

***Psidium Cattleianum* como posible tratamiento del estrés oxidativo causado por infección de SARS-CoV-2.**

Psidium cattleianum as a possible treatment for oxidative stress caused by SARS-CoV-2 infection.

Diana Carolina Carbajal-Lázaro^{1,a}, Andrew Emilio Castillo-Pacheco^{1,a}, Maujuri Jhoyany Chigne-Abanto^{1,a}, Ángel Josué Delgado-Ramos^{1,a}, Leonardo Enrique Díaz-Layza^{1,a}, Claudia Paola Escudero-Gaytán^{1,a}, Jorge Ulises Paredes-Landauro^{1,a}, Karla Luz del Rocío Casós-Portocarrero^{1,b}.

¹ Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Trujillo. La Libertad, Perú.

^a Estudiante de Medicina.

^b Médico especialista en anestesiología, magister en investigación y docencia universitaria.



© 2022. Publicado por Facultad de Medicina, UNT. Este es un artículo de libre acceso. Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0.

Correspondencia: Claudia Paola Escudero Gaytán.

✉ cescudero@unitru.edu.pe

Recibido: 26/07/2022

Aceptado: 14/11/2022

Citar como: Carbajal-Lázaro DC, Castillo-Pacheco AE, Chigne-Abanto MJ, Delgado-Ramos AJ, Díaz-Layza LE, Escudero-Gaytán CP, Paredes-Landauro JU, Casós-Portocarrero KL. *Psidium Cattleianum* como posible tratamiento del estrés oxidativo causado por infección de SARS-CoV-2. *Rev méd Trujillo*.2022;17(4):144-149. doi: <https://doi.org/10.17268/rmt.2022.v17i4.4647>

RESUMEN

El virus SARS-CoV-2 presenta diversas proteínas en su estructura que facilitan la infección de la célula huésped, generando un aumento en la concentración de angiotensina II y activando múltiples vías de señalización que estimulan el complejo enzimático NADPH oxidasa y enzimas que participan en la respuesta inflamatoria. Como consecuencia, hay aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS) que dañan distintas proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. Ante ello, la *Psidium cattleianum* tiene la capacidad de capturar radicales libres o inhibir la formación de ROS por transferencia de átomos de hidrógeno y de electrones. Por tanto, se plantea el consumo de esta baya como alternativa de tratamiento antioxidante en respuesta al estrés oxidativo causado por la infección de SARS-COV-2.

Palabras Clave: *Psidium*, SARS-CoV-2, estrés oxidativo, actividad antioxidante (Fuente: DeCS BIREME).

SUMMARY

The SARS-CoV-2 virus presents a lot of proteins in its structure that facilitate host cell infection, generating an increase in the concentration of angiotensin II and activating multiple signaling pathways that stimulate the NADPH oxidase enzyme complex and enzymes that take part in the inflammatory answer. As a consequence, there is an increase in reactive oxygen species (ROS) that damage different proteins, lipids and nucleic acids. Given this, *Psidium cattleianum* can capture free radicals or inhibit the formation of ROS by transferring hydrogen atoms and electrons. For that, this research has the main objective to determine the influence of *Psidium cattleianum* as a possible treatment of oxidative stress caused by the SARS-COV-2 infection in order to consider the consumption of this berry as a possible alternative as an antioxidant treatment.

Key words: *Psidium*, SARS-CoV-2, oxidative stress, antioxidant effect (Source: MeSH).

INTRODUCCIÓN

El 11 de marzo del 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la enfermedad del COVID-19 como una pandemia [1]. Esta enfermedad, causada por el SARS-CoV-2, se caracteriza principalmente por tos seca, disnea, fatiga y, en casos graves, neumonía o insuficiencia respiratoria [2]. Asimismo, se demostró que el estado hiperinflamatorio generado por la COVID-19 incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), provocando un estado de estrés oxidativo [3].

Uno de los tratamientos contra el estrés oxidativo usado durante años es el consumo de alimentos con propiedades antioxidantes. Entre ellos el *Psidium cattleianum*, conocido como guayaba, es uno de los más estudiados; puesto que, según Villacorta-Lozano et al., estos frutos tienen alto contenido de sustancias con actividad antioxidante [4]. Asimismo, Volpato-Dacoreggio et al. aseveró que las hojas

de esta planta contienen compuestos fenólicos que actúan sobre las ROS [5].

Por tanto, debido a las propiedades antioxidante y antiinflamatoria del *Psidium cattleianum*, su consumo podría disminuir el estrés oxidativo generado por el SARS-CoV 2 al actuar sobre radicales libres y ROS [6]. Es por ello que el presente trabajo busca determinar la influencia del consumo de *Psidium cattleianum* como posible tratamiento del estrés oxidativo causado por SARS-Cov-2.

METODOLOGÍA

La información recolectada se obtuvo consultando las fuentes bibliográficas: Pubmed/MEDLINE, Google Scholar, Cochrane, SciELO, ScienceDirect y Latindex.

DESARROLLO DEL TEMA

COVID-19.

En diciembre de 2019, un nuevo coronavirus denominado "SARS-CoV-2", fue anunciado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como responsable del brote de COVID-19 [7].

Este virus está estrechamente relacionado con los coronavirus beta 7. Asimismo, su genoma es de un solo sentido positivo [(+) ssRNA] con una cola de poli(A) de 5'-cap. En los dos tercios de este extremo se encuentran los marcos de lectura abiertos (ORF) que codifican las poliproteínas 1a y 1ab (ORF 1a y ORFb). El clivaje proteolítico de estas poliproteínas origina las proteínas no estructurales (NSP) para los procesos de replicación y ensamblaje del virus. Por otro lado, en el extremo 3', se encuentran los ORFs que codifican a las proteínas estructurales y accesorias. Las principales proteínas estructurales incluyen a la espiga (S), envoltura (E), membrana/matriz (M) y nucleocápside (N) que se describen a continuación [8, 9, 10]:

- **Glucoproteína S:** La glucoproteína S es una proteína trimérica que media la fijación viral al receptor de la membrana celular, la fusión de la membrana y la entrada viral en la célula huésped.
- **Proteína E:** La proteína E transmembranal tiene un ectodominio N-terminal y un endodominio C-terminal. Asimismo, tiene actividad de canal iónico, la cual, si bien no es necesaria en la replicación viral, facilita el ensamblaje y la liberación del virus.
- **Proteína M:** Es la proteína estructural más abundante en el virión que consta de tres dominios transmembrana. Se cree que esta proteína le otorga la forma al virión.
- **Proteína N:** Es el componente proteico de la nucleocápside helicoidal que incluye el ARN del genoma. Está muy fosforilada y se une al genoma viral en una conformación de tipo perlas en una cuerda.

Así, la proteína S es la principal de este virus ya que se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en las células diana del huésped, el cual se expresa predominantemente en los neumocitos tipo II, pero también en las células epiteliales del tracto respiratorio superior y los enterocitos del intestino delgado [11].

Síntomas: Los síntomas de COVID-19 se observan aproximadamente 5 días después de la incubación, entre los más comunes tenemos fiebre, tos, fatiga y dificultad para respirar. Sin embargo, las características menos comunes incluyen dolor de cabeza, debilidad muscular, disnea, dolor de garganta y dolor pleurítico. Además, las características raras de COVID-19 son las náuseas, vómitos y opresión en el pecho [12].

En la fase inicial de la enfermedad, los pacientes pueden ser afebriles, presentando solamente con frialdades y síntomas respiratorios. Los síntomas en pacientes con neumonía leve son fiebre, tos, dolor de garganta, cansancio, dolor de cabeza o mialgia. Los pacientes con neumonía grave sufren de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) e hipoxemia refractaria. Además, el virus SARS-CoV2 puede causar infección pulmonar grave, insuficiencia respiratoria, junto con daño y disfunción de los órganos [13].

Epidemiología: Desde la confirmación de los primeros casos de COVID-19 en la ciudad de Wuhan, hasta el 24 de junio de 2021, la OMS ha reportado un total de 179.241.734 casos acumulados confirmados, incluidas 3.889.723 muertes, distribuidos en todo el mundo. Asimismo, la mayor cantidad

de casos y defunciones por COVID-19 se han notificado en las regiones de las Américas [14].

En Perú, el primer caso confirmado se reportó el 6 de marzo, a partir de lo cual se tomaron medidas como la instauración de un estado de emergencia sanitaria, inmovilización total obligatoria, promoción de medidas de higiene, cierre de fronteras y aeropuertos [15]. Desde entonces, se han registrado 2.033.606 casos confirmados afectando en mayor proporción a varones adultos entre 30-59 años, con una tasa de mortalidad de 585,1 por cada 100 mil habitantes. Además, las regiones con más de 5 000 muertes COVID-19 acumuladas se calculan que son Lima Metropolitana, Piura, La Libertad, Callao, Lambayeque, Arequipa, Ica, Junín y Ancash [16].

En el 2021, el 51,3% de los casos corresponden a personas de sexo masculino y el 48,7% al sexo femenino [16]. Asimismo, se pueden distinguir dos grupos de personas que tienen mayor riesgo de sufrir cuadros graves causados por la enfermedad: las personas mayores (más de 60 años) y aquellas personas que presenten patologías preexistentes (como enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedades crónicas respiratorias y el cáncer) [17].

La región La Libertad, a la fecha de redacción de esta investigación, presenta 82 224 casos confirmados de COVID-19, con una positividad de 17,0%; asimismo, los distritos más afectados son Trujillo, Víctor Larco Herrera, La Esperanza, Laredo, Huanchaco, Chepén, El Porvenir y Florencia De Mora. Además, se registraron 9 811 defunciones confirmadas a COVID-19, con una letalidad 11,9%. Ante ello, se han adoptado diferentes medidas preventivas para evitar el incremento de contagios en la población [16].

SARS-CoV-2 y desarrollo de estrés oxidativo: El estrés oxidativo es un desequilibrio redox que ocurre cuando la producción de especies reactivas que contienen oxígeno (ROS) y/o especies reactivas de óxido de nitrógeno (RNOS) es suficiente para causar daño fisiológico [18]. Los principales ROS son el anión superóxido ($O_2^{\bullet-}$) y sus derivados peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el radical hidroxilo ($\bullet OH$), que se han integrado de forma esencial en la señalización intra e intercelular [19]. Una sobreproducción de ROS/RNOS y/o niveles deficientes de antioxidantes puede resultar en estrés oxidativo, y a la vez, desempeñar un papel importante en la patogenia de la infección de SARS-CoV-2, así como en la progresión y la severidad de la enfermedad respiratoria [1]. Es bien conocido que la infección por SARS-CoV-2 es mediada por la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), la cual sirve como receptor y como vía de entrada para la infección. Asimismo, ACE2 es responsable de la formación de angiotensina 1-7 (Ang-1-7) a partir de la degradación de angiotensina II (Ang-II) [20]. La Ang 1-7 es un péptido que reduce la producción de ROS y ejerce acción contrarreguladora sobre los efectos de la Ang II [21]. (figura 1)

Este mecanismo se ve alterado por la unión de la proteína S viral con ACE2, ya que aumenta la concentración de Ang II, por reducción de la biodisponibilidad de la ACE2 para convertirla en Ang 1-7 [22]. Bajo esta condición, la Ang II se une al receptor de angiotensina tipo 1 (AT1R), que activa la señalización multicapa en las células endoteliales, incluyendo el eje MAP-quinasa, proteína quinasa C, así como el factor de transcripción NF- κ B dando lugar a la activación de isoformas múltiples de la oxidación de NADPH (NOX), expresión de citoquinas, moléculas de adhesión, y la ciclooxigenasa 2 (COX2) [23].

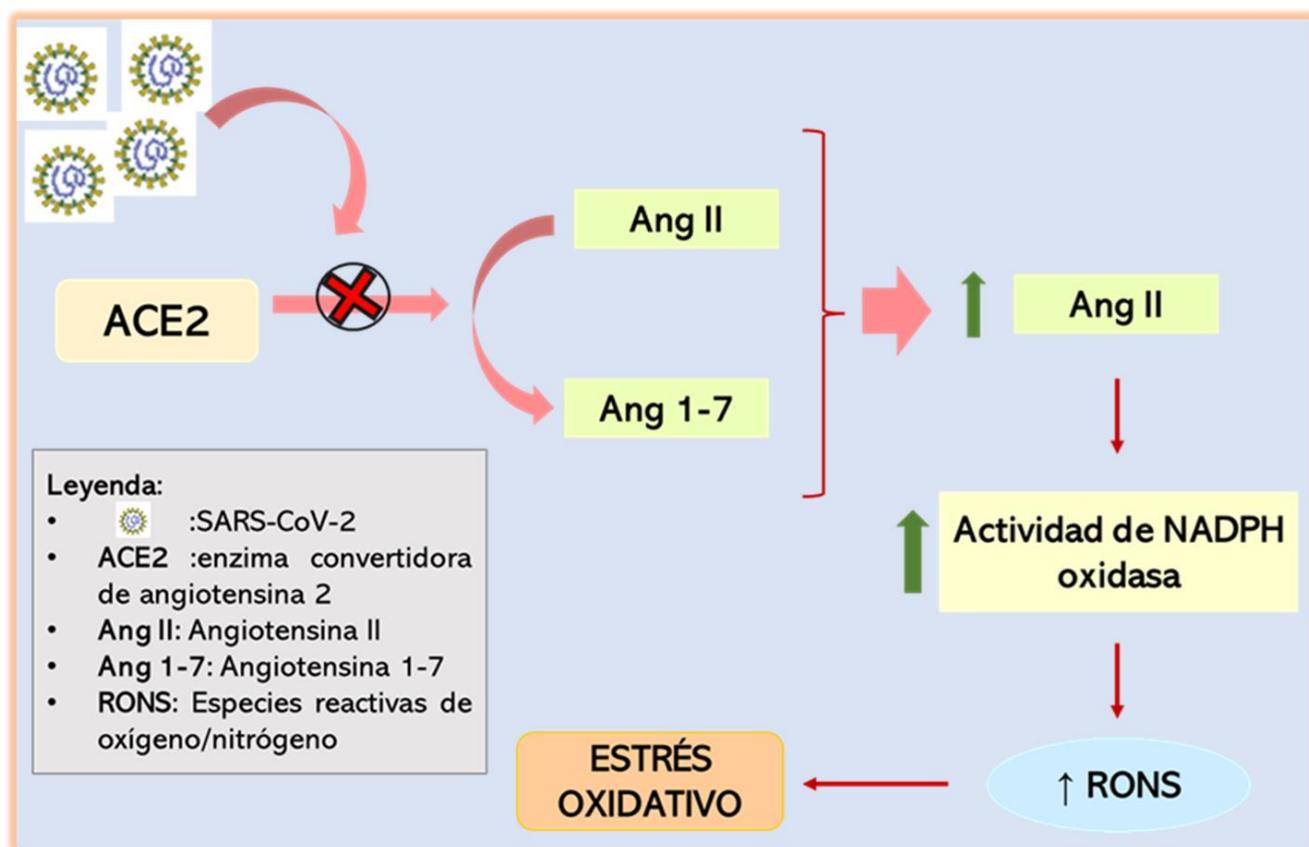


Figura 1: Implicancia de la ACE2 en el estrés oxidativo. Elaboración por los autores.

El complejo enzimático NADPH oxidasa es una de las principales fuentes productoras de especies reactivas de oxígeno, este complejo transforma el oxígeno atmosférico (O_2) en anión superóxido (O_2^-) teniendo así, un papel importante en el estrés oxidativo en la infección por SARS-CoV-2 [24].

La actividad de la NADPH oxidasa es estimulada por:

- Citoquinas proinflamatorias: factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) e interleuquina 1 (IL1).
- Factores de crecimiento, como el factor de crecimiento fibroblástico beta (FGF-B) y el factor de crecimiento tipo insulínico (IGF-1).
- Otros: ácidos grasos libres, productos avanzados de la glicación no enzimática, LDL oxidada y angiotensina II.

La familia de NADPH-oxidasa está representada por 7 miembros: NOX1, NOX2, NOX3, NOX4, NOX5, DUOX1 y DUOX2. Dependiendo de la isoforma, las proteínas NOX se expresan en diferentes tipos de células, como las células epiteliales, endoteliales, muscular lisa, fagocíticas, así como en fibroblastos y osteoclastos [25].

La NADPH oxidasa-2 (NOX2) está sobre expresada en pacientes hospitalizados de COVID-19, causando un aumento del estrés oxidativo. Además, las células endoteliales pueden movilizar proteínas NOX, contribuyendo al estrés oxidativo local, que a su vez produce disfunción endotelial [26]. El ROS derivado de NOX4, la principal isoforma de adipocitos de la NADPH oxidasa, puede desempeñar un papel en la aparición de resistencia a la insulina e inflamación del tejido adiposo. La NOX5 ejerce un papel relevante en el control de la presión arterial [27].

Efectos del estrés oxidativo: A nivel celular, los efectos del estrés oxidativo incluyen daño en las proteínas, los lípidos de la membrana plasmática y el ácido desoxirribonucleico (ADN), que puede ser irreversible. Las ROS/RNS afectan principalmente a las proteínas ocasionando la oxidación de los aminoácidos, siendo la cisteína y la metionina los más propensos al daño oxidativo de casi todos los ROS, mientras que las RNS producen nitración de las proteínas [28]. Estas modificaciones afectan tanto la estructura de las proteínas como la actividad y función de las enzimas, hormonas y proteínas de transporte, que pueden activar la proteólisis de estas proteínas oxidadas [29]. Asimismo, las RONS interactúan con los ácidos grasos poliinsaturados presentes en la membrana plasmática produciendo pérdida de la permeabilidad de la membrana por lipoperoxidación; este mecanismo conduce a la acumulación intracelular de productos tóxicos como peróxido de lípidos (LOOH), malondialdehído (MDA), hidroxinonenal (HNE) y acroleína, los cuales modifican la estructura y función de las proteínas [29, 30]. En el ADN, el estrés oxidativo produce hidroxilación en la base nitrogenada o el azúcar, lo que ocasiona mutaciones, inestabilidad microsatelital y afecta la unión de los factores de transcripción [28, 31].

Por lo tanto, en las personas infectadas por SARS-CoV-2, la producción de especies reactivas altera los mecanismos de reparación celular y el sistema de control inmunológico, dañando diversos tejidos y órganos como los pulmones, el corazón, el cerebro, entre otros [29, 32].

Psidium cattleianum

Propiedades Físicas: Las guayabas son bayas esféricas, ovaladas o con forma de pera. Su tamaño varía mucho de una especie a otra. Es una fruta arrugada o lisa, densamente compacta, brillante, de 5-12 cm de largo y 5-7 cm de ancho.

El peso de la fruta varía de 30 a 225 gramos. El color de su carne varía mucho. Puede ser blanco, amarillo-blanco, rosa, amarillo, naranja o salmón. En el centro de la guayaba hay una masa de sustancia pulposa donde se almacenan las semillas. La fruta completamente madura tiene un sabor dulce a ligeramente ácido y almizclado. El aroma único varía de fuerte y penetrante a suave y agradable [1].

Propiedades Químicas: La etapa de madurez tiene mucho que ver con la composición química de la guayaba. En el método para juzgar si la guayaba se puede cosechar, podemos encontrar la determinación de la acidez. La determinación de la acidez es directamente proporcional a la determinación de la madurez de la fruta y el contenido de azúcar o sólidos solubles. La acidez aumenta a medida que la fruta madura, lo cual se puede calcular usando un refractómetro calibrado [2]. Existen 3 etapas de desarrollo del fruto del guayabo. Estas son:

- **Fruto inicial:** Etapa donde el crecimiento es muy acelerado tanto en diámetro como en longitud. El fruto es color verde limón, de consistencia dura; alcanza un diámetro de 21 mm y una longitud de 27 mm (primera semana).
- **Fruto redondo:** Etapa que se caracteriza porque el crecimiento tanto en diámetro como en longitud es de igual proporción, el fruto toma la apariencia de una pequeña pelotita o canica. El color y la consistencia del fruto son iguales en la etapa anterior, pero el diámetro del fruto va de 21 a 25 mm y la longitud de 27 a 34 mm (de los 7 a los 21 días).
- **Fruto huevo:** Se inicia cuando el fruto tiene más de 25 mm de diámetro y más de 34 mm de longitud. El crecimiento en longitud supera al crecimiento en diámetro. El fruto adquiere la forma de huevo, cambiando a un color verde pálido y, posteriormente, a su típico color amarillo. La corteza del fruto comienza a ceder cuando se presiona con los dedos (empieza a partir de los 21 días) [1].

Composición: Los frutos de esta especie son bayas redondas, de color rojizo y con una pulpa blanquecina, aromática y de sabor entre dulce y agri dulce. Se reportan valores de calorías, humedad, proteína, grasas, carbohidratos, fibras, cenizas, calcio, fósforo, hierro, magnesio, zinc, cobre, sodio, potasio, vitamina A, β -caroteno, riboflavina, tiamina, niacina y vitamina B6. Además, se ha encontrado para esta especie una elevada actividad antioxidante, un gran potencial nutricional y funcional, efecto antimicrobiano frente a la bacteria patógena *Salmonella enteritidis* y con el efecto antiproliferativo sobre las células humanas cancerígenas MCF-7 y Caco-2 [4, 33, 5].

Su actividad antioxidante se debe a su contenido de fenoles, antocianinas totales y los ácidos clorogénicos, cafeico, p-coumárico y ascórbico [4].

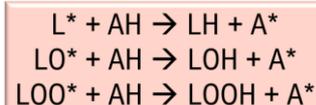
Mecanismo antioxidante de la guayaba:

Capacidad antioxidante: La guayaba tiene la capacidad para capturar químicamente los radicales libres o inhibir la formación de especies reactivas involucradas en la producción de radicales libres, ya que estos actúan sobre los sustratos en la propagación de la cadena de reacciones oxidativas.

Los antioxidantes pueden inhibir o retardar la oxidación de 2 formas:

- **Con los antioxidantes primarios:** que tienen la capacidad de capturar radicales libres para inhibir etapas como la de iniciación y propagación de las reacciones en cadena (incluyen compuestos fenólicos, tales como la vitamina E,

y se destruyen durante el periodo de propagación). Siguiendo el siguiente mecanismo:



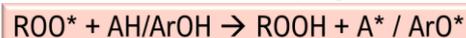
De esta forma los pasos de iniciación (por reacción con el radical lipídico: L*) y propagación (por reacción con radicales alcoxi: LO* o peroxilo: LOO*) son inhibidos por el antioxidante AH [34].

La estructura química de los compuestos fenólicos de la guayaba le permite intervenir como antioxidante natural de los alimentos y es propicia para secuestrar radicales libres, debido a la facilidad con la que el átomo de hidrógeno desde el grupo hidroxilo aromático puede ser donado a la especie radical, y a la estabilidad de la estructura quinona resultante que soporta un electrón desapareado [35].

- **Con los antioxidantes secundarios:** que no están relacionados con la captación de radicales libres, pero previenen su formación y protegen contra el daño oxidativo. Estos también incluyen enzimas como, por ejemplo: la Superoxidodismutasa (SOD), las catalasas (CAT), el glutatión peroxidasas (GSH-Px) entre otras [36].

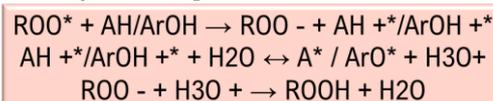
Mecanismos antioxidantes: Los mecanismos de capacidad antioxidante se pueden clasificar en dos:

- **Por transferencia de átomos de hidrógeno o HAT:** Este mecanismo mide la capacidad de un antioxidante de bloquear radicales libres (generalmente radicales peroxilo) por donación de un átomo de H ejemplo:



El radical ariloxi (ArO*) formado por la reacción entre el antioxidante fenólico (ArOH) y el radical peroxilo (ROO*) es estabilizado por resonancia.

- **Por transferencia de electrones o ET:** Este mecanismo se basa en el siguiente esquema de reacciones:



Donde AH⁺/ArOH⁺ son cationes radicales. Los ensayos basados en este mecanismo son relativamente más lentos que algunas basadas en el mecanismo HAT y generalmente son dependientes del solvente y el pH. El radical ariloxi (ArO*) es posteriormente oxidado a la correspondiente quinona (Ar=O), lo que más estabiliza al radical ariloxi, es la facilidad con que se dé la oxidación del ArOH a Ar=O debido a la reducción del potencial redox. En muchos ensayos basados en el mecanismo por ET la acción antioxidante es convenientemente simulada por una prueba de potencial redox [34].

Relación entre el estrés oxidativo y *Psidium cattleianum*

Se sabe que en la infección por SARS-CoV-2 existe sobreproducción de ROS, ya que, existe una reducción de la biodisponibilidad del receptor ACE2 después de su unión al SARS-CoV-2 [3]. Así, como menciona Forcados et al, ello permite que la Ang II esté disponible para interactuar con AT1R mediando las señales para activar la NADPH oxidasa e inducir estrés oxidativo [22].

En este sentido, se han realizado investigaciones de cómo combatir dicho estrés, para así reducir los estragos que puede

causar el virus SARS-COV-2 en el organismo [37]. Así, Bautista León et al, plantea el uso de alimentos antioxidantes para reducir el estrés oxidativo en complemento al tratamiento farmacológico habitual que se refiera por la COVID-19 [29].

Ante todo ello, como se mencionó en secciones anteriores, se ha hallado en la guayaba una elevada actividad antioxidante y capacidad para capturar radicales libres. Esto es posible debido a que está formado por compuestos como: antocianinas, ácido clorogénico, ácido cafeico, ácido p-coumárico y ácido ascórbico. Según Villacorta Lozano et. al, dichos compuestos presentan fenoles que son muy susceptibles a la oxidación, por lo tanto, tienen un carácter marcadamente antioxidante [4].

De este modo, la capacidad que tiene la guayaba para capturar químicamente los radicales libres o inhibir la formación de especies reactivas involucradas en la producción de estos radicales se puede dar como lo explica Apak Kubilay et. al, debido a la facilidad con la que el átomo de hidrógeno desde el grupo hidroxilo aromático puede ser donado a la especie radical, y a la estabilidad de la estructura quinona resultante que soporta un electrón desapareado [5]. Así, dicho planteamiento fue comprobado por Volpato Dacoreggio et al, concluyendo que las hojas de *Psidium cattleianum* han mostrado un contenido de compuestos fenólicos totales que presentan actividad antioxidante, antimicrobiana y alelopática estadísticamente significativa [5].

CONCLUSIONES

La proteína S viral del SARS-CoV-2 se une a la enzima convertidora de angiotensina II, lo que reduce su biodisponibilidad e incrementa la cantidad de Angiotensina II, activando así el complejo NADPH oxidasa que trae consigo una mayor producción de ROS y desarrollo de estrés oxidativo.

El *Psidium cattleianum* tiene actividad antioxidante gracias a su contenido de fenoles, antocianinas totales y los ácidos clorogénicos, cafeico, p-coumárico y ascórbico; que actúan inhibiendo los radicales libres o secuestrando especies reactivas de oxígeno.

Debido a su alto contenido antioxidante, se propone el consumo de *Psidium cattleianum* como tratamiento complementario para reducir el estrés oxidativo en pacientes infectados por SARS-CoV-2.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/ OMS). La OMS caracteriza a COVID-19 como una pandemia. [Internet]. Guatemala: OPS/OMS; 2020 [Actualizado 11 mar]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/11-3-2020-oms-caracteriza-covid-19-como-pandemia>
- [2] Synowiec A, Szczepański A, Barreto-Duran E, Lie LK, Pyrc K. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): a Systemic Infection. Clin Microbiol Rev. 2021;34(2): e00133-20.
- [3] Bakadia BM, Boni BOO, Ahmed AAQ, Yang G. The impact of oxidative stress damage induced by the environmental stressors on COVID-19. Life Sci. 2021; 264:118653.
- [4] Villacorta V, Osorio LF, Rojano BA. Cambios en la Actividad Antioxidante Durante el Desarrollo de Frutos de *Psidium cattleianum* Sabine (Myrtaceae). Rev. Fac. Nal. Agr. Medellín 66(1): 6939-6947.
- [5] Volpato M, Schittler L, Pinto A. Antioxidant, antimicrobial and allelopathic activities and surface disinfection of the extract of *Psidium cattleianum* sabine leaves. Biocatal Agric Biotechnol. 2019; 21:101295.
- [6] Dos Santos E, Vinholes J, Franzon R, Dalmazo G, Vizzotto M, Nora L. *Psidium cattleianum* fruits: A review on its composition and bioactivity. Food Chem. 2018; 258: 95-103.
- [7] Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmailzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. J Gene Med. 2021; 23 (2): e3303.
- [8] Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araj A, Raad M, et al. COVID-19: A Multidisciplinary Review. Front Public Heal. 2020; 8:383.
- [9] Lam-Cabanillas E, León-Risco A, León-Risco K, Llamo-Hoyos G, López-Zavaleta R, Luzuriaga-Tirado E, et al. Molecular basis of COVID-19 pathogenesis and in silico studies of potential pharmacological treatment. Rev Fac Med Hum. 2021; 21(2): 417-432.
- [10] Arandia-Guzmán J, Antezana-Llaveta G. SARS-CoV-2: estructura, replicación y mecanismos fisiopatológicos relacionados con COVID-19. Gac Med Bol. 2020;43(2):172-178.
- [11] Maguiña C, Gastelo R, Tequen A. El nuevo Coronavirus y la pandemia del Covid-19. Rev Med Hered. 2020; 31:125-131.
- [12] Samudrala PK, Kumar P, Choudhary K, Thakur N, Wadekar GS, Dayaramani R, et al. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. Eur J Pharmacol. 2020; 883: 173375.
- [13] Seyed E, Riahi N, Nikzad H, Azadbakht J, Hassani H, Haddad H. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. Virology. 2020; 551: 1-9.
- [14] World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. 2021 [Consulted 24 Jun]. Available from: : <https://covid19.who.int/>
- [15] Flores MG, Soto A, De La Cruz-Vargas JA. Distribución regional de mortalidad por COVID-19 en Perú. Rev la Fac Med Humana. 2021; 21(2):326-334.
- [16] Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC) - MINSA. Situación Actual COVID-19 Perú 2020-2021. 2021 [Consulted 22 Jun]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/coronavirus/coronavirus220621.pdf>
- [17] Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/ OMS). Respuesta a la emergencia por COVID-19 en Perú. 2021 [Consulted 24 Jun]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/respuesta-emergencia-por-covid-19-peru>
- [18] Klouda CB, Stone WL. Oxidative Stress, Proton Fluxes, and Chloroquine/Hydroxychloroquine Treatment for COVID-19. Antioxidants (Basel). 2020 Sep 21; 9(9): 894.
- [19] De las Heras N, Martín VM, Ferder L, Manucha W, Lahera V. Implications of Oxidative Stress and Potential Role of Mitochondrial Dysfunction in COVID-19: Therapeutic Effects of Vitamin D. Antioxidants (Basel). 2020; 9(9): 897.
- [20] Pollard CA, Morran MP, Nestor-Kalinowski AL. The COVID-19 pandemic: a global health crisis. Physiol Genomics. 2020 nov 1;52(11):549-557.
- [21] Ciangherotti C, Israel A. Papel de la angiotensina 1-7 y el estrés oxidativo en la nefropatía diabética experimental. Diabetes Int. 2013; 2: 33-41.
- [22] Forcados GE, Muhammad A, Oladipo OO, Makama S, Meseke CA. Metabolic Implications of Oxidative Stress and Inflammatory Process in SARS-CoV-2 Pathogenesis: Therapeutic Potential of Natural Antioxidants. Front Cell Infect Microbiol. 2021; 11: 654813.
- [23] Chernyak BV, Popova EN, Prikhodko AS, Grebenchikov OA, Zinovkina LA, Zinovkin RA. COVID-19 and Oxidative Stress. Biochemistry (Mosc). 2020; 85(12): 1543-1553.
- [24] Lara J. Estrés oxidativo, disfunción endotelial y aterosclerosis. An Fac Med. 2014;75(4): 351-352.
- [25] Kozlov EM, Ivanova E, Grechko AV, Wu WK, Starodubova AV, Orekhov AN. Involvement of Oxidative Stress and the Innate Immune System in SARS-CoV-2 Infection. Diseases. 2021; 9(1):17.
- [26] Beltrán-García J, Osca-Verdegal R, Pallardó FV, Ferreres J, Rodríguez M, Mulet S, et al. Oxidative Stress and Inflammation in COVID-19-Associated Sepsis: The Potential Role of Anti-Oxidant Therapy in Avoiding Disease Progression. Antioxidants (Basel). 2020;9 (10): 936.
- [27] Damiano S, Sozio C, La Rosa G, Santillo M. NOX-Dependent Signaling Dysregulation in Severe COVID-19: Clues to Effective Treatments. Front Cell Infect Microbiol. 2020; 10: 608435.
- [28] Carvajal C. Especies reactivas del oxígeno: formación, función y estrés oxidativo. Med Leg Costa Rica. 2019;36(1):91-100.
- [29] Bautista-León MR, Alanís-García E, Cruz-Cansino S. Papel del estrés oxidativo en la infección por SAR-coV-2, y uso de antioxidantes como mecanismo de prevención: una revisión narrativa. Educ y Salud Boletín Científico Inst Ciencias la Salud Univ Autónoma del Estado Hidalgo. 2021;9(18):232-237.
- [30] Iuchi K, Takai T, Hisatomi H. Cell Death via Lipid Peroxidation and Protein Aggregation Diseases. Biology (Basel). 2021; 10(5): 399.
- [31] Ortiz JM, Medina ME. Estrés oxidativo ¿un asesino silencioso? Educ Quim. 2020; 31(1): 1-11.
- [32] Fernandes IG, De Brito CA, Dos Reis VMS, Sato MN, Pereira NZ. SARS-CoV-2 and Other Respiratory Viruses: What Does Oxidative Stress Have to Do with It? Oxid Med Cell Longev. 2020; 2020:8844280.
- [33] Marquina V, Araujo L, Ruiz J, Rodríguez-Malaver A, Vit P. Composición química y capacidad antioxidante en fruta, pulpa y mermelada de guayaba (*Psidium guajava* L.). ALAN. 2008; 58(1): 98-102.

- [34] Apak R, Güçlü K, Demirata B, Ozyürek M, Celik SE, Bektaşoğlu B, et al. Comparative evaluation of various total antioxidant capacity assays applied to phenolic compounds with the CUPRAC assay. *Molecules*. 2007;12(7):1496-547.
- [35] Sekher A, Chan TS, O'Brien PJ, Rice-Evans CA. Flavonoid B-ring chemistry and antioxidant activity: fast reaction kinetics. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;282(5):1161-8.
- [36] Fernández-Pachón S, Villaño D, Troncoso A, García-Parrilla C. Revisión de los métodos de evaluación de la actividad antioxidante in vitro del vino y valoración de sus efectos in vivo. *ALAN*. 2006; 56(2): 110-122.
- [37] Ojeda AO, Ojeda AJ, Ojeda PO, Ojeda AE, León A. New alternative for treatment for COVID-19 in Ecuador. *IAJMH*. 2020; 30: 1-10.