → actividad inhibitoria frente a DENV-2. CF238 → actividad inhibitoria frente a todos los serotipos, impidiendo la entrada del virus a la célula.	[3,41]

5. CONCLUSIONES

- Las plantas medicinales constituyen una prometedora opción terapéutica para tratar el dengue.
- Se han identificado un total de 34 especies que se usan tradicionalmente en Asia, África y América.
- La familia Fabaceae contiene el mayor número de especies con usos en la medicina tradicional para tratar el dengue.
- Las partes más empleadas son la planta entera seguida de las hojas.
- La mayor parte de los estudios realizados para validar la actividad antidengue de estas plantas son estudios *in vitro*, y predominantemente se emplea la técnica del MTT.
- Los ensayos *in vivo* son limitados. Se ha mostrado actividad antidengue para las especies *Carica papaya*, *Leucaena leucocephala* y *Cisampelos pareira*.
- Actualmente solo hay un ensayo clínico realizado con el jugo del fruto de *Carica papaya* que aumentó en 5 pacientes el número de plaquetas en 24 horas, produciendo la reversión de los síntomas característicos de la enfermedad.
- Sería de interés realizar más estudios *in vivo* y ensayos clínicos que confirmen la actividad antidengue de estas especies así como identificar los principios activos responsables de la actividad.

6.BIBLIOGRAFÍA

1. Carreño Hidalgo, Pablo Cesar, et al. La etnobotánica y su importancia como herramienta para la articulación entre conocimientos ancestrales y científicos. 2016.
2. Singh, Pawan Kumar; Rawat, Pooja. Evolving herbal formulations in management of dengue fever. *Journal of Ayurveda and integrative medicine*, 2017, vol. 8, no 3, p. 207-210.
3. Kadir, Siti Latifah Abd; Yaakob, Harisun; Zulkifli, Razauden Mohamed. Potential anti-dengue medicinal plants: a review. *Journal of natural medicines*, 2013, vol. 67, no 4, p. 677-689.
4. Frederico, Éric Heleno Freira Ferreira, et al. Anti-viral effects of medicinal plants in the management of dengue: a systematic review. *African Journal of Traditional, Complementary, and Alternative Medicines*, 2017, vol. 14, no 4 Suppl, p. 33.
5. Velandia, Myriam L.; Castellanos, Jaime E. Dengue virus: structure and viral cycle. *Infectio*, 2011, vol. 15, no 1, p. 33-43
6. Zandi, Keivan, et al. Novel antiviral activity of baicalein against dengue virus. *BMC complementary and alternative medicine*, 2012, vol. 12, no 1, p. 214. doi:10.1186/1472-6882-12-214^[1]_{SEP}
7. Malagon, Jeadran N.; Padilla, Julio C.; Alvarez, Diana P. Rojas. Guía de Atención Clínica Integral del paciente con Dengue. *Infectio*, 2012, vol. 15, no 4.
8. Iramain, Ricardo, et al. Tratamiento del Shock por Dengue en la Unidad de Emergencias Pediátricas. *Pediatría (Asunción)*, 2013, vol. 40, no 1, p. 11-18.
9. Tang, Leon IC, et al. Screening of anti-dengue activity in methanolic extracts of medicinal plants. *BMC complementary and alternative medicine*, 2012, vol. 12, no 1, p. 3.
10. World Health Organization, et al. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: new edition. 2009.
11. Talarico, Laura Beatriz. La entrada del virus dengue a la célula como un potencial blanco antiviral: estudio de polisacáridos sulfatados como antivirales. *Química Viva*, 2008, vol. 7, no 2.
12. Edwin, Edward-Sam, et al. Anti-dengue efficacy of bioactive andrographolide from *Andrographis paniculata* (Lamiales: Acanthaceae) against the primary dengue vector *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *Acta tropica*, 2016, vol. 163, p. 167-178.
13. Parida, M. M., et al. Inhibitory potential of neem (*Azadirachta indica* Juss) leaves on dengue virus type-2 replication. *Journal of ethnopharmacology*, 2002, vol. 79, no 2, p. 273-278.
14. Sharma, Aarti; Kumar, Sarita; Tripathi, Pushplata. Assessment of *Achyranthes aspera* induced toxicity and molecular analysis of RAPD-PCR profiles of larval genomic DNA of *Aedes aegypti* L.(Diptera: Culicidae). *Journal of Parasitic Diseases*, 2017, vol. 41, no 4, p. 1066-1073.
15. Husain, Nisreen; Kumar, Anil. Phytoremediation Of Oxidative Stress By Root Extract Of *Achyranthes Aspera* In Lymphocytes Of *Oryctolagus Cuniculus* L. *Indian Journal of Life Sciences*, 2015, vol. 5, no 1, p. 24.
16. Claeson, Ubonwan Pongprayoon, et al. *Adhatoda vasica*: a critical review of ethnopharmacological and toxicological data. *Journal of Ethnopharmacology*, 2000, vol. 72, no 1-2, p. 1-20.
17. Thanigaivel, Annamalai, et al. Larvicidal efficacy of *Adhatoda vasica* (L.) Nees against the bancroftian filariasis vector *Culex quinquefasciatus* Say and dengue vector *Aedes aegypti* L. in in vitro condition. *Parasitology research*, 2012, vol. 110, no 5, p. 1993-1999.
18. Ongwisepaiboon, Oranun; Jiraungkoorskul, Wannee. Fingerroot, *Boesenbergia rotunda* and its aphrodisiac activity. *Pharmacognosy reviews*, 2017, vol. 11, no 21, p. 27
19. Ahmad, Nisar, et al. Dengue fever treatment with *Carica papaya* leaves extracts. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, 2011, vol. 1, no 4, p. 330-333.
20. Kala, Chandra Prakash. Leaf juice of *Carica papaya* L. A remedy of dengue fever. *Med Aromat Plants*, 2012, vol. 1, p. 109.
21. Klawikkan, N., et al. Effect of Thai medicinal plant extracts against Dengue virus in vitro. 2010.
22. Hidari, Kazuya IPJ, et al. Structure and anti-dengue virus activity of sulfated polysaccharide from a marine alga. *Biochemical and biophysical research communications*, 2008, vol. 376, no 1, p. 91-95.
23. Talarico, L. B., et al. The antiviral activity of sulfated polysaccharides against dengue virus is dependent on virus serotype and host cell. *Antiviral research*, 2005, vol. 66, no 2-3, p. 103-110.

24. Murugan, Kadarkarai, et al. Cymbopogon citratus-synthesized gold nanoparticles boost the predation efficiency of copepod *Mesocyclops aspericornis* against malaria and dengue mosquitoes. *Experimental parasitology*, 2015, vol. 153, p. 129-138.
25. Sood, Ruchi, et al. *Cissampelos pareira* Linn: Natural source of potent antiviral activity against all four dengue virus serotypes. *PLoS neglected tropical diseases*, 2015, vol. 9, no 12, p. e0004255.
26. De Guzman, Gerard Quinto, et al. Ethnopharmacological studies on the uses of *Euphorbia hirta* in the treatment of dengue in selected indigenous communities in Pangasinan (Philippines). *Journal of intercultural ethnopharmacology*, 2016, vol. 5, no 3, p. 239.
27. Kumar Sarangi, Manoj; Padhi, Sasmita. Dengue and Its Phytotherapy: A Review. *International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research*, 2017, vol. 4, no 1, p. 37-46.
28. Pujol, C. A., et al. Novel DL-galactan hybrids from the red seaweed *Gymnogongrus torulosus* are potent inhibitors of herpes simplex virus and dengue virus. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 2002, vol. 13, no 2, p. 83-89.
29. Jain, Monika, et al. Effect of *Hippophae rhamnoides* leaf extract against Dengue virus infection in human blood-derived macrophages. *Phytomedicine*, 2008, vol. 15, no 10, p. 793-799.
30. Chiow, K. H., et al. Evaluation of antiviral activities of *Houttuynia cordata* Thunb. extract, quercetin, quercetrin and cinanserin on murine coronavirus and dengue virus infection. *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 2016, vol. 9, no 1, p. 1-7.
31. Lim, T. K. *Leucaena leucocephala*. En *Edible Medicinal And Non-Medicinal Plants*. Springer, Dordrecht, 2012. p. 754-762.
32. Almeida Filho, Luiz CP, et al. Trypsin inhibitor from *Leucaena leucocephala* seeds delays and disrupts the development of *Aedes aegypti*, a multiple-disease vector. *Pest management science*, 2017, vol. 73, no 1, p. 181-187.
33. Ocazonez, Raquel Elvira, et al. Virucidal activity of Colombian *Lippia* essential oils on dengue virus replication in vitro. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 2010, vol. 105, no 3, p. 304-309.
34. De Sf-Tischer, Paula Cristina, et al. Chemical structure and antiviral activity of carrageenans from *Meristiella gelidium* against herpes simplex and dengue virus. *Carbohydrate polymers*, 2006, vol. 63, no 4, p. 459-465.
35. Ono, Lucy, et al. In vitro and in vivo antiviral properties of sulfated galactomannans against yellow fever virus (BeH111 strain) and dengue 1 virus (Hawaii strain). *Antiviral Research*, 2003, vol. 60, no 3, p. 201-208.
36. Tang, Leon IC, et al. Screening of anti-dengue activity in methanolic extracts of medicinal plants. *BMC complementary and alternative medicine*, 2012, vol. 12, no 1, p. 3.
37. Berlian, Guntur; Tandrasasmita, Olivia Mayasari; Tjandrawinata, Raymond Rubianto. Trombinol, a bioactive fraction of *Psidium guajava*, stimulates thrombopoietin expression in HepG2 cells. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2017, vol. 7, no 5, p. 437-442.
38. Muliawan, Sylvia Y., et al. Inhibitory potential of *Quercus lusitanica* extract on dengue virus type 2 replication. 2006.
39. Sanchez, I., et al. Antiviral effect of flavonoids on the dengue virus. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 2000, vol. 14, no 2, p. 89-92.
40. Reis, Sonia Regina IN, et al. Immunomodulating and antiviral activities of *Uncaria tomentosa* on human monocytes infected with Dengue Virus-2. *International immunopharmacology*, 2008, vol. 8, no 3, p. 468-476.
41. Rees, Craig R., et al. In vitro inhibition of dengue virus entry by p-sulfoxy-cinnamic acid and structurally related combinatorial chemistries. *Antiviral research*, 2008, vol. 80, no 2, p. 135-142.