



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Propiedades farmacológicas del jengibre (*Zingiber officinale*) para la prevención y el tratamiento de COVID-19

Pharmacological properties of ginger (*Zingiber officinale*) for the prevention and treatment of COVID-19

Paola Jorge-Montalvo^{1,*} ; Carlos Vilchez-Perales² ; Lizardo Visitación-Figueroa¹ 

¹ Centro de Investigación en Química, Toxicología y Biotecnología Ambiental, Departamento Académico de Química, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Agraria La Molina. Av. La Molina s/n, La Molina, Lima, Perú.

² Departamento Académico de Nutrición, Facultad de Zootecnia, Universidad Nacional Agraria La Molina. Av. La Molina s/n, La Molina, Lima - Perú.

RESUMEN

COVID-19, considerada como una epidemia global, está afectando a miles de personas ocasionando muerte. Actualmente, la comunidad científica sigue en la búsqueda del fármaco efectivo que module los efectos ocasionados por el SARS-CoV-2, ante ello se plantea alternativas para su prevención y tratamiento mediante compuestos bioactivos naturales, como es el caso del jengibre. El jengibre presenta compuestos volátiles y no volátiles con propiedades farmacológicas importantes como antioxidante, antiinflamatoria, antiemético, antiviral; los compuestos fenólicos del aceite de jengibre presentan efecto sinérgico al actuar como antioxidante y antiinflamatorio, entre estos compuestos destacan gingerol, shogaol, zingerona y las gingerdionas. La actividad antiinflamatoria del jengibre está relacionada con la reducción de la expresión de ARNm de biomarcadores como las interleucinas (IL-6) y podría actuar de forma similar como el Tocilizumab, medicamento usado para tratar a pacientes con COVID-19; así mismo, presenta actividad antiviral al inhibir a las proteínas del SARS-CoV-2, al unirse con el ECA-2, 3CLpro y PLpro, y una actividad antiemética mediante el cual disminuirá los síntomas del paciente. Se concluye que las propiedades farmacológicas del jengibre y sus extractos etanólicos y metanólicos ricos en fenoles totales como los gingeroles y shogaos tienen gran potencial para la prevención y el tratamiento de los síntomas de COVID-19.

Palabras clave: COVID-19; jengibre; 6-gingerol; IL-6; actividad antiviral.

ABSTRACT

Coronavirus (COVID-19), considered as a global epidemic, is affecting thousands of people causing death. Currently, the scientific community continues in the search for the effective drug that will modulate the effects caused by SARS-CoV-2, and in face of this fact, alternatives are proposed for its prevention and treatment by natural bioactive compounds, such as ginger. Ginger contains volatile and non-volatile compounds with important pharmacological properties as antioxidant, anti-inflammatory, antiemetic and antiviral. The phenolic compounds in ginger oil have synergistic effect when acting as an antioxidant and anti-inflammatory, among these compounds stand out gingerol, shogaol, zingerone and gingerdiols. Its Anti-inflammatory activity is related to a reduced mRNA expression of biomarkers such as interleukine (IL-6) and could act similarly as Tocilizumab, a medicine used to treat patients with COVID-19. It also has antiviral activity by inhibiting SARS-CoV-2 proteins by binding with ECA-2, 3CLpro and PLpro, and an antiemetic activity by which it will decrease the patient's symptoms. It is concluded that the pharmacological properties of ginger and its ethanolic and methanolic extracts rich in total phenols such as gingerols and shogaols have great potential for the prevention and treatment of COVID-19 symptoms.

Keywords: COVID-19; ginger; 6-gingerol; IL-6; antiviral activity.

1. Introducción

La nueva enfermedad infecciosa denominada por la OMS como COVID-19 y catalogada como pandemia (WHO 2020a) es causada por un virus, SARS-CoV-2 (Síndrome Respiratorio Agudo Severo), este virus pertenece a la familia de los beta coronavirus, una gran familia que prevalece en la naturaleza y que ocasiona enfermedades en los seres humanos, incluye el SARS-CoV y el MERS-CoV (Zhu *et al.*, 2020).

Esta enfermedad infecciosa surgió en la ciudad de Wuhan, China y se extendió rápidamente por todo el país (Chen *et al.*, 2020, Guan *et al.*, 2020), llegando a transmitirse a 216 países (WHO 2020b). El SARS-CoV-2 presenta una alta tasa de transmisión e infección en comparación con los otros coronavirus (Liu *et al.*, 2020), es así que para el mes de enero se reporta menos de 100 casos y ninguna muerte fuera de China (WHO 2020a) pero para el mes de agosto el número de casos confirmados ascendió a más de 25 millones y el número de muertos a más de 848 mil (WHO 2020b), por lo que se le considera una gran amenaza de salud pública mundial.

Los pacientes positivos a COVID-19 presentaron sintomatología como tos, fiebre, dificultad respiratoria, fatiga o mialgia, diarrea, vómitos (Guan *et al.*, 2020). La comunidad científica está en búsqueda de fármacos antivirales efectivos para modular los síntomas del COVID-19 como es el caso de la cloroquina e hidrocloroquina, remdesivir, lopinavir y ritonavir. La cloroquina es un fármaco antipalúdico y que podría aplicarse en algunas infecciones virales como el flavivirus, retrovirus y coronavirus; presenta efectos inmunomoduladores suprimiendo la liberación de factor de necrosis tumoral (TNF α) e interleucina (IL-6) mediadores de los procesos inflamatorios (Savarino *et al.*, 2003), aunque su uso puede provocar efectos secundarios graves (Zhou *et al.*, 2020). La hidrocloroquina también es usada para tratar procesos infecciosos virales con efecto similar a la cloroquina al inhibir la tormenta de citoquinas, suprimiendo la activación de células T y presenta menos efectos secundarios en comparación a la cloroquina (Zhou *et al.*, 2020).

La FDA no recomienda el uso de la cloroquina y la hidroxicloroquina fuera del hospital debido a posibles efectos tóxicos (FDA 2020). El remdesivir (con un código de desarrollo GS-5734) es un profármaco diseñado para erradicar el virus del ébola, también ha demostrado actividad antiviral en el tratamiento de SARS-CoV y el MERS-CoV en modelos animales (Sheahan *et al.*, 2017, Zhou *et al.*, 2020), este profármaco en conjunto con el

interferón beta resulta ser más efectivo, para atenuar los efectos del MERS-CoV, que el lopinavir, ritonavir e interferón beta a nivel *in vitro* (Sheahan *et al.*, 2020). El lopinavir y el ritonavir también se usa para combatir los efectos ocasionados por los coronavirus, por ello se emplea en pacientes positivos a COVID-19 pero se ha comprobado que puede ocasionar daño hepático y prolongar más la estancia del paciente en el hospital (Fan *et al.*, 2020). Aun no se tiene el fármaco antiviral efectivo para el COVID-19, por lo que es importante investigar alternativas que ayuden a la prevención y tratamiento de esta enfermedad. Es así como se presenta el jengibre como alternativa de prevención y tratamiento de los síntomas ocasionados por el COVID-19.

El jengibre (*Zingiber officinale*) es una planta herbácea perenne de origen Indo-Malaya (Kizhakkayil y Sasikumar 2011), que se ha extendido a Asia, África, América y Australia (Semwal *et al.*, 2015, da Silveira *et al.*, 2019, Bartley y Jacobs 2000). Se utiliza como medicina ayurvédicas chinas, árabes y africanas para tratar enfermedades como artritis reumatoide, esguinces y dolores musculares, dolor de garganta, náuseas, estreñimiento e indigestión, fiebre, enfermedades infecciosas y helmintiasis (Ali *et al.*, 2008, Semwal *et al.*, 2015, Saedisomeolia *et al.*, 2019), así como enfermedades gastrointestinales e inflamatorias (Trinidad *et al.*, 2012, Saedisomeolia *et al.*, 2019). Es una fuente rica de compuestos bioactivos que tienen efectos protectores contra varias enfermedades, por su contenido nutricional y fitoquímico se le considera un alimento funcional (Semwal *et al.*, 2015, da Silveira *et al.*, 2019). El jengibre fue traído al Perú a finales del siglo XVIII, es un producto importante en la Selva Central de la región Junín.

En esta revisión se describen las propiedades farmacológicas del jengibre y sus extractos con potencial para la prevención y el tratamiento de los síntomas de COVID-19, con la finalidad de llamar la atención de la comunidad científica en investigar más este tema.

2. COVID-19

Los principales síntomas presentados por los pacientes positivos a COVID-19 son tos, malestar general, dolor de garganta, fiebre, cefalea, dificultad respiratoria, congestión nasal, dolor muscular, diarrea, dolor de pecho, náuseas, vómitos y entre otros síntomas (Tabla 1), siendo el más significativo la dificultad respiratoria que duplica el porcentaje cuando se compara el porcentaje de pacientes con los fallecidos.

Tabla 1

Características clínicas de los casos positivos a COVID-19

Síntomas	29 de agosto		31 de julio		19 de mayo		26 de abril	
	Pacientes (%)	Fallecidos (%)	Pacientes (%)	Fallecidos (%)	Pacientes (%)	Fallecidos (%)	Pacientes (%)	Fallecidos (%)
Tos	62,4	68,7	63,6	67,1		68,5	68,4	75,1
Malestar general	52,1	58,8	51,9	55,0	54,9	51,3	53,2	52
Dolor de garganta	51,8	39,2	50,8	37,6	54,3	37,8	53,3	41,4
Fiebre/escalofrío	43,7	48,1	46,5	47,7		51,4	54,2	58,3
Cefalea	37,7	20,5	35,7	18,9	30,2	17,1	28,3	19,5
Dificultad respiratoria	22,5	70,0	25,5	67,4	33,6	66,5	29	67,5
Congestión nasal	24,8	16,7	24,1	15,9	24,7	15,6	24,4	15
Dolor muscular	19,5	15,7	18,9	14,7	18,8	12,1	18,6	13,4
Diarrea	12,9	8,2	13,2	8,2	13,9	8,8	11,3	9,9
Dolor de pecho	10,5	11,0	10,0	9,7	8,1	8,1	6,9	8,6
Otros síntomas	9,8	5,9	9,6	5,3	7,0	5,0	7,4	5,2
Náuseas y vómitos	7,9	6,1	7,9	5,9	8,5	6,4	7,7	5,8
Dolor de articulaciones	3,2	2,2	3,3	2,1	3,6	2,3	4	3,3
Dolor abdominal	3,1	3,0	3,0	2,8	3,0	2,1	2,9	2,7
Anosmia	1,7	0,3	1,6	0,2	1,0			
Irritabilidad/confusión	1,5	3,3	1,5	3,0	1,5	3,0	1,6	2,9
Ageusia	0,5	0,1	0,4	0,1	0,2			

Fuente: MINSU (2020).

Se observa que el principal efecto del COVID-19 es a nivel de pulmones por lo que se ha establecido como ruta principal de ingreso la vía respiratoria; sin embargo, la presencia de síntomas como la diarrea, náuseas y vómitos también sugiere como ruta alternativa la ruta fecal-oral para el ingreso del virus.

Mecanismo patogénico

El mecanismo patogénico mediante el cual SARS-CoV-2 ocasiona la infección en los pacientes involucra la formación del enlace entre la proteína S del virus y la enzima convertidora de angiotensina ECA-2 (Luan et al., 2020, Wang et al., 2020). La proteína S presenta aminoácidos claves que interactúan con ECA-2 como la glutamina (Q), serina (S), asparagina (N), tirosina (Y), leucina (L) y fenilalanina (F) (Luan et al., 2020); adicionalmente se puede considerar a la treonina (T) y glicina (G) (Walls et al., 2020). La ECA-2 no solo se expresa en los neumocitos, sino también en diferentes tejidos como el corazón, esófago, íleon, riñones y vejiga; en un nivel incluso mayor que el de las células alveolares (Musa 2020, Amirian 2020, D'Amico et al., 2020, Cheung et al., 2020), lo que sugiere que el SARS-CoV-2 puede afectar a muchos órganos (Zhang et al., 2020). Por lo tanto, además del sistema respiratorio, sus objetivos potenciales pueden ser el sistema digestivo, sistema circulatorio, urogenital e incluso el sistema nervioso central. También hay pruebas realizadas en un grupo pequeño de personas, que sugieren que la infección puede ser sistémica al encontrar el ARN viral en sangre y que el virus puede

extenderse a otros órganos a través de la vía sanguínea (Zhang et al., 2020).

Influencia de los factores inflamatorios

En pacientes COVID-19 con diagnóstico severo se ha observado el descenso del conteo de células T como CD4+T y CD8+T capaces de erradicar el virus, así como bajos niveles de linfocitos (Wang et al., 2020, Wan et al., 2020), debido al incremento de las citoquinas (tormenta de citoquinas) como la interleucina IL-6 e IL-10 generadas por las reacciones inflamatorias excesivas como consecuencias de infecciones microbianas que inhiben la proliferación de células T y su agotamiento (Diao et al., 2020, Zhang et al., 2020, Liang 2020), también puede predisponer a los pacientes a enfermedades trombóticas tanto a nivel de venas como arterias (Bikdeli et al., 2020). La remoción de factores inflamatorios, eliminación de la tormenta de citoquinas, ajustar el balance electrolítico y el pH mejoran las condiciones de manejo de los pacientes (Wang et al., 2020). Síntomas como la tos y dificultad respiratoria en 68,7 y 70% respectivamente, de pacientes fallecidos con sintomatología media y severa al COVID-19 fueron debido a la inflamación de la zona alveolar de los pulmones generada por la tormenta de citoquinas y degradación de los neumocitos que libera secreciones y fluidos en los espacios aéreos que impiden el paso del oxígeno de la zona alveolar al torrente sanguíneo, reduciendo la saturación de oxígeno en sangre a valores menores a 95%. Medicamentos como el Tocilizumab reducen los factores inflamatorios como la interleucina IL-6

mejoran la sintomatología de los pacientes, normalizan la saturación de oxígeno y la proporción de linfocitos (Saghazadeh y Rezaei 2020, Sinha *et al.*, 2020).

Sintomatología en otros órganos

Los pacientes de COVID-19 con diarrea (8,2% en pacientes fallecidos) presentan más síntomas probablemente debido a la replicación viral en el tracto gastrointestinal. La ECA-2, se expresa también en células gástricas y células de la cavidad oral, esófago, enterocitos (Musa 2020, Amirian 2020, D'Amico *et al.*, 2020, Cheung *et al.*, 2020). Según Ding y Liang (2020), en el tracto gastrointestinal y en particular en las células del intestino delgado (yeyuno) y en el colon, se expresan altos niveles de ECA-2, lo que indica que el tracto digestivo es una vía probable de infección. Estas infecciones se asocian también con síntomas como náuseas y vómitos (6,1% en pacientes fallecidos).

3. Alternativas de tratamiento para COVID-19

Aun no se tiene fármaco antiviral para el COVID-19, por ello se plantea alternativas a través de compuestos de productos naturales y plantas medicinales con beneficios a la salud mediante su efecto terapéutico para la actual enfermedad.

Se ha demostrado que la quercetina, el ácido arábigo y L-canavanina, metabolitos secundarios del aloe vera interactúan en la zona conservada 3CLpro del SARS-CoV-2 (Abian *et al.*, 2020, Dwarka *et al.*, 2020, Mpiana *et al.*, 2020); además, la quercetina y el andrografólido se une mejor a la proteína ECA-2 del hospedero y a la proteína Spike, 3CLpro, RdPd y PLpro del virus, comprobado mediante acoplamiento molecular (Huang *et al.*, 2020). Asimismo, Dwarka *et al.* (2020) reportan que la uzarina, compuesto extraído de plantas medicinales sudafricanas se une favorablemente a RdPp del SARS-CoV-2, así como la baicalina, escutelarina, hesperetina, nicotianamina y glicirricina, compuestos extraídos de plantas medicinales chinas, presentan efecto potencial contra el virus al unirse a ECA-2 del hospedero, presentando baja toxicidad (Chen y Du 2020). Los derivados del ácido cafeico también actúan como modulares potentes del SARS-CoV-2, mediado por las interacciones de Van der Waals, pi-alquilo, pi-pi, pi-sigma; siendo estas interacciones más fuertes que las interacciones entre el virus y el Nelfinavir, medicamento para el manejo del COVID-19, comprobado mediante simulación de dinámica molecular (Adem *et al.*, 2020). Kodchakorn *et al.* (2020)

demonstraron en estudios recientes que los compuestos naturales como el andrografólido, sesamina y hesperidina presentan mayor actividad de unión con la proteasa PR del SARS-CoV-2 inhibiendo su actividad.

4. El jengibre como alternativa de tratamiento para COVID-19

Composición química

El jengibre presenta una composición proximal variable de 39,4 a 71,5% de carbohidratos, 5,0 a 1,2% de proteínas, 1,0 a 17,1% de grasas, 4,9 a 21,9% de fibra, 3,3 a 13,1% de ceniza (Kumari y Gupta 2016, Shukla *et al.*, 2019, Acuña y Torres 2010, Ugwoke y Nzekwe 2016, Sangwan *et al.*, 2014, Olubunmi B. *et al.*, 2013, Ogbuewu *et al.*, 2014, Adanlawo y Dairo 2007) y depende mucho de la variedad, calidad del suelo y estado de la muestra fresca o seca. Los componentes con actividad biológica como el 6-gingerol se encuentra entre 0,0472 a 8,7 mg/g; 6-shogaol 0,0141 a 3,7 mg/g (Yeh *et al.*, 2014, Vipin *et al.*, 2017, Wohlmuth *et al.*, 2005, Schwertner y Rios 2007, Goh *et al.*, 2020, Li *et al.*, 2016, Shukla *et al.*, 2019); polifenoles o fenoles totales entre 11,8 a 55 mg/100g (Trinidad *et al.*, 2012, da Silveira *et al.*, 2019, Sangwan *et al.*, 2014) varían de acuerdo a la variedad, método de secado y método de extracción empleado. Otros componentes encontrados son vitamina C, terpenos, flavonoides, antocianinas entre otros (Trinidad *et al.*, 2012, da Silveira *et al.*, 2019).

Los principales indicadores de calidad del jengibre en campo son la cantidad de oleorresina de 2,9 a 11%, aceites esenciales de 0,2 a 3% y la fibra cruda de 4,8 a 9% (Kizhakkayil y Sasikumar 2011, Eleazu y Eleazu 2012, Acuña y Torres 2010). La oleorresina está formada por una fracción apolar, los aceites esenciales, con compuestos volátiles como los sesquiterpenos (α -zingibereno, α -curcumeno, β -bisaboleno) y la fracción polar, la resina, que contiene a los grupos fenólicos no volátiles destacando los gingeroles y los shogaoles (Stoilova *et al.*, 2007, Bartley y Jacobs 2000, Acuña y Torres 2010).

Los aceites esenciales del jengibre son responsables del olor y de varias propiedades terapéuticas, está presente entre 1 a 3% (Ali *et al.*, 2008, Srinivasan 2017, Rehman *et al.*, 2010, Mbaveng y Kuete 2017). El aceite esencial está compuesto por monoterpenoides y sesquiterpenoides, estos últimos en mayor concentración, siendo el α -zingibereno el más abundante de 13,9 a 70%, seguido de β -sesquifelandreno de 7,7 a 25,2%, β -

bisaboleno de 1,8 a 15% (Srinivasan 2017, Ali *et al.*, 2008, Yeh *et al.*, 2014, El-Baroty *et al.*, 2013, Shukla *et al.*, 2019, Bartley y Jacobs 2000) (E,E)-ferneseno de 4,8 a 14,2% (Yeh *et al.*, 2014, Bartley y Jacobs 2000, El-Baroty *et al.*, 2013) y monoterpenoides como β -felandreno de 0,1 a 4,7% (Shukla *et al.*, 2019, Bartley y Jacobs 2000, El-Baroty *et al.*, 2013), canfeno de 0,8 a 9,1% (Yeh *et al.*, 2014, Shukla *et al.*, 2019, Bartley y Jacobs 2000) y otros de menor concentración.

Los componentes no volátiles del jengibre son responsables de la pungencia y de varias propiedades terapéuticas, está formado por derivados del fenilpropanoide como la zingerona, gingeroles, shogaoles, paradoles (Ali *et al.*, 2008, Mbaveng y Kuete 2017, Shukla *et al.*, 2019). Destacando el 6-gingerol de 0,1 a 8,7 mg/g, 8-gingerol de 0,04 a 2,4 mg/g, 10-gingerol de 0,0011 a 2,3 mg/g, 6-shogaol de 1,1 a 3,7 mg/g (Vipin *et al.*, 2017, Wohlmuth *et al.*, 2005, Schwertner y Rios 2007, Tao *et al.*, 2009, Li *et al.*, 2016). Los shogaoles se forman a partir del gingerol correspondiente durante el procesamiento térmico (Wohlmuth *et al.*, 2005, Ali *et al.*, 2008), el gingerol se deshidrata perdiendo el OH del carbono 5 y forma un doble enlace con el carbono 4 transformándose en shogaol. Los shogaoles se producen de forma natural y mediante proceso térmico en medios de pH 2,5 a 7,2 a partir del gingerol (Jolad *et al.*, 2004).

Estudios realizados en muestras de jengibre provenientes de la Amazonía peruana se determinó que la composición proximal en base seca presenta 38,6% de carbohidratos, 13,8% de proteínas, 4,5 a 5,5% de grasas, 4,7% de fibra, 6,1 a 7,9% de ceniza (Vásquez *et al.*, 2001, Vargas 2014). La cantidad de oleoresina puede alcanzar valores entre 5,2 a 8,6 % (Méndez y Amaya 2013, Vargas 2014). En los aceites esenciales de la oleoresina se determinó que los sesquiterpenos como el α -zingibereno se encuentran entre 17,2 a 22,2%, Ar-curcumeno 13,1%, β -sesquifelandreno 9,4%. Se determinó la presencia de triterpenos y terpenoides, gingeroles, polifenoles, flavonoides, entre otros compuestos (Enríquez y Prieto 2007, Vásquez *et al.*, 2001, Vargas 2014)

Las concentraciones de los componentes químicos son variantes y va a depender de la subespecie, condiciones agroclimáticas, lugar de origen, etapas de madurez, metabolismo adaptativo de la planta, condiciones de secado y extracción, entre otros (Ali *et al.*, 2008, Kizhakkayil y Sasikumar 2011, Trinidad *et al.*, 2012, Cerezal *et al.*, 2012, Chen *et al.*, 2019, Kou *et al.*, 2018, Vásquez *et al.*, 2001).

Propiedades farmacológicas

Los compuestos volátiles y no volátiles del jengibre presentan propiedades farmacológicas importantes. Los compuestos fenólicos del aceite de jengibre presentan efecto sinérgico al actuar como antioxidante y antiinflamatorio, entre estos compuestos destacan gingerol, shogaol, zingerona y las gingerdionas (Kizhakkayil y Sasikumar 2011, Saedisomeolia *et al.*, 2019). Es probable que la presencia de fenoles y flavonoides en el extracto, sean responsables de su actividad antioxidante principalmente atribuida a los gingeroles y shogaoles, también se ha reportado que los flavonoides presentan actividad antioxidante, antibacteriana, antiinflamatoria, antialérgica (Amir *et al.*, 2011). El aceite esencial compuesto por mono y sesquiterpenos contribuyen adicionalmente a la actividad antioxidante (Amir *et al.*, 2011) y antiinflamatoria (Nogueira de Melo *et al.*, 2011). También los polisacáridos presentan actividad antioxidante (Kou *et al.*, 2018, Chen *et al.*, 2019) así como las proteínas, actividad antioxidante y anti-diabética (Chikkanna *et al.*, 2016). Según El-Baroty *et al.* (2013), los componentes del aceite esencial presentan capacidad de inhibición de bacterias y hongos patógenos y a su vez presentan capacidad antioxidante *in vitro*. Poseen actividad antiviral al inhibir la actividad de diferentes virus y probablemente la actividad del SARS-CoV-2 (Chang *et al.*, 2013, Sampooram 2017, Park y Lee 2005, Goswami *et al.*, 2020).

Actividad Antioxidante

La capacidad antioxidante implica uno o más de los siguientes sistemas: (1) eliminación de radicales libres, (2) supresión de la peroxidación lipídica, (3) mejora de las moléculas antioxidantes en los tejidos, (4) estimulación de las actividades de enzimas antioxidantes endógenas, (5) Inhibición de la actividad de la óxido nítrico sintasa inducible iNOS, (6) Inhibición de la oxidación de LDL, (6) Inhibición de enzimas del metabolismo del ácido araquidónico: 5-lipooxigenasa y 2-ciclooxigenasa (Srinivasan 2017).

Según da Silveira *et al.* (2019), el jengibre es un fuerte antioxidante, el cual evita la generación de radicales libres. Los estándares de gingeroles 6-, 8-, 10-GN y su derivado el 6-shogaol exhiben actividad antioxidante, mediante la eliminación del radical libre DPPH, eliminación del radical superóxido y radical hidroxilo al compararlo con α -tocoferol, un antioxidante natural, siendo el 6-shogaol el de mayor actividad antioxidante (Dugasani *et al.*, 2010). Similares resultados han sido reportados al trabajar con diversos extractos metanólico, acuoso, etanólico, hexano o acetato

de etilo de jengibre (Amir et al., 2011, Yeh et al., 2014, Shukla et al., 2019, Prasanna et al., 2014), así como con muestras frescas, secas, salteados y quemados proveniente de China (Li et al., 2016) destacando el mayor potencial de actividad antioxidante de los extractos metanólicos con mayor contenido de compuestos fenólicos, en el jengibre seco.

Shukla et al. (2019), señalan que la variedad de jengibre de menor tamaño y con mayor contenido de grasa presentó mayor capacidad antioxidante, debido a que la mayoría de los antioxidantes del jengibre son de naturaleza lipídica. Según Stoilova et al. (2007), la oleoresina del rizoma de jengibre fresco presenta capacidad antioxidante, al eliminar el radical libre DPPH, así como mayor actividad para inhibir la peroxidación lipídica del ácido linoleico in vitro, siendo más eficiente a los 37 °C que a los 80 °C. La actividad antioxidante de diferentes extractos de jengibre ha sido demostrada mediante la inhibición de la oxidación inducida por Cu²⁺, a la lipoproteína de baja densidad (LDL) in vitro, siendo el extracto metanólico el más eficiente. El extracto de jengibre posee una potente actividad antioxidante contra la oxidación del LDL y guarda relación con el contenido de compuestos fenólicos (Prasanna et al., 2014). Los grupos fenólicos del jengibre contienen múltiples grupos hidroxilo que son antioxidantes donadores de hidrógeno y extintores de oxígeno singlete (Prasanna et al., 2014, Li et al., 2016), demostrando que estos fenoles protegen contra la peroxidación lipídica en varios sistemas como la peroxidación del ácido linoleico catalizado por la hemoglobina liberada de la célula y el daño mediado por peroxinitrilo en macrófagos activados con lipopolisacárido (Prasanna et al., 2014).

Actividad Antiinflamatoria

La actividad antiinflamatoria de los extractos polares del rizoma de jengibre está relacionada con el contenido de zingerona y polifenoles que tienen capacidad para eliminar las especies reactivas de oxígeno ERO, mediante la inhibición de la translocación del factor de transcripción kB (NFkB), disminución de la regulación positiva de la ciclooxigenasa (COX-2) e inhibición de la producción de óxido nítrico (Kim et al., 2010, Lee et al., 2009, Li et al., 2013). Los polifenoles del jengibre 6-, 8-, 10-GN (gingeroles) así como su derivado el 6-shogaol del jengibre seco presentan actividad antiinflamatoria, por reducción de la expresión de ARNm de biomarcadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral (TNF- α), interleucinas IL-6, IL-8, proteína amiloide A sérico (SAA1), prostaglandinas, así como la inhibición de la

generación de ERO (Li et al., 2013, Mohd et al., 2008, Ojewole 2006). Similar conclusión reportan Nogueira de Melo et al. (2011), al trabajar con aceite esencial de jengibre, demostrando que es un potente inhibidor de mediadores inflamatorios como las citoquinas, TNF- α , IL-1 β , producción de leucotrienos B₄, prostaglandinas E₂, y otros metabolitos del ácido araquidónico.

Actividad Antiemética

Estudios indican que alimentos ricos en proteína como pastillas de jengibre seco, jengibre en polvo o galleta disminuyen la sensación de náuseas al reducir las arritmias gástricas y contenido de vasopresina plasmática (Vutyavanich et al., 2001, Levine et al., 2008, Ensiyeh y Sakineh 2009) y a su vez más efectivo para reducir los vómitos que el placebo (Basirat et al., 2009). Tóth et al. (2018) plantean que una dosis mayor a 1000 mg puede prevenir las náuseas y vómitos.

Actividad Antiviral

Chang et al. (2013) determinaron que extractos acuosos de jengibre fresco tiene actividad antiviral sobre el virus respiratorio sincicial (HRSV) por inhibición del enlazamiento e internalización del virus con el receptor, estos efectos son mejores en las células de mucosa (A549) de la parte baja del tracto respiratorio, también puede estimular las células epiteliales para secretar IFN- β que inhibe la replicación del virus. Denyer et al. (1994) determinaron que la presencia de sesquiterpenos de extractos con hexano del jengibre, tiene capacidad antiviral para el rinovirus. Sookkongwaree et al. (2006) concluyeron que la proteasa del virus de la hepatitis C puede ser eficientemente removido por extractos acuosos y etanólicos de jengibre. Park y Lee (2005), demostraron que el extracto de jengibre, presenta un claro efecto contra la influenza tipo A in vitro, el extracto fue capaz de ejercer efecto antiviral a través de la activación de TNF- α por parte de las células RAW 264.7, macrófagos murinos (Imanishi et al., 2006).

Estudios realizados a nivel computacional para identificar inhibidores de las enzimas convertidoras de angiotensinas (ECA, ECA2 y ECAT), encontraron que la estructura química del zingibereno, conocido como ligando y la estructura peptídica de la secuencia diana de las enzimas, se acoplaron satisfactoriamente, concluyendo que este ligando presenta potencial para unirse a la secuencia diana de las enzimas y que, por lo tanto, cumplen con las características para ser un inhibidor potencial (Sampoornam, 2017); es decir, el zingibereno se presenta como un potente modulador del SARS-CoV-2 al inhibir el acoplamiento

del virus a la célula del huésped. Según Deng et al. (2020) reportan que el jengibre presenta efectos antioxidantes, antiinflamatorios e inmunomoduladores beneficiosos para mejorar los síntomas iniciales en pacientes con COVID-19. Amin y Jha (2020) mencionan que en estudios de cribado molecular hallaron compuestos que se unieron satisfactoriamente a la proteína 3CLpro del virus entre estos compuestos activos están el cetofenol del jengibre. Goswami et al. (2020) reportan que los compuestos 6-, 8-, 10-GN (gingerol) del jengibre se unen con alta afinidad a la proteína PLpro del SARS-CoV-2 siendo un inhibidor potencial para tratar infecciones ocasionadas por el virus, además presentaron mejor puntuación de acoplamiento en comparación con lopinavir y ritonavir, mayor afinidad a la proteína vírica que la cloroquina y mejor eficiencia de ligando que la cloroquina e hidroxicloroquina.

Toxicidad

El jengibre es seguro para el consumo humano, se usa en las comidas como especie. Se ha demostrado que sus componentes como el 6-, 8-, 10-GN (gingerol) y 6-shogaol son seguros para el consumo humano en dosis de 2000 mg (Lien et al., 2003, Zick et al., 2008). Estudios realizados en ratas se comprobó que el extracto de jengibre es farmacológicamente seguro, con dosis de 1000 mg/kg de peso corporal (Weidner y Sigwart 2000, 2001).

5. Conclusiones

Los componentes del jengibre presentan propiedades terapéuticas para tratar los síntomas en pacientes con COVID-19. Compuestos como el gingerol y zingibereno son potentes inhibidores del virus, sus extractos etanólicos y metanólicos ricos en fenoles como los gingerol y shogaol presentan actividad antiinflamatoria y pueden atenuar los efectos de la tormenta de citoquinas inhibiendo el contenido del IL-6 de forma similar al Tocilizumab, mejorando el nivel respiratorio y la perfusión del oxígeno, y reduciendo la tos. Mediante su actividad antiviral puede bloquear los sitios activos de la proteína S del virus, así como las proteínas 3CLpro y PLpro de SARS-CoV-2 evitando su internalización en las células de los neumocitos y posterior replicación del virus, y su actividad antiemética puede reducir los síntomas ocasionados por el SARS-CoV-2. El jengibre y sus extractos no presentan toxicidad y por lo tanto pueden ser utilizados por el humano con seguridad. El uso de jengibre en el tratamiento de COVID-19 generará una

mayor valorización de este producto natural de uso ancestral que se aplica a un problema mundial actual.

ORCID

P.A. Jorge-Montalvo  <https://orcid.org/0000-0002-3958-5478>

N.C. Vilchez-Perales  <https://orcid.org/0000-0002-4757-527X>

L. Visitación-Figueroa  <https://orcid.org/0000-0001-9625-2066>

Referencias bibliográficas

- Abian, O.; Ortega-Alarcon, D.; Jimenez-Alesanco, A.; Ceballos-Laita, L.; Vega, S.; Reyburn, H.T.; Rizzuti, B.; Velazquez-Campoy, A. 2020. Structural stability of SARS-CoV-2 3CLpro and identification of quercetin as an inhibitor by experimental screening. *International Journal of Biological Macromolecules* 164: 1693-1703.
- Acuña, O.; Torres, A. 2010. Aprovechamiento de las propiedades funcionales del jengibre (*Zingiber officinale*) en la elaboración filtrante y aromatizante para quema. *Revista politécnica* 29: 60-69.
- Adanlawo, I.G.; Dairo, F.A.S. 2007. Nutrient and Anti-nutrient Constituents of Ginger (*Zingiber officinale*, Roscoe) and the Influence of its Ethanol Extract on Some Serum Enzymes in Albino Rats. *International J. of Biological Chemistry* 1: 38-46.
- Adem, Ş.; Eyupoglu, V.; Sarfraz, I.; Rasul, A.; Fawad, A.; Ali, M.; Abdalla, M.; Ibrahim, I.; Elfiky, A.A. 2020. Caffeic acid derivatives (CAFDs) as inhibitors of SARS-CoV-2: CAFD-based functional foods as a potential alternative approach to combat COVID-19. *Phytomedicine* 6: 153310.
- Ali, B.H.; Blunden, G.; Tanira, M.O.; Nemmar, A. 2008. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): A review of recent research. *Food and Chemical Toxicology* 46(2): 409-420.
- Amin, S.A.; Jha, T. 2020. Fight against novel coronavirus: A perspective of medicinal chemists. *European Journal of Medicinal Chemistry* 201: 112559.
- Amir, M.; Khan, A.; Mujeeb, M.; Ahmad, A.; Usmani, S.; Akhtar, M. 2011. Phytochemical Analysis and in vitro Antioxidant Activity of *Zingiber officinale*. *Free Radicals and Antioxidants* 1(4): 75-81.
- Amirian, E.S. 2020. Potential Fecal Transmission of SARS-CoV-2: Current Evidence and Implications for Public Health. *International Journal of Infectious Diseases* 95: 363-370.
- Bartley, J.P.; Jacobs, A.L. 2000. Effects of drying on flavour compounds in Australian-grown ginger (*Zingiber officinale*). *Journal of the Science of Food and Agriculture* 80(2): 209-215.
- Basirat, Z.; Moghadamnia, A.A.; Kashifard, M.; Sarifi-Razavi, A. 2009. The Effect of Ginger Biscuit on Nausea and Vomiting in Early Pregnancy. *Acta medica Iranica* 47(1): 51-56.
- Bikdeli, B.; Madhavan, M.V.; Jimenez, D.; Chuich, T.; Dreyfus, I.; Driggin, E.; Der, C.; Ageno, W.; Madjid, M.; Guo, Y.; Tang, L.V.; Hu, Y.; Giri, J.; Cushman, M.; Dimakakos, E.P.; Gibson, C.M.; Lippi, G.; Favaloro, E.J.; Fareed, J.; Caprini, A.; Tafur, A.J.; Burton, J.R.; Dominic, P.; Wang, E.Y.; Falanga, A.; McIntock, C.; Hunt, B.J.; Spyropoulos, A.C.; Barnes, G.D.; Eikelboom, W.; Weinberg, I.; Schulman, S.; Carrier, M.; Piazza, G.; Beckman, J.A.; Steg, P.G.; Stone, G.W.; Rosenkranz, S.; Goldhaber, S.Z.; Parikh, A.; Monreal, M.; Krumholz, H.M.; Stavros, V.; Weitz, J.I.; Lip, G.Y.H. 2020. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *Journal of the American College of Cardiology* 75(23): 2950-2973.
- Cerezal, P.; Acosta, E.; Rojas, G.; Romero, N.; Arcos, R. 2012. Desarrollo de una bebida de alto contenido proteico a partir de algarrobo, lupino y quinoa para la dieta de preescolares. *Nutrición Hospitalaria* 27(1): 232-243.
- Chang, J.S.; Wanga, K.C.; Yeh, C.F.; Shieh, D.E.; Chiang, L.C. 2013. Fresh ginger (*Zingiber officinale*) has anti-viral activity against human respiratory syncytial virus in human respiratory tract cell lines. *Journal of Ethnopharmacology* 145(1): 146-151.
- Chen, G.; Yuan, B.; Wang, H.; Qi, G.; Cheng, S. 2019. Characterization and antioxidant activity of polysaccharides obtained from

- ginger pomace using two different extraction processes. *International Journal of Biological Macromolecules* 139: 801-809.
- Chen, H.; Du, Q. 2020. Potential natural compounds for preventing SARS-CoV-2 (2019-nCoV) infection. Preprints 2(February).
- Chen, N.; Zhou, M.; Dong, X.; Qu, J.; Gong, F.; Han, Y.; Qiu, Y.; Wang, J.; Liu, Y.; Wei, Y.; Xia, J.; Yu, T.; Zhang, X.; Zhang, L. 2020. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet* 395(10223): 507-513.
- Cheung, K.S.; Hung, I.F.; Chan, P.P.; Lung, K.C.; Tso, E.; Liu, R.; Ng, Y.Y.; Chu, M.Y.; Chung, T.W.; Tam, A.R.; Yip, C.C.; Leung, K.-H.; Yim-Fong F.A.; Zhang, R.R.; Lin, Y.; Cheng, H.M.; Zhang, A.J.; To, K.K.; Chan, K.-H.; Yuen, K.-Y.; Leung, W.K. 2020. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 159: 81-95.
- Chikkanna, D.; Dinesha, R.; Subhas, C.; Santosh, K.; Shewetha, K.; Ranjitha, P. 2016. Asian Journal of Pharmaceutical and Health Sciences. *Asian Journal of Pharmaceutical and Health Sciences* 6(2): 1472-1476.
- D'Amico, F.; Baumgart, D.C.; Danese, S.; Peyrin-Biroulet, L. 2020. Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention and management. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 18: 1663-1672.
- Deng, J.; Hou, X.; Zhang, T.; Bai, G.; Hao, E.; Chu, J.J.H.; Wattanathorn, J.; Sirisa-ard, P.; Soo Ee, C.; Low, J.; Liu, C. 2020. Carry forward advantages of traditional medicines in prevention and control of outbreak of COVID-19 pandemic. *Chinese Herbal Medicines* 12(3): 207-213.
- Denyer, C.V.; Jackson, P.; Loakes, D. 1994. Isolation of antirhinoviral sesquiterpenes from ginger (*Zingiber officinale*). *Journal of Natural Products* 57(5): 658-662.
- Diao, B.; Wang, C.; Tan, Y.; Chen, X.; Liu, Y.; Ning, L.; Chen, L.; Li, M.; Liu, Y.; Wang, G.; Yuan, Z.; Feng, Z.; Wu, Y.; Chen, Y. 2020. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Frontiers in Immunology* 2019:1-14.
- Ding, S.; Liang, T.J. 2020. Is SARS-CoV-2 Also an Enteric Pathogen with Potential Fecal-Oral Transmission: A COVID-19 Virological and Clinical Review. *Gastroenterology* 159(1): 53-61.
- Dugasani, S.; Pichikac, M.R.; Nadarajahc, V.D.; Balijepalli, M.K.; Tandara, S.; Korlakuntab, J.N. 2010. Comparative antioxidant and anti-inflammatory effects of [6]-gingerol, [8]-gingerol, [10]-gingerol and [6]-shogaol. *Journal of Ethnopharmacology* 127(126): 515-520.
- Dwarka, D.; Agoni, C.; Mellem, J.J.; Soliman, M.E.; Baijnath, H. 2020. Identification of potential SARS-CoV-2 inhibitors from South African medicinal plant extracts using molecular modelling approaches. *South African Journal of Botany* 173: 273-284.
- El-Baroty, G.S.; Abd El-Baky, H.H.; Farag, R.S.; Saleh, M.A. 2013. Characterization of antioxidant and antimicrobial compounds of cinnamon and ginger essential oils. *Advanced Research Journal of Biochemistry* 1(4): 78-85.
- Eleazu, C.O.; Eleazu, K.C. 2012. Physico-chemical Properties and Antioxidant Potentials of 6 New Varieties of Ginger (*Zingiber officinale*). *American Journal of Food Technology* 7(4): 214-221.
- Enriquez, A.M.; Prieto, E.P. 2007. Estudio Farmacognóstico y Fitoquímico del Rizoma de *Zingiber officinale* Roscoe ·Jengibre de la Ciudad de Chanchamayo - Región Junín - Perú. s.l., s.e. 88 pp.
- Ensiyeh, J.; Sakineh, M.-A. 2009. Comparing ginger and vitamin B6 for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy: a randomised controlled trial. *Midwifery* 25(6): 649-653.
- Fan, Z.; Chen, L.; Li, J.; Cheng, X.; Yang, J.; Tian, C.; Zhang, Y.; Huang, S.; Liu, Z.; Cheng, J. 2020. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 18(7): 1561-1566.
- FDA - Food and Drug Administration. 2020. Cautions Against Use of Hydroxychloroquine or Chloroquine for COVID-19 Outside of the Hospital Setting or a Clinical Trial Due to Risk of Heart Rhythm Problems. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>.
- Goh, G.K.M.; Dunker, A.K.; Foster, J.A.; Uversky, V.N. 2020. Shell disorder analysis predicts greater resilience of the SARS-CoV-2 (COVID-19) outside the body and in body fluids. *Microbial Pathogenesis* 144: 104177.
- Goswami, D.; Kumar, M.; Ghosh, S.; Das, A. 2020. Natural Product Compounds in *Alpinia officinarum* and Ginger are Potent SARS-CoV-2 Papain-like Protease Inhibitors. Preprints 16 pp.
- Guan, W.; Ni, Z.; Hu, Y.; Liang, W.; Ou, C.; He, J.; Liu, L.; Shan, H.; Lei, C.; Hui, D.S.C.; Du, B.; Li, L.; Zeng, G.; Yuen, K.Y.; Chen, R.; Tang, C.; Wang, T.; Chen, P.; Xiang, J.; Li, S.; Wang, J.L.; Liang, Z.; Peng, Y.; Wei, L.; Liu, Y.; Hu, Y.H.; Peng, P.; Wang, J.M.; Liu, J.; Chen, Z.; Li, G.; Zheng, Z.; Qiu, S.; Luo, J.; Ye, C.; Zhu, S.; Zhong, N. 2020. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine* 382(18): 1708-1720.
- Al Hroob, A.M.; Abukhalil, M.H.; Alghonmeen, R.D.; Mahmoud, A.M. 2018. Ginger alleviates hyperglycemia-induced oxidative stress, inflammation and apoptosis and protects rats against diabetic nephropathy. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 106: 381-389.
- Huang, F.; Li, Y.; Leung, E.L.H.; Liu, X.; Liu, K.; Wang, Q.; Lan, Y.; Li, X.; Yu, H.; Cui, L.; Luo, H.; Luo, L. 2020. A review of therapeutic agents and Chinese herbal medicines against SARS-COV-2 (COVID-19). *Pharmacological Research* 158: 104929.
- Imanishi, N.; Andoh, T.; Mantani, N.; Sakai, S. 2006. Macrophage-Mediated Inhibitory Effect of *Zingiber officinale* Rosc, A Traditional Oriental Herbal Medicine on the Growth of Influenza A / Aichi / 2 / 68 Virus. *The American Journal of Chinese Medicine* 34(1): 157-169.
- Jolad, S.D.; Lantz, R.C.; Solyom, A.M.; Chen, G.J.; Bates, R.B.; Timmermann, B.N. 2004. Fresh organically grown ginger (*Zingiber officinale*): Composition and effects on LPS-induced PGE2 production. *Phytochemistry* 65(13): 1937-1954.
- Kim, M.K.; Chung, S.W.; Kim, D.H.; Kim, J.M.; Lee, E.K.; Kim, J.Y.; Young, H.; Yun, K.; Jae-Kyung, H.; Kun-Young, J.; et al. 2010. Modulation of age-related NF- κ B activation by dietary zingerone via MAPK pathway. *Experimental Gerontology* 45(6): 419-426.
- Kizhakkayil, J.; Sasikumar, B. 2011. Diversity, characterization and utilization of ginger: A review. *Plant Genetic Resources: Characterisation and Utilisation* 9(3): 464-477.
- Kodchakom, K.; Poovorawan, Y.; Suwannakarn, K.; Kongtawelert, P. 2020. Molecular modelling investigation for drugs and nutraceuticals against protease of SARS-CoV-2. *Journal of Molecular Graphics and Modelling* 101: 107717.
- Kou, X.; Ke, Y.; Wang, X.; Rahman, M.R.T.; Xie, Y.; Chen, S.; Wang, H. 2018. Simultaneous extraction of hydrophobic and hydrophilic bioactive compounds from ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *Food Chemistry* 257(8): 223-229.
- Kumari, S.; Gupta, A. 2016. Nutritional composition of dehydrated ashwagandha, shatavari, and ginger root powder. *International Journal of Home Science IJHS* 2(23): 68-70.
- Lee, T.; Lee, K.; Chen, S.; Chang, H. 2009. 6-Gingerol inhibits ROS and iNOS through the suppression of PKC- α and NF- κ B pathways in lipopolysaccharide-stimulated mouse macrophages. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 382(1): 134-139.
- Levine, M.E.; Gillis, M.G.; Yanchis, S.; Voss, A.C.; Stern, R.; Koch, K.L. 2008. Protein and Ginger for the Treatment of Chemotherapy-Induced Delayed Nausea. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* 14(5): 545-551.
- Li, X.; McGrath, K.C.Y.; Tran, V.H.; Li, Y.; Duke, C.C.; Roufogalis, B.D.; Heather, A.K. 2013. Attenuation of Proinflammatory Responses by S - [6]-Gingerol via Inhibition of ROS / NF-Kappa B / COX2 Activation in HuH7 Cells. *Hindawi Publishing Corporation* 2013: 1-9.
- Li, Y.; Hong, Y.; Han, Y.; Wang, Y.; Xia, L. 2016. Chemical characterization and antioxidant activities comparison in fresh, dried, stir-frying and carbonized ginger. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences* 1011: 223-232.
- Liang, T. 2020. Manual de prevención y tratamiento del COVID-19. Disponible en: <http://www.embajadachina.org.pe/esp/sghd/P020200331264861016485.pdf>

- Lien, H.C.; Sun, W.M.; Chen, Y.H.; Kim, H.; Hasler, W.; Owyang, C. 2003. Effects of ginger on motion sickness and gastric slow-wave dysrhythmias induced by circularvection. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 284(3 47-3): 481-489.
- Liu, Y.; Gayle, A.A.; Wilder-Smith, A.; Rocklöv, J. 2020. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *Journal of Travel Medicine* 27(2): 1-6.
- Luan, J.; Lu, Y.; Jin, X.; Zhang, L. 2020. Spike protein recognition of mammalian ACE2 predicts the host range and an optimized ACE2 for SARS-CoV-2 infection. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 526(1): 165-169.
- Mbaveng, A.T.; Kuete, V. 2017. *Zingiber officinale*. s.l., Elsevier Inc. 627-639 pp.
- Méndez, E.F.; Amaya, J.E. 2013. Fenología y producción de masa fresca y oleorresina de jengibre (*Zingiber officinale* r.) con diferente materia orgánica. *Revista Ciencia y Tecnología* 9(2): 181-196.
- MINSA - Ministerio de Salud. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. 2020. Vigilancia, Prevención y Control del COVID-19. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=678
- Mohd, S.H.; Makpol, S.; Abdul, N.A.; Das, S.; Wan, W.Z.; Mohd Y.A. 2008. Ginger extract (*Zingiber officinale*) has anti-cancer and anti-inflammatory effects on ethionine-induced hepatoma rats. *CLINICS* 63(6): 807-813.
- Mpiana, P.T.; Ngbolua, K.N.; Tshibangu, D.S.T.; Kilembe, J.T.; Gbolo, B.Z.; Mwanangombo, D.T.; Inkoto, C.L.; Lengbiye, E.M.; Mbadiko, C.M.; Matondo, A.; Bongo, G.N.; Tshilanda, D.D. 2020. Identification of potential inhibitors of SARS-CoV-2 main protease from *Aloe vera* compounds: A molecular docking study. *Chemical Physics Letters* 754(May): 137751.
- Musa, S. 2020. Hepatic and gastrointestinal involvement in coronavirus disease 2019 (COVID-19): What do we know till now?. *Arab Journal of Gastroenterology* 21(1): 3-8.
- Nogueira de Melo, G.A.; Grespan, R.; Pitelli, J.; Oliveira, T.; Leite, E.; Lopes, A.; Bersani-Amado, C.A.; Nakamura, R.K. 2011. Inhibitory effects of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) essential oil on leukocyte migration in vivo and in vitro. *Journal of Natural Medicine* 65: 241-246.
- Ogbuewu, I.P.; Jiwuba, P.D.; Ezeokeke, C.T.; Uchegbu, M.C.; Okoli, I.C.; Iloeje, M.U. 2014. Evaluation of Phytochemical and Nutritional Composition of ginger rhizome powder. *International Journal of Agriculture and Rural Development* 17:1663-1670.
- Ojewole, J. 2006. Analgesic, Antiinflammatory and Hypoglycaemic Effects of Ethanol Extract of *Zingiber officinale* (Roscoe) Rhizomes (Zingiberaceae) in Mice and Rats. *Phytotherapy Research* 20: 764-772.
- Olubunmi, B.; Seun, F.; Funmilayo, T. 2013. Food Value of Two Varieties of Ginger (*Zingiber officinale*) Commonly Consumed in Nigeria. *ISRN Nutrition* 2013: 1-5.
- Park, K.J.; Lee, H.H. 2005. In Vitro Activiral Activity of Aqueous Extracts from Korean Medicinal Plant Against Influenza Virus Type A. *Journal of Microbiology Biotechnology* 15(5): 924-929.
- Prasanna, K.D.; Gunathilake, P.; Vasantha, H.P. 2014. Inhibition of Human Low-Density Lipoprotein Oxidation In Vitro by Ginger Extracts. *Journal of Medicinal Food* 17(4): 424-431.
- Rehman, R.; Akram, M.; Akhtar, N.; Jabeen, Q.; Shah, S.M.A. 2010. *Zingiber officinale* Roscoe (pharmacological activity). *Journal of Medicinal Plant Research* 5(3): 344-348.
- Saedisomeolia, A.; Makhdooni, M.; Abdolahi, M.; Sedighyan, M.; Rangel, A.; Muench, G.; Zarezadeh, M.; Jafarieh, A.; Mohammadzadeh Honarvar, N. 2019. Mechanisms of action of ginger in nuclear factor-kappaB signaling pathways in diabetes. *Journal of Herbal Medicine* 16.
- Saghazadeh, A.; Rezaei, N. 2020. Towards treatment planning of COVID-19: Rationale and hypothesis for the use of multiple immunosuppressive agents: Anti-antibodies, immunoglobulins, and corticosteroids. *International Immunopharmacology* 84: 106560.
- Sampoomam, S.S. 2017. Herbal inhibitors identified for renin and angiotensin converting enzymes by in silico structure-based methods. *International Journal of Medical and Health Research* 3(6): 88-92.
- Sangwan, A.; Kawatra, A.; Sehgal, S. 2014. Nutritional composition of ginger powder prepared using various drying methods. *Journal of Food Science and Technology* 51(9): 2260-2262.
- Savarino, A.; Boelaert, J.R.; Cassone, A.; Majori, G.; Cauda, R. 2003. Effects of chloroquine on viral infections: An old drug against today's diseases? *Lancet Infectious Diseases* 3(11): 722-727.
- Schwertner, H.A.; Rios, D.C. 2007. High-performance liquid chromatographic analysis of 6-gingerol, 8-gingerol, 10-gingerol, and 6-shogaol in ginger-containing dietary supplements, spices, teas, and beverages. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences* 856(1-2): 41-47.
- Semwal, R.B.; Semwal, D.K.; Combrinck, S.; Viljoen, A.M. 2015. Gingerols and shogaols: Important nutraceutical principles from ginger. *Phytochemistry* 117: 554-568.
- Sheahan, T.P.; Sims, A.C.; Graham, R.L.; et al. 2017. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Science Translational Medicine* 9(396).
- Sheahan, T.P.; Sims, A.C.; Leist, S.R.; et al. 2020. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nature Communications* 11(1).
- Shukla, A.; Goud, V V.; Das, C. 2019. Antioxidant potential and nutritional compositions of selected ginger varieties found in Northeast India. *Industrial Crops and Products* 128(October 2018):167-176.
- da Silveira, M.; Mota, E.F.; Gomes-Rochette, N.F.; Nunes-Pinheiro, D.C.S.; Nabavi, SM; de Melo, D.F. 2019. Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). Elsevier Inc. 235-239 pp.
- Sinha, P.; Mostaghim, A.; Bielick, C.G.; Hamer, D.H.; Wetzler, L.; Bhadelia, N.; Fagan, M.; Linas, B.P.; Assoumou, S.A.; Michael, H.; Lin, N.H.; Cooper, E.R.; Brade, K.D.; Laura, F. 2020. Early administration of Interleukin-6 inhibitors for patients with severe Covid-19 disease is associated with decreased intubation, reduced mortality, and increased discharge. *International Journal of Infectious Diseases* 99: 28-33.
- Sookkongwaree, K.; Geitmann, M.; Roengsumran, S.; Petsom, A.; Danielson, H. 2006. Inhibition of viral proteases by Zingiberaceae extracts and flavones isolated from *Kaempferia parviflora*. *Pharmazie* 61(8): 717-721.
- Srinivasan, K. 2017. Ginger rhizomes (*Zingiber officinale*): A spice with multiple health beneficial potentials. *PharmaNutrition* 5(1): 18-28.
- Stoilova, I.; Krastanov, A.; Stoyanova, A.; Denev, P.; Gargova, S. 2007. Antioxidant activity of a ginger extract (*Zingiber officinale*). *Food Chemistry* 102(3): 764-770.
- Tao, Y.I.; Li, W.; Liang, W.; Van Breemen, R.B. 2009. Identification and quantification of gingerols and related compounds in ginger dietary supplements using high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 57(21): 10014-10021.
- Tóth, B.; Lantos, T.; Hegyi, P.; Viola, R.; et al. 2018. Ginger (*Zingiber officinale*): an alternative for the prevention of postoperative nausea and vomiting. A meta-analysis. Elsevier GmbH.
- Trinidad, T.P.; Sagum, R.; de Leon, M.P.; Mallillin, A.C.; Borlagdan, M.P. 2012. *Zingiber Officinale* and *Curcuma Longa* as Potential Functional Foods/Ingredients. *Food and Public Health* 2(2): 1-4.
- Ugwoke, C.E.C.; Nzekwe, U. 2016. Phytochemistry and Proximate Composition of ginger (*Zingiber officinale*). *Journal of Pharmaceutical Sciences* 7(5): 63462.
- Vargas, V.N. 2014. Efecto antimicrobiano in vitro del extracto de *Zingiber officinales* (jengibre) obtenido por extracción con fluidos supercríticos. s.l., s.e. 1-119 pp.
- Vásquez, O.; Alva, A.; Marreros, J. 2001. Extracción y caracterización del aceite esencial de jengibre (*Zingiber officinale*). *Revista Amazónica de Investigación Alimentaria* 1(1): 38-42.
- Vipin, A.V.; Raksha, K.; Nawneet, K.; Anu, A.; Venkateswaran, G. 2017. Protective effects of phenolics rich extract of ginger against Aflatoxin B1-induced oxidative stress and hepatotoxicity. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 91: 415-424.
- Vutyavanich, T.; Kraissarin, T.; Ruangsri, R.-A. 2001. Ginger for Nausea and Vomiting in Pregnancy: Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Trial. *Obstetrics & Gynecology* 97(4): 577-582.

- Walls, A.C.; Park, Y.-J.; Tortorici, M.A.; Wall, A.; McGuire, A.T.; Veessler, D.; Walls, A.C.; Park, Y.; Tortorici, M.A.; Wall, A.; McGuire, A.T.; Veessler, D. 2020. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* :1-12.
- Wan, S.; Yi, Q.; Fan, S.; Lv, J.; Zhang, X.; Guo, L.; Lang, C.; Xiao, Q.; Xiao, K.; Yi, Z.; Qiang, M.; Chen, Y. 2020. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). medRxiv 165: 1-13.
- Wang, L.; Wang, Y.; Ye, D.; Liu, Q. 2020. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *International Journal of Antimicrobial Agents* 55(6):105948.
- Weidner, M.S.; Sigwart, K. 2000. The safety of a ginger extract in the rat. *Journal of Ethnopharmacology* 73(3): 513-520.
- Weidner, M.S.; Sigwart, K. 2001. Investigation of the teratogenic potential of a *Zingiber officinale* extract in the rat. *Reproductive Toxicology* 15(1): 75-80.
- WHO - World Health Organization. 2020a. WHO Director-General opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020>
- WHO - World Health Organization. 2020b. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- Wohlmuth, H.; Leach, D.N.; Smith, M.K.; Myers, S.P. 2005. Gingerol content of diploid and tetraploid clones of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 53(14): 5772-5778.
- Yeh, H.; Chuang, C.; Chen, H.; Wan, C.; Chen, T.; Lin, L. 2014. Bioactive components analysis of two various gingers (*Zingiber officinale* Roscoe) and antioxidant effect of ginger extracts. *LWT - Food Science and Technology* 55(1): 329-334.
- Zhang, H.; Kang, Z.; Gong, H.; Xu, D.; et al. 2020. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. bioRxiv :2020.01.30.927806.
- Zhou, D.; Dai, S.M.; Tong, Q. 2020. COVID-19: A recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 75(7): 1667-1670.
- Zhu, N.; Zhang, D.; Wang, W.; Li, X.; et al. 2020. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine* 382(8): 727-733.
- Zick, S.M.; Djuric, Z.; Ruffin, M.T.; Litzinger, A.J.; et al. 2008. Pharmacokinetics of 6-gingerol, 8-gingerol, 10-gingerol, and 6-shogaol and conjugate metabolites in healthy human subjects. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 17(8):1930-1936.

