

Entre

CIENCIA

e

INGENIERIA

4

Amanda Fernandes Pereira da Silva
(Organizadora)



Entre
CIENCIA
e
INGENIERIA
4

Amanda Fernandes Pereira da Silva
(Organizadora)

Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Bruno Oliveira

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Natália Sandrini de Azevedo

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

2022 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2022 Os autores

Copyright da edição © 2022 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição Creative Commons. Atribuição-Não-Comercial-Não-Derivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial**Ciências Exatas e da Terra e Engenharias**

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto

Profª Drª Alana Maria Cerqueira de Oliveira – Instituto Federal do Acre

Profª Drª Ana Grasielle Dionísio Corrêa – Universidade Presbiteriana Mackenzie

Profª Drª Ana Paula Florêncio Aires – Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro

Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás

Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná



Prof. Dr. Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás
Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Profª Dra. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Dr. Juliano Bitencourt Campos – Universidade do Extremo Sul Catarinense
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Marco Aurélio Kistemann Junior – Universidade Federal de Juiz de Fora
Prof. Dr. Miguel Adriano Inácio – Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Priscila Tessmer Scaglioni – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Sidney Gonçalo de Lima – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista



Diagramação: Camila Alves de Cremo
Correção: Yaidy Paola Martinez
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores
Organizadora: Amanda Fernandes Pereira da Silva

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

E61 Entre ciencia e ingenieria 4 / Organizador Amanda Fernandes Pereira da Silva. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2022.

Formato: PDF
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
Modo de acesso: World Wide Web
Inclui bibliografia
ISBN 978-65-258-0586-3
DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.863221910>

1. Ciencia. 2. Ingenieria. I. Silva, Amanda Fernandes Pereira da (Organizador). II. Título.

CDD 501

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br



DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.



DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, *desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.



APRESENTAÇÃO

A coleção “Entre Ciencia e Ingenieria 4” é uma obra que compreende os processos sob os quais se desenvolve, aplica e divulga a ciência, tecnologia e a inovação. Seu objetivo consiste em difundir trabalhos científicos que abrange diversos campos da Ciência e Engenharia que compõem os capítulos.

O volume abordará de forma categorizada e clara pesquisas e publicações com o objetivo central de analisar processos que possam ser utilizáveis em projetos e/ou trabalhos futuros. Além disso, apresenta uma análise ao desenvolvimento de temáticas que envolvem a saúde pública e coletiva, área das engenharias e ciência.

Desta forma, esse material se torna bem interessante por constituir temas, conhecimentos acadêmicos desenvolvidos e discutidos por diversas instituições de ensino e pesquisa do país e fora do país. Por isso, para necessária compreensão comum e explicitar trabalhos de forma altamente eficaz, a Atena Editora é capaz de oferecer e difundir a transferência de conhecimento com os mais debates centrados da liderança da ciência e engenharia com esta mais nova coleção.

Amanda Fernandes Pereira da Silva


SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

ACTIVIDAD ANTI-CHIKUNGUNYA DE LOS ACEITES ESENCIALES DE PLANTAS PERTENECIENTES A LAS FAMILIAS VERBENACEAE, PIPERACEAE, POACEAE, LAMIACEAE, LAURACEAE Y MYRTACEAE: ESTUDIOS DE DOCKING MOLECULAR

Liliana Amparo Betancur-Galvis

Orlando José Jiménez Jarava

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8632219101>

CAPÍTULO 2..... 24

CATALYTIC PYROLYSIS OF WASTE EXPANDED POLYSTYRENE TO OBTAIN STYRENE

Gerardo Pérez-Bravo


José Luis Contreras Larios

Jorge Francisco Rodríguez

Beatriz Zeifert

Tamara Vázquez Rodríguez

Jesús Eduardo Estrada Pérez

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8632219102>

CAPÍTULO 3..... 37

EL GÉNERO Y SU IMPACTO EN EL NIVEL DE BURNOUT DE LOS DIRECTIVOS DE MIPYMES DE ALIMENTOS Y BEBIDAS EN EL ESTADO DE SONORA

Jesús Martín Cadena Badilla

Arturo Vega-Robles

Agustín Mejías Acosta

Joaquín Vásquez Quiroga

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8632219103>

CAPÍTULO 4..... 53

ESTUDIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE LOS RESIDUOS EN LA PRODUCCIÓN DE GEOPOLÍMEROS PARA USO EM HORMIGÓN

Laryssa Oliveira Bento

Thamila Barroso de Moura Alves

Amanda Fernandes Pereira da Silva

Crisnam Kariny da Silva Veloso

Alisson Rodrigues de Oliveira Dias

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8632219104>

CAPÍTULO 5..... 62

ANÁLISIS MORFODINÁMICO DEL RÍO SINÚ ANTES Y DESPUES DE LA OPERACIÓN DE URRÁ I

Germán Vargas Cuervo


David Leonardo Valbuena Gaviria

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8632219105>

CAPÍTULO 6..... 80

MEJORA DE PROCESO APLICANDO HERRAMIENTAS DE MANUFACTURA ESBELTA


Esteban Rubio Ochoa
Laura Isela Padilla Iracheta
Jaime Eduardo Trejo Aguirre
Irving Torres Quezada
Jesús Eduardo Ramírez Delgado

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8632219106>

CAPÍTULO 7..... 92

DISEÑO E IMPLEMENTACIÓN DE ESTRUCTURA MÓVIL ENFOCADA A UN ROBOT DE RESCATE


Martha Isabel Aguilera Hernández
Juan Antonio Algarín Pinto
Daniel Medina Romero
Manuel Ortiz Salazar
José Luis Ortiz Simón
Raúl Francisco Aguilera Hernández
Gustavo Rojo Velázquez
Daniel Olivares Caballero

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8632219107>

CAPÍTULO 8..... 110

PROYECTO MERCURIO CERO. REMOCIÓN DE MERCURIO MEDIANTE ELECTROCOAGULACIÓN, EN MUESTRAS DE AGUA DEL RÍO ARZOBISPO CUENCA MEDIA


Luis Eduardo Peña Prieto
Adriana Alméciga Gómez
Rafael Meza Benitez
Xiomara Jiménez Muñoz
Johanna Bonilla

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8632219108>

CAPÍTULO 9..... 123

REDUCTION OF WORKPLACE ACCIDENT RATES USING MATHEMATICAL STATISTICAL MODELS

Ramón A. Pons Murguía
Eulalia M. Villa González Del Pino

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8632219109>

CAPÍTULO 10..... 130

SYSTEM MODELING RESEARCH PROJECT OF STUDENT'S GRADE POINT AVERAGE

Juan Carlos González-Castolo
Silvia Ramos-Cabral
Sara Catalina Hernández-Gallardo
Manuel Prieto-Méndez

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.86322191010>

SOBRE A ORGANIZADORA.....	145
ÍNDICE REMISSIVO.....	146

CAPÍTULO 1

ACTIVIDAD ANTI-CHIKUNGUNYA DE LOS ACEITES ESENCIALES DE PLANTAS PERTENECIENTES A LAS FAMILIAS VERBENACEAE, PIPERACEAE, POACEAE, LAMIACEAE, LAURACEAE Y MYRTACEAE: ESTUDIOS DE DOCKING MOLECULAR

Data de aceite: 03/10/2022

Liliana Amparo Betancur-Galvis

Group of Investigative Dermatology (GRID),
Institute of Medical Research, Medicine Faculty
University of Antioquia, Carrera 51D # 62 – 29,
Laboratory 219. Medellín A. A1226, Antioquia,
Colombia

Orlando José Jiménez Jarava

Group of Investigative Dermatology (GRID),
Institute of Medical Research, Medicine Faculty
University of Antioquia, Carrera 51D # 62 – 29,
Laboratory 219. Medellín A. A1226, Antioquia,
Colombia

RESUMEN: El acoplamiento molecular o “Docking” molecular, es una técnica *in silico* que predice las interacciones entre una proteína y moléculas pequeñas en función de la geometría y las fluctuaciones de la energía libre de enlace, para “hipotetizar” posibles mecanismos de acción de moléculas biológicamente activas. En este estudio, el acoplamiento de componentes mayoritarios y minoritarios de aceites esenciales (AEs) se realizó utilizando AutoDock Vina en el software de código abierto de proyección virtual PyRx (con secuencias peptídicas de la glicoproteína de envoltura madura del virus Chikungunya (CHIK)(PDB ID - 3N42). La actividad biológica antiviral de más de treinta AEs de especies de la familia Verbenaceae, Piperaceae, Poaceae, Lamiaceae, Lauraceae y Myrtaceae fue evaluada. Se utilizaron varias técnicas para la evaluación antiviral, la primera consistió en

un tamizado primario, para seleccionar AEs activos; y la segunda, propiamente evaluó la actividad virucidal, por técnicas cuantitativas, brevemente, los AEs y la suspensión viral CHIKV de 10^6 TCID₅₀/0,25mL o 10^9 TCID₅₀/0,25mL se mezclaron (0.2% V/V) y se incubaron durante 45-60 minutos a temperatura ambiente. Luego, la mezcla se diluyó 100 veces, antes de agregarse a las células en diluciones logarítmicas seriadas, y la actividad virucidal se reportó en rangos de valores de Log *Rf* (de 1-6). Según la escala de Log *Rf*, el estudio de “Docking” molecular, el coeficiente de partición, y propiedades químicas como aceptores de puentes de hidrogeno y enlaces de resonancia, se interpretó el potencial virucidal. Al igual que la “regla de Lipinski”, para la biodisponibilidad oral, las anteriores propiedades de los componentes mayoritarios y minoritarios constituyentes *in situ* de los AEs activos, nos ayudaron a establecer varios criterios empíricos que deben cumplir los AEs, a los cuales se les predice un alto potencial virucidal.

INTRODUCCIÓN

La fiebre chikungunya es una enfermedad causada por el virus Chikungunya (CHIKV), arbovirus envuelto de genoma ARN positivo de cadena simple, el cual pertenece a la familia Togaviridae. A nivel mundial, ésta enfermedad es endémica en África, sudeste de Asia e India; descrita por primera vez durante un brote ocurrido en el sur de Tanzania en 1952. En Colombia, el primer caso autóctono de chikungunya se identificó en el 2014. Durante

el resto del año 2014, se notificaron 106.592 casos, pero en el 2015 se presentó el pico epidemiológico con 358.974 casos reportados (1). Las manifestaciones clínicas, son muy variadas, los síntomas van desde leves y muy similares a los de la influenza; pero en algunas personas adultas, se presenta dolor en las articulaciones por meses, y en adultos mayores, débiles o inmunosuprimidos, la enfermedad puede llevar a la muerte (2). También se han reportado casos de Guillain-Barre, Síndrome cerebeloso, convulsiones, miocarditis, retinitis, neuropatías, oftalmoplejías y meningoencefalitis (2).

Uno de los grandes retos para la comunidad científica del siglo XXI, es tener al orden del día tratamientos oportunos para las infecciones emergentes de fácil contagio, como son las virales. Por lo anterior, “la búsqueda de agentes antivirales efectivos de amplio espectro”, es indispensable en especial contra virus emergentes, como el CHIK, en este caso por la inexistencia de vacunas. Los aceites esenciales (AEs), poseen propiedades biológicas de amplio espectro, entre éstas está la propiedad antiviral contra virus envueltos (3). Los componentes presentes en los AEs interfieren posiblemente con las estructuras de la envoltura del virión, enmascarando así las proteínas de la envoltura viral, que son necesarias para la adsorción y la entrada a la célula huésped. El AE comercial más conocido como agente antiviral es el aceite de árbol del té (TTO), que se extrae de las hojas de *Melaleuca alternifolia* (Myrtaceae). El TTO australiano se comercializa bajo un estándar dado por organizaciones internacionales de control, a países que se acogen a las Normas ISO (ISO 4730 para el AE de TTO), con las siguientes especificaciones de componentes principales: Terpineno-4-ol (30-48%), Gamma-Terpineno (10-28%), Alpha-Terpineno (5-13%), 1,8-Cineol (hasta 15%), Terpinoleno (1,5 a 5 %), p-Cimeno (0,5 a 12 %), Alpha-Pineno (1 a 6 %) y Alpha-Terpineol (1,5 a 8 %) (4). En el presente estudio se evaluaron varios AEs extraídos de plantas aromáticas, principalmente recolectadas en Colombia. La actividad antiviral fue evaluada inicialmente por técnicas de tamizado primario, para proceder con los aceites más activos a evaluaciones cuantitativas de actividad anti- Chikungunya; y poder asociar la actividad virucidal con la composición de los aceites teniendo como control positivo un AE de *Melaleuca alternifolia*. Finalmente, se realizaron estudios de acoplamiento o “Docking” molecular a los AEs más activos, utilizando secuencias peptídicas de varios “bolsillo de unión” de las glicoproteínas de envoltura, principalmente pE2 del CHIK como diana terapéutica, para asociar la actividad con la composición química del aceite.

PARTE EXPERIMENTAL

Aceites esenciales

De la familia Lamiaceae se evaluaron los AEs de las especies: *Hyptis mutabilis* (Albahaca del campo), *Lepechinia betonicifolia* (Matico), *Lepechinia bullata*, *Lepechinia conferta*, *Lepechinia vulcanicola*, *Lepichinea salvifolia*, *Minthostachys mollis* (Kunth) Griseb (Cruz de Muña), *Ocimum americanum* (Albahaca), *Thymus vulgaris* (Tomillo),

Rosmarinus officinalis (Romero); Poaceae -*Cymbopogon nardus* (Citronela), *Cymbopogon martini* (Palmarosa), *Cymbopogon citratus* (Limonaria); Verbenaceae -*Lippia origanoides* (Orégano de monte), *Lippia alba* (Pronto alivio), *Lippia citriodora* (Cedrón); Lamiaceae -*Salvia aratocensis* (Salvia); Piperaceae - *Piper bogotense* (Cordoncillo). Estas plantas fueron recolectadas en Colombia por la EMPRESA CENIVAM (con permisos de recolección de las plantas endémicas por resoluciones de licencias No 0041-2008 y 0390-2008 concedidas por el Ministerio de Ambiente). Durante proyectos conjuntos que se realizaron interinstitucionales con CENIVAM, en la última década, se conformó un “Banco de AEs” por parte del grupo GRID de los AEs de estas especies, conservados a -80°C. Los AEs de plantas aromáticas Europeas comerciales, fueron donados por Carmen Orozco, distribuidora en Colombia, de la EMPRESA “doTERRA- Essential Oils Company”, con la información del análisis cromatográfico GC-MS, a quien se le solicitó la siguientes especies: Myrtaceae -*Eucalyptus radiata* (Eucalipto), *Malaleuca alternifolia* (Melaleuca), *Eugenia caryophyllata* (Clavo); Burseraceae -*Boswellia spp* (Incienso); Lamiaceae - *Rosmarinus officinalis* (Romero), *Ocimum basilicum* (Albahaca), *Thymus vulgaris* (Tomillo), *Origanum vulgare* (Orégano), *Lavandula angustifolia* (Lavanda); Lauraceae - *Cinnamomum cassia* (Canela); Fabaceae -*Copaiba spp* (Copaiba); Apiaceae -*Foeniculum vulgare* (Hinojo); Poaceae -*Vetiveria zizanioides* (Vetiver); Zingiberaceae -*Curcuma longa* (Cúrcuma).

Cultivo celular, virus y ensayos antivirales

El virus Chikungunya (CHIKV) fue donados por el INS (Instituto Nacional de Salud-Colombia). Los virus se amplificaron y titularon en células Vero E6 (células de riñón de mono verde africano-*Cercopithecus aethiops*, ATCC CRL-1586), mediante ensayo de placa y se titularon tanto por Unidades Formadoras de Placa (UFP/mL), como por DICT₅₀/mL (Dosis Infecciosa de Cultivo celular con efecto citopático del 50%). Los ensayos antivirales de tamizado primario se realizaron según los protocolos estandarizados por el grupo de investigación, y que se encuentran reportados en varias de nuestras publicaciones (3,5).

Ensayo de actividad virucidal

La actividad antiviral virucidal de los AEs contra el CHIKV se realizó en células Vero E6 y se llevó a cabo utilizando la técnica de titulación de punto final (EPTT). Los AEs y la suspensión viral de 10⁶ DICT₅₀/0,25 mL o 10⁹ DICT₅₀/0,25 mL, se mezclaron (0,2 % v/v) e incubaron durante 45 a 60 minutos a temperatura ambiente. Las células se sembraron en placas de 96 pocillos a una densidad de 2 x 10⁴ células/pocillo a 37 °C en atmósfera húmeda al 5% de CO₂, hasta alcanzar el 80% de la monocapa celular. Antes de agregar la mezcla a las células, se diluyó 100 veces en DMEM sin suero bovino fetal (FBS) y se procedió a realizar cuatros diluciones logarítmicas. Luego, los platos de cultivos se incubaron de nuevo a 37°C en atmósfera humedad con 5% de CO₂ durante 2h. A continuación, la mezcla de virus/AE se retiró de la monocapa celular y se reemplazó por

DMEM suplementado con FBS al 2 % que contenía carboximetilcelulosa (CMC) al 0,25 %. Después de 48h de incubación, las monocapas celulares se tiñeron con una solución de formaldehído al 3,5% con cristal violeta al 0,2%. La reducción del título viral, causada por el AE, se calculó comparando lo con el control viral (el título viral, para la comparación contempló ocho diluciones logarítmicas; hasta no observar efecto citopático, es decir no formación de placas virales). La concentración virucidal no citotóxica del 99% de inhibición (VC99), se definió como la concentración requerida para inactivar el 99% de los viriones, no mostrando efecto citopático, ni formación de placa de lisis celular. Se realizaron dos experimentos independientes con replicas por triplicado para cada dilución del AE. Los controles incluyeron células no tratadas, células tratadas con solo el AE, células infectadas. Se incluyeron controles positivos como Heparina y AE de *Melaleuca alternifolia*. La actividad antiviral relevante o moderada, fue aquella que redujo el título viral por lo menos dos unidades logarítmicas.

Acoplamiento molecular/Estudio in silico

El análisis ya ha sido publicado (5); brevemente, el acoplamiento molecular se realizó utilizando el programa AutoDock Vina, con el software de código abierto. Tres secuencias peptídicas de las glicoproteínas de unión del virus de CHIK, fueron estudiadas. En el primer dominio de unión publicado por Phuong y colaboradores (6), se tomaron los aminoácidos Asp43, Ile136, Arg144 y Arg267 del “bolsillo de unión 2” del residuo E2 de la estructura madura de las glicoproteínas obtenida en su forma cristalina y reportadas en las bases datos de proteínas (<https://www.rcsb.org>) en formato .pdb con código 3N42 (PDB id: 3N42), con una resolución de 3,0 Å. El segundo dominio de unión compuesto por los siguientes residuos aminoácidos: Phe6, Val8, Tyr9, Met97, Gly98, His99, Phe100, Thr160, Ala162, Ile255, His256, Ile257 y Pro258, se obtuvo por predictor de sitios activos Online <https://prankweb.cz> (Universidad Republica Checa), localizados en los sitios de unión de la cadena B (glicoproteína E2), producto de haber retirado: la cadena A, que corresponde a la glicoproteína E3; la cadena F, que corresponde a la glicoproteína E1; y la cadena C, que corresponde al inhibidor asociado a la proteína; al haberlo tratado con el software de visualización “UCSF Chimera 1.15” para eliminar todos aquellos interferentes ya mencionados: las cadenas proteicas que no hacen parte del bolsillo, disolventes presentes en el momento de la cristalización, cofactores y moléculas químicas externas presentes en la proteína. Para el tercer dominio de unión publicado por Phuong y colaboradores (6), se procedió igualmente que para el dominio 1, procedimientos ya publicados (6); donde se tomaron los aminoácidos Pro128, Arg36 y Tyr237 del “bolsillo de unión 1” del residuo E2. Los ligandos (monoterpenos, entre otros) se seleccionan manualmente con un texto de configuración, con todos los parámetros, como: “Tamaño de GridBox (X:24, Y:20, Z:22)” y “Centro (X: -47.67, Y: -12.41, Z: -21.45) para el dominio de unión 2, “Tamaño de GridBox (X:26, Y:18, Z:16)” y “Centro (X: -31.60, Y: -18.33, Z: -22.968) para el dominio de unión 3;

“Tamaño de GridBox (X:16, Y:20, Z:18)” y “Centro (X: -25.40, Y: 4.42, Z: -10.03) para dominio de unión 1, y exhaustividad (siempre 20)”. También se usó el software libre Avogadro 1.2.0 para la minimización de ligandos (energía de campo: mmf94 y conformación 3D), ajustes de pH (pH fisiológico 7,4), y “Discovery Studio 2021 Client” para la visualización del complejo proteína-ligando y las interacciones débiles que estabilizan el ligando con el sitio de unión de las tres secuencias peptídicas evaluadas. Todas las moléculas “ligando” hacen parte de la composición de los aceites esenciales evaluados, y se obtuvieron de la base de datos Pubchem <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los AEs fueron evaluados inicialmente utilizando la técnica de tamizado primaria, que consiste brevemente, en mezclar los aceites con una concentración no superior a 200ug/mL y “Diez dosis infecciosas de cultivo celular cincuenta (10 TCDI₅₀/0,25 mL) (3,5), para incubar por 15 minutos a medio ambiente. Esta mezcla se agrega en diluciones seriadas dobles al cultivo celular, y se incuba por 48 horas, en las condiciones de cultivo celular especificadas en la parte experimental. Terminado el tiempo de incubación, se tiñen las placas de cultivo y se procede a la evaluación al microscopio, comparándolo con controles celulares, controles virales y controles de citotoxicidad de los AEs evaluados. El criterio de selección para los AEs “activos” fue la concentración (12.5ug/mL), la no citotoxicidad, y la reducción del título viral al menos dos unidades logarítmicas.

Los AEs que cumplieron el criterio fueron, de los AEs de CENIVAM (datos no mostrados): *Hyptis mutabilis*, *Lepechinia betonicifolia*, *Lepechinia salvifolia*, *Lepechinia vulcanicola*, *Mintostachys mollis*, *Ocimum americanum*, *Rosmarinus officinalis*, *Salvia aratocensis subsp. Suratensis*, *Thymus vulgaris*, *Cymbopogon nardus*, *Cymbopogon martini*, *Cymbopogon citratus*, *Lippia citriodora*, *Piper bogotense*; AEs de doTERRA, *Eucalyptus radiata*, *Malaleuca alternifolia*, *Eugenia caryophyllata*, *Boswellia spp.*, *Rosmarinus officinalis*, *Ocimum basilicum*, *Thymus vulgaris*, *Origanum vulgare*, *Lavandula angustifolia*, *Cinnamomum cassia*, *Copaiba spp* y *Foeniculum vulgare*. De éstos AEs, los que pasaron a la segunda evaluación experimental, actividad virucidal, fueron aquellos que tenían la composición química completamente dilucidada; y de las especies repetidas, se eligieron los AEs de doTERRA por tener más del 98% de la composición química publicada (www.sourcetoyou.com). Muchos de los AEs “activos” provenientes de CENIVAM, ya habían mostrado actividad anti-herpética; y tanto su composición química y/o su actividad antiviral utilizando la técnica de tamizado primario, se encuentran publicados (7-11). Los resultados del tamizado primario anti-CHIKV (datos no mostrado), realizados en el presente estudio con virus de genoma diferente a los herpesvirus, nos lleva a pensar en la actividad de amplio espectro de éstos AEs.

Para la evaluación de la actividad virucidal, se definió la concentración virucida del

99% (VC99), como una concentración no citotóxica que inactiva el 99% de los viriones, sin observar efecto citopático cuando se analiza al microscopio óptico (concentración que determina el valor del factor de reducción viral (Rf)). Se realizaron dos evaluaciones con diferentes títulos virales, una de ellas a concentración de 10^6 TCID₅₀/0.25 mL para determinar AE activos con potencial medio, y otra a concentración de 10^9 TCID₅₀/0.25 mL, para clasificar los AE con alta actividad virucidal. Se utilizó el AE comercial de *Malaleuca alternifolia*, donado por doTERRA, como control positivo para los AEs; que en general mostró un Log Rf de 3 (esto significa que redujo el título viral mil veces comparado con el título viral) (ver Tabla 1). También se utilizó Heparina como control positivo, pero fue menos activo que el AE de *M. alternifolia*. Las concentraciones finales de los AE evaluados en el cultivo celular fueron de 1, 0.1 y 0.01 ppm (partes por millón); estas concentraciones no fueron citotóxicas durante las dos horas de incubación, al no observar se a través del microscopio cambios morfológicos. De las dos réplicas experimentales realizadas, se eligió la réplica que mostró el valor de actividad más bajo (Tabla 1). Según la composición química, los AEs fueron clasificados en tres grupos (ver Tabla 2, 3, 4). Los experimentos de actividad virucidal para cada grupo de AEs se realizaron simultáneamente, con el fin de reducir la variabilidad experimental y poder comparar la actividad virucidal y asociar la a los componentes comunes (análisis cromatográfico GC-MS). Las composiciones de los AEs descritos en las Tablas 2,3,4 no contemplan el total de la composición química publicada en los diferentes artículos (7-11; www.sourcetoyou.com); pero en las tablas se encuentran especificadas las referencias citadas para cada AE de CENIVAM, lo mismo para los AEs de doTERRA (con sus códigos DI de Calidad, para que se pueda hacer la búsqueda en la página web www.sourcetoyou.com) de la empresa.

El grupo A, lo conformaron los AEs de: Albahaca (*Ocimum basilicum*), Canela (*Cinnamomum cassia*), Clavo (*Eugenia caryophyllata*), Copaiba (*Copaiba spp.*), Tomillo (*Thymus vulgaris*), Orégano (*Origanum vulgare*), *Ocimum campechianum* (OC1), *Mintostachys mollis* (MEO1) y *Minthostachys mollis* (Kunth) (MEO2). El AE del Orégano y MEO1 redujeron el título viral más alto (Tabla 1), en comparación a todos los aceites evaluados, observándose hasta un Log Rf de seis, a concentraciones mayores de 1 ppm; es decir que una exposición hasta 60 minutos al 0.2% v/v del AE podría reducir hasta un millón de veces la carga viral, en una superficie o fómite. El siguiente AE más activo fue el AE de Tomillo, que mostró Log Rf de 5. El orden de actividad de éste grupo de AEs fue: MEO1, Orégano > Tomillo > Clavo > Albahaca, Canela > O. campechianum > M. mollis (MEO2). El AE de Copaiba fue clasificado como no activo.

Antes de analizar la composición química de los AEs (Tabla 2, 3 y 4), brevemente se clasificarán los componentes según su estructura química. Los AEs son mezclas complejas de más de cien constituyentes químicos volátiles biosintetizados por las plantas, que incluyen principalmente dos grupos relacionados: los terpenos/ terpenoides y el otro lo constituyen los compuestos alifáticos; todos caracterizados por su bajo peso molecular. El

grupo principal comprende, en general: monoterpenos de hidrocarburos acíclicos alquenos (Mirceno, Ocimeno), monoterpenos oxigenados acíclicos alquenos (Linalool, Citronelol, Citronelal, Nerol, Neral, Geraniol, Geranial), monoterpenos de hidrocarburos monocíclicos alquenos (Limoneno, Felandreno), monoterpenos oxigenados monocíclicos alquenos (Timol, Terpeneol, Isopulegol), monoterpenos oxigenados monocíclicos (Mentol), monoterpenos de hidrocarburos bicíclicos (Thujano, Sabineno, Carano), monoterpenos oxigenados bicíclicos (Cineol, Fenchone, Sabinol), sesquiterpenos de hidrocarburos acíclicos (Farnesano, Farneseno), sesquiterpenos oxigenados acíclicos (Farnesol, Nerediol), sesquiterpenos de hidrocarburos monocíclicos (Humeleno, Bisoboleno), sesquiterpenos oxigenados monocíclicos (Bisobolol), sesquiterpenos de hidrocarburos bicíclicos (Chamazuleno), sesquiterpenos oxigenados bicíclicos (Santalol), sesquiterpenos de hidrocarburo tricíclicos (Aromadendreno), sesquiterpenos tricíclicos oxigenados (Patchoulol) (12). Con la anterior clasificación, muy general de los diferentes componentes que pueden constituir los aceites esenciales, se estudió la correlación de la actividad virucidal con los componentes principales de los tres grupos de AEs.

Rf	10 ⁶ TCID ₅₀ ^c			10 ⁹ TCID ₅₀ ^c		
	10 ³	10 ²	10 ¹	10 ⁶	10 ⁵	10 ⁴
ppm	1	0.1	0.01	1	0.1	0.01
Essential Oils						
Albahaca				NA	NA	
Canela				NA	NA	
Clavo				NA		
Copaiba	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Tomillo				NA		
Oregano						
Eucalipto				NA		
Incienso	NA	NA		NA	NA	NA
Lavanda				NA	NA	NA
Hinojo	NA	NA		NA	NA	NA
Romero				NA	NA	NA
HM1	NA			NA	NA	NA
LVC1	NA			NA	NA	NA
LS7				NA		
Cedron10	NA			NA	NA	NA
Cedron 11				NA	NA	
OC1	NA			NA	NA	NA
MEO1						
MEO2	NA	NA		NA	NA	NA

Melaleuca	NA			NA	NA	NA
Heparin	NA	NA		NA	NA	NA

Tabla 1. Actividad Virucidal de AEs de DoTERRA y CENIVAM

Los AEs del Grupo A presentaron los siguientes componentes principales (Tabla 2): Albahaca (71.6% de Linalool y 1,8-Cineol), Canela (89.2% de Trans-Cinnamaldehído y 2-Methoxycinnamaldehído), Clavo (94.0% de Eugenol y Acetato de Eugenol), Copaiba (73.6% de Beta-Cariofileno, Alpha-Humuleno y Trans-Alpha-Bergamoteno), Tomillo (73.17% de Timol, Gamma-Terpineno y P-cimeno), Orégano (74.2% de Carvacrol), *Ocimum campechianum* (66.9% de Metil Eugenol y Beta-Cariofileno), *Mintostachys mollis*/MEO1 (70,6% de Beta-Cariofileno, Pulegona, Germacreno-D, Mentona y Bicyclgermacreno), y *Minthostachys mollis* (Kunth) /MEO2 (71.3% Cis-Piperitona epóxido, Óxido de Piperitona, Germacreno-D, Mentona y Bicyclgermacreno). Los componentes que correlacionaron con la mayor actividad de este grupo, fueron: Carvacrol y Timol, como componentes principales del Orégano y Tomillo. El estudio realizado por Mediouni y colaboradores (2020) proporciona muchas herramientas para orientar la discusión sobre la actividad virucidal de los AEs, aquí estudiados (13). Ellos encontraron que la actividad anti-VIH-1 (Virus de la Inmunodeficiencia Humana) del Orégano, depende tanto de la composición de sus AEs como de la envoltura del virus; los AEs son más activos sobre virus envueltos. La concentración inhibitoria 50 (IC₅₀%) anti-VIH-1 fue de 0.33 % v/v del AE de Orégano (de origen italiano) con composición, en orden de mayor a menor concentración de: P-Cimeno, Gamma-Terpineno, Carvacrol, Timol, Alpha- Pineno, Linalool, Beta-Cariofileno, 1,8 Cineol y Limoneno (13). Ellos evaluaron varios aceites de Orégano comercial procedentes de Italia, los cuales mostraron actividades similares anti-VIH-1 (13); lo que posiblemente indica que los componentes de estos aceites, independientemente de su porcentaje en el AE de Orégano, le confieren cierta “actividad antiviral estable”, sus componentes minoritarios. Ellos, también encontraron que, para estos dos componentes, Carvacrol y Timol, y sus mezclas, la actividad anti-VIH-1 se explicaba como una actividad virucidal, donde dichos componentes inactivaban el sitio de unión del virus (péptido de unión de la glicoproteína viral gp120) a su cedula huésped (13). Una década anterior, Lai y colaboradores, en el 2012, igualmente habían mezclado Carvacrol o Timol (a una concentración de 100µM/ aproximadamente 15µg/mL) con 100UFP de Herpes Virus Humano tipo 1/HHV-1 durante una hora; y luego las partículas virales fueron visualizadas en un microscopio electrónico de transmisión JEM-2000EX II, mostrando que aproximadamente el 79% y el 95% de las envolturas virales se rompieron después del tratamiento con Carvacrol o Thymol, respectivamente; estos resultados fueron consistentes con la actividad virucidal “in vitro” evaluada por ellos (14). Mediouni (13), Shah (2020) (15), y Bahr (2021) (16) demostraron, con virus diferentes, la importancia del colesterol en la infectividad de los virus envueltos;

y que los componentes de los AEs, principalmente el Carvacrol, cambia la proporción de colesterol presente en la envoltura viral (o membranas celulares), variando la densidad de la partícula viral, haciéndolas más frágiles, cambiando la conformación de los péptidos de unión, presentes en las proteínas/ligando de la envoltura bilipídica viral. La acción causada por el Carvacrol y Timol sobre la partícula viral del virus herpes, también corrobora la idea que “para romper la envoltura viral” debe de haber cierta lipofilicidad compatible a la bicapa-lipídica viral, lo que nos lleva a pensar también en clasificar los componentes según esta propiedad fisicoquímica.

Meneses y colaboradores, en el 2009 (17) encontraron que el AE de *Origanum vulgare* L., con composiciones de: Trans-Sabinene hidrato (21,0%), Timol (11,0%), Carvacrol metil éter (11,0%) y Gamma - Terpineno (5,2%), después de un tratamiento por 24h a una concentración de 100µg/mL con 9.5×10^4 UFP del virus de la fiebre amarilla (YFV); mostró actividad virucidal del 100% cuando se adicionó en monocapas de células Vero a una multiplicidad de infección de 1 (MOI= 1), durante un período de 1h a 37°C, retirando el inóculo e incubando por 48h adicionales (17). En nuestro estudio, aunque las concentraciones de los AEs utilizadas estuvieron por encima de 100 µg/mL (> diez veces más); y la actividad virucidal se evaluó con concentraciones virales hasta mil veces superiores a $9,5 \times 10^4$ UFP, y en un tiempo de tratamiento mucho más corto (60 minutos a temperatura ambiente); la actividad virucidal contra CHIKV fue demostrada con diferentes niveles de “potencialidad” virucidal. La composición del AE de Orégano evaluado por Mediouni y el evaluado por Meneses y colaboradores, muestran una composición química diferente; y sin embargo se encontró actividad virucidal contra virus diferentes. Lo que nos hace pensar que la actividad virucidal de los AEs evaluados en este estudio, también podrían ser de amplio espectro como lo publicado anteriormente por nuestro grupo de investigación (7), para algunos de los AEs evaluados aquí; y podrían también depender tanto de la presencia de ciertas moléculas activas, como del sinergismo en composición química y porcentual, de componentes mayoritarios o minoritarios. Desde ésta hipótesis, se entrará a discutir la composición química de los AEs según sus tipos de monoterpenos y/o sesquiterpenos, para correlacionar los con la actividad virucidal; y para estudiar la interacción específica sobre péptidos de unión en las proteínas de envoltura, como lo ha demostrado Mediouni y colaboradores con el virus VIH-1, se echará mano de la herramienta *in silico* como es el “Docking molecular”. En este estudio, para el “Docking” molecular se escogieron tres tipos de dominios de unión, de péptidos importantes, que hacen parte de la proteína pE2 de la envoltura del virus CHIK, con algunas variaciones a la reportada por Phuong y colaboradores (6).

Correlacionando los resultados de la Tabla 1, que nos da información sobre la “potencia” virucidal de los AEs, con los de composición química de los AEs para el grupo A (Tabla 2); encontramos que los AEs de Oregano, Tomillo y *Minthostachys mollis*/MCO1 obtuvieron el mayor valor de Log *Rf*, contemplando la siguiente composición en común:

Carvacrol, Timol, Gamma-Terpineno, P-Cymene, Beta-Cariofileno y Linalool (principalmente para los AEs de Orégano y Tomillo). Comparando éstos componentes del AE de Orégano de *doTERRA*, vemos que también hacen parte de los constituyentes principales de los AEs de Orégano evaluados por Mediouni y colaboradores (13). La composición química de estos componentes, son principalmente: monoterpenos oxigenados monocíclicos aromáticos (Carvacrol y Timol), monoterpenos de hidrocarburos monocíclicos alquenos (P- Cimene, Gamma-Terpineno), sesquiterpeno dienos no conjugados (Beta-Cariofileno) y monoterpeno oxigenado acíclico dieno no conjugado (Linalool). En el estudio de “Docking” molecular con los tres dominios de unión de la proteína de CHIKV, estos componentes mostraron valores de energías libres en el rango de -4.8 a -5.8 Kcal/mol; excepto para el Beta-Cariofileno que mostró un valor de -6.7 Kcal/mol con el péptido de la secuencia proteica Dominio 1. La afinidad de unión, con la mejor energía de interacción liberada (6.7 Kcal/mol), nos dice que éste componente también puede ser importante para la actividad virucidal, ya que superó los valores obtenidos por Carvacrol y Timol. Estudios *in silico*, de esta magnitud, con el interés de buscar protagonismo de los componentes de los AEs en la actividad antiviral, han sido realizados recientemente por Silva y colaboradores (18); quienes reportan en sus tablas, los valores de dichos componentes que arrojó el estudio de “Docking” molecular, con el dominio de unión de la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 (importante secuencia peptídica para la unión al receptor ACE2). Comparando estos valores con los nuestros, concluimos que la relación encontrada con la proteína de envoltura pE2 de CHIKV, no se da para el sitio de unión en la proteína de espícula del SARS-CoV-2 (17).

Haciendo el análisis de los AEs poco activos del grupo A, el que no mostró actividad virucidal fue el AE de Copaiba, el cual presentó los siguientes componentes mayoritarios: Beta-Cariofileno, Alpha-Humuleno, Germacreno D, Trans-Alpha Bergamoteno, Beta-Bisaboleno. La clasificación química de estos componentes, caen principalmente en sesquiterpenos monocíclicos y bicíclicos dienos conjugados o no; siendo el Beta-Cariofileno el componente de mayor proporción (58.7%) y de mejor energía libre (-6.7 Kcal/mol), lo que nos muestra que la correlación por componente principal y de mayor concentración, y mejor energía libre de interacción, no será los únicos factores de asociación con la actividad virucidal anti- CHIKV de este grupo de aceites. La presencia de otros tipos de compuestos, con propiedades químicas características como los compuestos monoterpenos cíclicos oxigenados aromáticos o alquenos, que gocen en su estructura química de sitios aceptores de puentes de hidrógenos, y de enlaces dobles resonantes o enlaces rotables, como se puede observar en el AE de *Mintostachys mollis*/MEO1; que es igualmente virucidal, con la misma potencia del AE de Orégano aquí estudiado. La composición química en sesquiterpenos cíclicos del AE de MEO1, en general, es muy similar al AE de Copaiba, pero adicionalmente tiene monoterpenos oxigenados monocíclicos: Pulegona, Neo-mentol, Mentona, Cis- Isomentona; que comparten con el Carvacrol y Timol, las propiedades químicas de ser aceptores de enlaces de hidrogeno y poseer enlaces rotables (datos

sacados de PubChem). Es de anotar que el segundo AE de *Mintostachys mollis* MEO2, aunque tiene composición química muy similar al MEO1, tiene dos monoterpenos en un alto porcentaje, mayor del 50% (Cis-piperitone epoxide, Oxide de Piperitona), que posiblemente hace que este aceite sea poco activo como virucida. Lo que se puede concluir del análisis, hasta ahora es; que, aunque es importante la actividad antiviral de los componentes principales, también se deben analizar los componentes minoritarios y la diversidad molecular de sus componentes. Tres grupos químicos, están siendo protagonistas de la actividad y de posible sinergismo, como son: 1) monoterpenos monocíclicos oxigenados alquenos o no (Carvacrol, Timol, Gama-Terpineol, Pulegona, Neo-mentol, Mentona, Cis-Isomentona), 2) Monoterpenos monocíclicos alquenos (Gama-Terpineno, alpa- Pineno, P-Cimeno) y un tercer grupo 3) conformado por sesquiterpenos cíclicos en general (Beta-Cariofileno, Alpha-Humuleno, Germacreno D, *Trans*-Alpha Bergamoteno). Y finalmente un grupo químico que posiblemente está asociado con efectos antagonistas, no sinérgicos como el Cis-piperitona epoxido y Oxide de Piperitona. Revisando los valores de energía libre de interacción con los dominios de unión de la glicoproteína de CHIKV (Tabla 2), se observa: para los componentes sesquiterpenos presentes en los tres AEs (Copaiba, MEO1, MEO2) valores de -5.3 a - 7.0 Kcal/mol; para los componentes monoterpenos monocíclicos oxigenados de MEO1, Pulegona, Neo-mentol, Mentona, el rango va de -5.3 a -6.7 Kcal/mol; y para los componentes de MEO2 de Cis-piperitona epoxido y Oxido de Piperitona presentaron el mismo valor de -5.5 Kcal/mol. El valor más alto de energía libre (-7.0 Kcal/mol) se obtuvo para el Alpha – Humeleno, componente que es común para los tres AEs. Lo que podemos concluir del análisis de estos tres AEs, es que la composición de monoterpenos monocíclicos oxigenados alquenos o no, hace la diferencia para el AE con mayor potencial virucidal; y que posiblemente están desempeñando un papel importante en el sinergismo de componentes minoritarios, los sesquiterpenos Beta-Cariofileno y Alpha-Humuleno. En cuanto al antagonismo de Cis-piperitona epoxido y Oxido de Piperitona, debe de presentarse otra característica fisicoquímica relevante, diferente al de aceptores de puentes de hidrogeno, y a la de energía libre de interacción con sitios peptídicos importante para bloquear la entrada del virus a su célula huésped; que los obligue a clasificarlos en un grupo químico desfavorable para la actividad virucidal. Analizando la lipofilicidad de estos dos compuestos se ha encontrado que tienen coeficiente de partición muy bajos, comparados con los otros tres grupos químicos.

Como el análisis en sílico de acoplamiento molecular, no está siendo suficiente para la asociación con respecto a los diferentes grupos químicos, para postularlos como sinérgicos o antagónicos; se adicionará al análisis, una herramienta farmacológica, que está asociada con la propiedad lipofílica de las membranas biológicas, como es el coeficiente de partición. Además, en vista del hallazgo acerca de la interacción de los componentes de los AEs con el colesterol en la envoltura de los virus envueltos (13), y con posiblemente las balsas lipídicas, que se requieren para la entrada de la partícula viral por endocitosis

a su célula huésped, en las primeras etapas del ciclo celular del virus CHIK (19); esta nueva herramienta nos aportará criterios adicionales para comprender las interacciones que se presentan con los componentes de los AEs y esas primeras etapas del ciclo viral, importantes para la propiedad virucidal. El coeficiente de reparto octano-agua se calculó usando la plataforma Web *SWISSADME*, cuyos valores obtenidos son muy aceptados por la industria farmacéutica, como herramienta de predicción farmacológica para la distribución de medicamentos a través de membranas biológicas bilipídicas. Para los monoterpenos monocíclicos oxigenados se obtuvieron los siguientes valores: Carvacrol (2.82), Timol (2.82), Pulegona (2.71), Mentona e Iso-Mentona (2.65); monoterpenos de hidrocarburos monocíclicos dienos conjugados o no, los siguientes valores: P- Cimeno (3.12), Gamma-Terpineno (3.31), Beta-Terpineno (3.31), Limoneno (3.31); y para los sesquiterpenos cíclicos alquenos Beta-Cariofileno (4.73), alpha-Humuleno (5.04), Germacreno D (4,89), Trans-Alpha Bergamoteno (4.73), Alpha Copaeno, Beta-bisaboleno (5.18). Los monoterpenos que tienen un efecto antagónico para la actividad virucidal como Cis-piperitone epoxide y Oxide de Piperitone mostraron un valor de 1.78. Analizando los valores obtenidos podemos ver que se mantiene la clasificación que realizamos inicialmente sobre los tres grupos de componentes químicos, indispensables para un hipotético sinergismo, principalmente con los sesquiterpenos que son muy afines a la parte completamente orgánica de la capa lipídica (valores de LogP > 4); y que los componentes antagónicos se mueven en un rango de LogP < 1.78. Con estas herramientas adicionales de análisis, continuaremos la discusión de los resultados obtenidos para el resto de AEs clasificados en el grupo A.

El AE de Clavo superó en actividad los AEs de Albaca y Canela (Tabla 1) reduciendo más de mil veces el título viral y considerándolo un agente virucidal de potencia media. Según la composición química (Tabla 2), dos grupos químicos están representados en el AE de Clavo, como se puede observar (entre paréntesis colocaremos el LogP): Eugenol (2.13), Acetato de Eugenol (2.37) y Chavicol (2,42) como monoterpenos monocíclicos oxigenados aromáticos; siendo el acetato de Eugenol el que tiene más sitios de unión para aceptar puentes de hidrogeno y enlaces rotables (3 y 5 respectivamente; datos sacados de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>). El tercer grupo químico, los sesquiterpenos cíclicos alquenos Beta-Cariofileno (4.73) y Alpha-Humuleno (5.04); faltando el segundo grupo químico como P- Cimeno, Gamma-Terpineno, Beta-Terpineno, Limoneno, para potenciar la actividad virucidal. El AEs de Albahaca, aunque tiene representación de los tres grupos: Timol (1.97%), Linalool (55.95%) grupo 1; Beta-Pineno (1.76%) y Beta-Elemento (1.65%) grupo 2; Trans-Alpha-Bergamoteno (3.43%) y Germacrene D (1.59%) grupo 3. La poca actividad del AE de Albahaca podría obedecer al muy bajo porcentaje del grupo químico 2; ya que el Linalol podría ser incluido en el grupo 1, por su valor de LogP de 2.65, y sus características químicas de aceptor de puentes de hidrogeno y de enlaces rotables (1 y 4 respectivamente). El AE de Canela, no contiene componentes del segundo grupo químico.

En el grupo B se incluyeron siete AEs: Eucalipto (con 92.0% de 1,8 Cineol,

Alpha-Terpineol y Limoneno), Incienso (con 69.17% de Alpha-Pinene, Alpha-Thujene, Limonene), Melaleuca (con 75.73% de Terpinen-4-ol, Gamma-Terpinene, Alpha-Terpinene), Romero (65.1 % de 1,8- Cineol, Alpha-Pinene, Camphor), *Hyptis mutabilis* (con 54.8% de Fenchona, 1,8-Cineol, Beta-Cariofileno, Germacreno-D, Bicyclogermacreno), *Lepechinia Vulcanicola* (LVC1) (con 51.2% de Alpha-Pineno, Limoneno, Beta-Cariofileno, Germacreno-D, Bicyclogermacreno), *Lepechinia salvifolia* (LS7) (con 52.0% de Pineno, Terpineno, Limoneno, Camphor, Campheno, Beta- Cariofileno, entre otros); con el orden de actividad virucidal siguiente: Eucalipto, *L. salvifolia* (LS7) > Romero > Melaleuca, *H. mutabilis* (HM1), *L. vulcanicola* (LVC1) > Incienso. La composición química del AE de *Eucalyptus radiata*, para los tres grupos químicos fueron: monoterpenos bicíclicos y monocíclicos oxigenados alquenos o no alquenos (88.35% de 1,8-Cineol, Terpinen 4-ol, Gamma- Terpeneol, Delta – Terpeneol) con valores de LogP de 2.5-2.74; monoterpenos de hidrocarburo alquenos monicíclicos (8.56 % de Limoneno, P-Cimeno, Alpha-Pineno, Beta-Pineno, Alpha-Terpineno, Beta-Terpineno, y Sabineno) con valores de LogP de 3-3.31. Sesquiterpenos cíclicos alquenos (con 0.42% de Beta-Cariofileno y Alpha- Humuleno) con valores de LogP entre 4.7-5. Elaissi y colaboradores (2012) (20), evaluaron AEs de 8 especies de *Eucalyptus*: *E. bicostata*, *E. cinerea*, *E. maidenii*, *E. odorata*, *E. sideroxylon*, *E. astringens*, *E. lahmmanii* y *E. leucoxylon* para la actividad virucidal contra el virus Coxsakievirus B3 (virus envuelto de ARN de cadena positiva). El AE de *E. astringens* mostró la mayor actividad ($IC_{50} = 8.4$ mg/mL), y con respecto a su composición reportada, encontramos la siguiente clasificación de sus componentes: monoterpenos bicíclicos y monocíclicos oxigenados alquenos o no alquenos (51.8 % de 1,8-Cineol, *tr*-Pinocarveol, Alpha-Terpeneol, Terpinen 4-ol, P-Cimeno-8-ol, *trans*-1(7),8-p-Menthadien-2-ol, *Cis*-1(7),8-p-Menthadien-2-ol, Carvacrol); monoterpenos tricíclicos hidroxilados alquenos o no alquenos (9.4% Epiglobulol, Globulol, Viridiflorol, Spathulenol); monoterpenos de hidrocarburos alquenos monociclicos (24.4% de Limonene, P-Cimeno, Alpha-Pineno, Gamma-Terpineno). Según lo reportados por los autores ninguno de los AEs, presentaron trazas de Sesquiterpenos cíclicos alquenos (Beta-Cariofileno y/o Alpha-Humuleno). El AE de similar composición química que el *E. astringens* y con no actividad virucidal fue el AE *E. leucoxylon*, el cual presentó diferencia en la concentración de monoterpenos alquenos monocíclicos (no superior al 12%) (20). Un estudio muy similar comparando cuatro AEs de del genero Melaleuca (*M. ericifolia*, *M. leucadendron*, *M. armillaris* y *M. styphelioides*) con su actividad virucidal contra virus herpes (HSV-1) fue realizado por Farag y colaboradores (21); encontrado diferencias en la reducción del título viral de más de un millón de veces con el AE de *M. armillaris*. Haciendo el análisis de la composición química reportadas por ellos para los AEs de *M. leucadendron* y *M. armillaris*, cuyo componente principal, el 1,8 -Cineol, superaba el 33% para ambos; podemos sacar de nuevo conclusiones sobre la función de la diversidad química de carácter sinérgico, con el resto de la composición de esos AEs. Según la clasificación de los tres grupos químicos, se encontró las siguientes diferencias;

donde el AE de *M. leucadendron* no contenía componentes o eran trazas en comparación al AE de *M. armillaris* de: monoterpenos oxigenados aromáticos o alquenos (0.82% Vs. 18.79% de Terpineno 4-ol; 0.0% Vs. 0.42% de *trans*-Alpha dehidroterpineol y *cis*-Piperitol), monoterpenos alquenos monocíclicos o bicíclicos (0.57% Vs. 16.17% de Alpha- Terpineno y Gamma-Terpineno; 0.0% Vs. 0.50% de D- Elemeno y Apha- Cadineno), sesquiterpenos monocíclicos alquenos (0.0% Vs. 0.53% de D- Germacreno y Beta- Germacreno). Para el AE de Melaleuca de nuestro estudio, se encontró la siguiente composición: monoterpenos bicíclicos y monocíclicos oxigenados alquenos o no alquenos (61.03 % de 1,8- Cineol, Terpinen 4-ol, Alpha- Terpineol), monoterpenos de hidrocarburo alquenos monocíclicos (28,69 % de Alpha-Pineno, P-Cimeno, Alpha- Terpineno, Gamma- Terpineno), Sesquiterpenos cíclicos alquenos (4.49% de Bicyclogermacrene, Aromadendreno, *Allo*-Aromadendreno, Beta-Cariofileno y Alpha Humulene); la concentración de monoterpenos de hidrocarburo alquenos monocíclicos (fue superior al 12%).

El AE de *Lepichinia Salvifolia* (LS7), del grupo B, mostró actividad virucidal similar al del Eucalipto. El análisis de los componentes, se presentó con un poco más de diversidad química, sin presencia de los monoterpenos oxigenados aromáticos, citado en el análisis de los primeros AEs: monoterpenos oxigenados bicíclicos o tricíclicos alquenos o no, con sitios aceptores de puentes de hidrógenos 23.0% (Borneol, Ledol, Guaiol, Camphor, con rangos de LogP de 2,19-3.4); monoterpenos de hidrocarburos alquenos monocíclicos 42.1% (Alpha-Pineno, Beta-Pineno, P-Cimeno, Alpha- Terpineno, Gamma- Terpineno, Limoneno y P-Mentha-1(7),8-diene con rangos de LogP de 3.12 - 3.31), Sesquiterpenos cíclicos alquenos 9.2% (Aromadendreno, *Allo*-Aromadendreno, Beta-Cariofileno y Alpha Humuleno con rangos de LogP de 4.27- 5.04). Aunque el AE de *Lepichinia vulcanicola* (LVC1), presentó la misma composición química, y la sumatoria de sus porcentajes de los sesquiterpenos cíclico alquenos es del 26.8 %, que es superior al AE LS7 (9.2% de Aromadendreno, *Allo*-Aromadendreno, Beta-Cariofileno y Alpha- Humuleno); es el grupo químico 1, el que establece la diferencia: 0.5% Vs. 10.3% Camphor, 0.9% Vs. 4.4% de Ledol, 0.7% Vs. 2.2% de Guaiol; y por esto es posiblemente la causa de su poca actividad. La actividad de LVC1, es igual al AE de HM1, que tiene reducido el porcentaje de monoterpenos de hidrocarburo alquenos monocíclicos (12.5 % de Alpha-Pineno, Beta-Pineno, Limoneno); lo que sí se puede observar, en el AE de Romero donde el porcentaje de monoterpenos de hidrocarburo alquenos monocíclicos es de 22.44%. En los 8 AEs de Eucaliptus estudiados por Elaissi y colaboradores (2012) (20), la concentración de monoterpenos monocíclicos alquenos no superior al 12%, posiblemente definió la poca actividad virucidal de AE de *E. leucoxylo*n.

De nuestro grupo B de AEs, el AE de Incensio no fue activo como “potencial Virucidal”, solo redujo una unidad logarítmica el título viral (Tabla 1), por que posiblemente no se encuentra representado el grupo químico 1 de monoterpenos bicíclicos y/o monocíclicos oxigenados en un alto porcentaje (tan solo un 1.28%) (Tabla 3).

El grupo C de AEs consistió de cuatro AEs de especies como (Tabla 4): *Lippia*

citriodora (Cedrón), *Lavandula angustifolia* (Lavanda), *Foeniculum vulgare* (Hinojo); con el siguiente orden de actividad: Cedron (11) > Cedron (10) > Lavanda > Hinojo (Tabla 1). El AE de Hinojo presentó la siguiente composición: 77.76% de monoterpenos monocíclico oxigenados (trans-Anethole y Metil- Chavicol), 18% de monoterpenos de hidrocarburo alquenos monicíclicos (Alpha-Pineno y Limoneno), y de Sesquiterpenos cíclicos alquenos, sólo un componente, 0.03% de Beta-Cariofileno. De nuevo se comprueba en este grupo, la importancia que el AE contenga, componentes de la estructura química 3, donde estos compuestos presentan un alto coeficiente de partición (> 4.5) y una alta energía libre de interacción con la proteína de envoltura (> 6.7 Kcal/mol). El AE de Lavanda no presenta componentes del grupo químico 2, con propiedades químicas relevante en sus moléculas como son los sitios aceptores de puentes de hidrogeno y/o enlaces rotables, y/o una proporción de dichas moléculas mayor de 12.5%, y su Log P >3. Con los AEs de Cedrón, se presentó un análisis en sus componentes, muy similares con pocas diferencias (Tabla 4), pero ante la evaluación de la actividad “potencial” virucidal, con una gran diferencia en su actividad (Tabla 1); lo que hace pensar en un sinergismo con algún componente minoritario; lo que ameritó un estudio minucioso de sus componentes y porcentajes. Las diferencias más significativas observadas fue en el grupo químico 3 (5.6% para Cedrón (10) y 9.4% para el Cedrón (11)); el Biciclogermacreo no estuvo presente en el AE Cedrón (10), podemos entonces pensar que este compuesto puede ser la causa de la sinergia observada en el AE Cedrón (11). También se observaron diferencias en el grupo químico 2, monoterpenos de hidrocarburo monociclicos alquenos, Limoneno, Alpha-Pineno y Alpha -Curcumeno (11.7% para Cedrón (10) y 15.3% para el Cedrón (11)); aunque la mayor diferencia se presentó para el Limoneno y Alpha- Curcumeno, éste último tiene cuatro enlaces rotables. Analizando la posibilidad de efecto antagónicos con compuestos de coeficiente de partición con LogP <1.9; se encuentra que también hay diferencias con el 6-methyl-5-hepten-2-one (2.8% para Cedrón (10) y 1.5% para el Cedrón (11)). Estas diferencias pueden ser los suficientemente fuertes para mostrar la actividad virucidal cien veces más alta para el AE Cedrón (11).

Essential Oils Componentes %	Albahaca ^a	Canela ^b	Clavo ^c	Copaiba ^d	Tomillo ^e	Orégano ^f	OC1 Ref. 7	MEO1 Ref. 10	MEO2 Ref. 8	CHIKV/ Dominios de Unión De las proteínas de envoltura (Kcal/mol)			
										I	II	III	
Linalool	55.95				5.47	3.29	1.6			1.2	-4.8	-5.1	-4.8
Trans-Cinnamaldehyde		81.49									-5.9	-4.9	-5.0
Eugenol	2.2		81.74								-6.1	-5.5	-5.5
Carvacrol					3.5	74.2					-5.5	-5.8	-5.5
Methyl Eugenol							53.9				-5.6	-6.3	-5.7
Terpinen-4-ol					1.48	0.71					-5.7	-5.4	-5.6
pulegone								18.8	5.5		-6.1	-5.8	-6.1
Beta-Caryophyllene		0.12	4.4	58.71	1.79	1.76	13.0	17.9	4.5		-6.7	-6.3	-6.6
1,8 Cineole	15.67						3.0				-5.4	-5.3	-5.4
Thymol	1.97				46.21	1.29			0.9		-5.8	-5.6	-5.6
Eugenol Acetate			12.29								-6.5	-5.9	-5.9
Cis-piperitone epoxide									29.9		-5.5	-5.5	-5.5
Alpha-terpinene						1.05					-5.4	-5.3	-5.4
Gamma-terpinene					10.11	5.19					-5.4	-5.3	-5.4
P-cymene					16.85	4.48					-5.5	-5.4	-5.4
2-Methoxycinnamaldehyde		7.67									-5.7	-5.6	-5.4
Chavicol			0.13								-5.2	-5.2	-5.1
Caryophyllene oxide			0.21								-6.9	-6.7	-6.5
Piperitone Oxide									25.6		-5.5	-5.5	-5.5
Alpha-Humulene			0.5	7.24			3.3	4.3	1.1		-6.9	-7.0	-6.9
Germacrene-D	1.59			3.76			3.4	10.6	5.8		-6.3	-5.8	-6.2
Menthone								11.9	7.4		-5.3	-5.4	-5.4
Cis-isomenthone								1.4			-5.8	-5.5	-5.5
Bicyclogermacrene							2.2	11.3	2.6		-6.7	-6.4	-6.7
Trans-Alpha-Bergamotene	3.43			7.68							-6.1	-5.6	-6.1
Alpha-Bulnesene							5.4				-6.6	-6.7	-6.4
Alpha-Copaene		0.42	0.05	4.78							-6.7	-6.4	-6.5
Neo-menthol								6.3			-5.4	-5.4	-5.4
Trans-Cinnamyl Acetate		3.35									-5.6	-5.8	-5.7
Beta-Bisabolene				2.05		2.12					-5.7	-5.6	-5.5
Beta-Elemene	1.65			0.99			2.4	1.2			-6.4	-6.0	-6.4
Delta- Elemene								0.8			-4.7	-5.1	-5.9
Alpha-Pinene					1.16	0.49		0.8	0.5		-5.3	-5.2	-5.3

Beta-Pinene	1.76									-5.3	-5.2	-5.3
Beta-Selinene						2.7				-7.0	-6.9	-7.0
Borneol					0.82					-5.3	-5.3	-5.3
Limonene					0.36			0.7		-5.2	-4.9	-5.2
gamma.-Muurolele								0.9		-4.8	-5.3	-6.2
Cis- Muurolo-4(14) dieno								0.7		-4.7	-5.3	-6.2
Espatuleno		0.1						0.7		-5.0	-5.1	-6.9
Epi- Cubenol								0.4		-4.6	-5.4	-6.5

a: Albahaca ID 171259. b: Canela ID 181949. C: Clavo ID 183378. d: Copai ID 182056 e. Timol ID 182334. f : Oregano ID 171778. .

Tabla 2. Composición Porcentual, Grupo A: de AEs *Ocimum basilicum* (Albahaca), *Cinnamomum cassia* (Canela), *Eugenia caryophyllata* (Clavo), Copaiba, Tomillo/ *Thymus vulgaris*, Oregano/*Origanum vulgare*, *Ocimum campechianum* (OC1), *Mintostachys mollis* (MEO1) y (MEO2). Análisis In Silico: Docking Molecular.

Essential Oils Componentes %	Eucalipto ^a	Incienso ^b	Melaleuca ^c	Romero ^d	HM1 Ref. 7	LVC1 Ref. 7	LS7 Ref. 7	CHIKV/ Dominios de Unión De las proteínas de envoltura (Kcal/mol)		
								I	II	III
Alpha-Pinene	0.96	48.39	2.21	11.91	3.8	8.2	6.9	-5.2	-5.4	-5.1
1,8 Cineole	78.79	0.2	2.58	41.56	12.6			-5.4	-5.3	-5.4
Terpinen-4-ol	0.69	0.68	44.84	0.82	0.3			-5.7	-5.4	-5.6
Gamma-Terpinene	0.46		18.27	0.96			6.7	-5.4	-5.3	-5.4
Alpha-Terpinene	0.12		8.62	0.84			2.1	-5.4	-5.6	-5.4
Delta-Terpineol	0.24							-4.4	-5.2	-5.8
Alpha-Terpineol	8.63	0.4	3.61	2.65				-5.3	-5.5	-5.3
Beta-Pinene	0.30	1.31	0.73	5.13	3.7		5.3	-5.3	-5.7	-5.3
Alpha-Thujene		11.02						-5.3	-5.4	-5.3
Limonene	4.47	9.76	0.88	2.69	4.8	18.9	9.7	-5.2	-4.9	-5.2
Fenchone					17.1			-5.5	-5.4	-5.5
Camphor				11.62	2.1	0.5	10.3	-5.3	-5.3	-5.3
Camphene				4.42			5.9	-5.1	-5.0	-5.1
Beta-Caryophyllene	0.31	1.32	0.4	4.38	10.9	8.7	5.1	-6.7	-6.3	-6.6
Germacrene-D		0.18			6.2	10.4		-6.3	-5.8	-6.2
Bicyclogermacrene			1.32		8.7	5.0		-6.7	-6.4	-6.7
1-Octen-3-ol						8.8		-4.3	-4.4	-4.3
Palustrol						7.4		-6.8	-6.6	-6.8
Delta-3-Carene						4.6		-5.4	-5.7	-5.4
P-Mentha-1(7),8-diene							7.4	-5.3	-5.5	-5.3
trans- P Mentha-1(7),8-dien-2-ol	0.13	0.28	0.23					-4.4	-5.0	-5.5
Delta-Cadinene						2.3		-6.4	-6.7	-6.4

Ledol						0.9	4.4	-6.8	-6.6	-6.9
Myrcene	0.66	3.23		1.56				-4.5	-4.3	-4.5
Octyl Acetate		3.95						-4.4	-4.6	-4.6
P-Cymene	0.97	3.1	1.59	1.91			4.0	-5.5	-5.4	-5.4
Sabynene	0.62	4.6			2.8			-5.0	-5.1	-4.9
Spathulenol					3.0	0.6		-7.1	-6.8	-7.1
Terpinolene			3.04				1.5	-5.7	-5.5	-5.7
Beta-Bourbonene					3.4			-6.4	-6.3	-6.4
Alpha-Phellandrene		1.55						-5.6	-5.6	-5.4
Alpha-Humulene	0.11	0,25	0.1	0.37	1.4	2.8	1.6	-6.9	-7.0	-6.9
Borneol	0.04			2.55	0.4			-5.3	-5.3	-5.3
Linalool		0.1		0.86			1.0	-4.8	-5.1	-4.8
Guaiol						0.7	2.2	-5.0	-5.7	-6.8
Aromadendrene			1.19	0.11			1.2	-4.7	-4.8	-6.8
Allo- Aromadendreno			0.58		0.4	0.3	1.3	-4.7	-4.9	-6.7

a: Eucalipto ID 1713012. b: Incienso ID 181253. C: Melaleuca ID 181177. d: Romero ID 171806 .

Tabla 3. Composición Porcentual, Grupo B: de AEs *Eucalyptus radiata* (Eucalipto), *Malaleuca alternifolia* (Melaleuca), Burseraceae -*Boswellia spp* (Incienso), *Rosmarinus officinalis* (Romero), *Hyptis mutabilis* (HM1), *Lepechinia vulcanicola* (LVC1), *Lepichinea salvifolia* (LS7). Análisis In Silico: Docking Molecular.

Essential Oils Componentes %	Lavanda ^a	Hinojo ^b	<i>Lippia citridora</i> (10) Ref 11	<i>Lippia citridora</i> (11) Ref 11	CHIKV/ Dominios de Unión De las proteínas de envoltura (Kcal/mol)		
					I	II	III
Linalool	34.23		0.8	0.7	-4.8	-5.1	-4.8
Linalyl Acetate	28.16				-5.0	-5.3	-5.2
Trans-Anethole		74.48			-5.3	-5.5	-5.3
Geranial			17.5	18.9	-5.2	-4.2	-4.8
Neral			15	15.6	-5.4	-4.5	-4.9
Limonene		9.07	8.4	10.7	-5.2	-4.9	-5.2
Byciclogermacrene				1.3	-6.7	-6.4	-6.7
Trans-Sabinene hydrate					-5.4	-5.1	-5.4
Alpha-Phellandrene					-5.6	-5.6	-5.4
Alpha-Pinene		8.93	0.5	0.7	-5.2	-5.4	-5.1
Sabinene					-4.1	-4.8	-4.0
Beta-Caryophyllene	3.25	0.03	2.6	2.3	-6.7	-6.3	-6.6
Alpha-Curcumene			2.8	3.9	-4.4	-4.8	-4.3
Beta-Bourbonene			0.7	0.8	-6.4	-6.3	-6.4
Alpha –Copaene			0.6	0.5	-6.7	-6.4	-6.5

Alpha- Gurjunene					-4.8	-4.9	-4.8
1,8-Cineole*			3.6	5	-5.4	-5.5	-5.4
Lavandulyl Acetate	5.17				-5.2	-5.1	-5.2
Cis-Beta-Ocimene	4.61				-5.1	-4.8	-5.1
Terpinen-4-ol	4.01				-5.7	-5.4	-5.6
6-methyl-5-hepten-2-one			2.8	1.5	-5.0	-4.7	-4.5
Geraniol			4.4	2.7	-4.8	-4.7	-4.7
Nerol			5.1	2.0	-5.9	-5.9	-5.3
Fenchone		3.08			-5.5	-5.4	-5.5
Methyl Chavicol		3.28			-5.4	-5.2	-5.4
Trans-Beta-Farnesene	3.26				-5.0	-5.0	-5.0
Trans-Beta-Ocimene	2.08		3.0	1.8	-5.1	-4.9	-5.1
Alpha-Terpineol*	1.35				-5.3	-5.5	-5.3
Caryophyllene* oxide			1.8	5.0	-6.9	-6.7	-6.5
Espatulanol			4.2	4.7	-5.0	-5.1	-6.9

a: Lavanda ID 160910. b: Hinojo ID 161894.

Tabla 4. Composición Porcentual, Grupo C: *Lippia citriodora* (Cedrón), *Lavandula angustifolia* (Lavanda), *Foeniculum vulgare* (Hinojo). Análisis In Silico: Docking Molecular.

Las comparaciones aquí realizadas, obedecen a un sentir como investigador, de hacer más comprensible el estudio de la actividad biológica de los AEs especialmente la actividad antiviral, que en aspectos de sinergismos y antagonismo “in situ” de sus componentes, poco pude encontrar en la literatura; lo más cercano es el estudio de la actividad de los componentes individuales en el sistema biológico, y otros intentos de demostrar sinergias de los aceites mezclados (22-24). La actividad antiviral de la mayoría de los componentes principales de los AEs aquí estudiados, han sido reportados con actividad antiviral, con su mecanismo de acción dilucidado (22), clasificándolos unos como inhibidores de la adherencia del virus y otros como virucidas. Schnitzler y colaboradores en el 2019 (22) publicaron una revisión, donde encontraron que tenían actividad virucidal contra herpes virus (HSV-1 y HSV-2) el: Carvacrol, Timol y Eugenol; y 1,8- Cineol, Terpeneol-4-ol, Borneol, Geraniol, Neral, Alpha -Terpineol, Mentol, P-Cimeno, Alpha -Pino, Beta-Pino, Gamma- Pino, Limoneno y Beta- Cariofileno eran inhibidores de la adherencia del virus. Lee y colaboradores (2020), encontraron actividad sinérgica con la mezcla de los AEs de *doTERRA* de Oregano y Timol para la actividad antimicrobiana, utilizando el ensayo de “Tablero de Ajedrez”, con un valor de 0.37 (23); también, efectos sinérgicos como antagonísticos se han demostrado en mezclas de AEs como insecticidas (24).

CONCLUSIONES

El estudio realizado a veinte AEs, para asociar la actividad virucidal con un rango de actividad biológica, dada por el valor Log *Rf*, llevo a establecer unos parámetros empíricos que deben de cumplir los componentes de aceites esenciales; para mínimo tener un valor de Log *Rf* >3

1. Los componentes mayoritarios deben de contemplar una diversidad química (llamado grupo químico 1) de monoterpenos monocíclicos aromáticos oxigenados o monoterpenos monocíclicos o bicíclicos alquenos oxigenados, o no alquenos, que se encuentre en un rango de Log P de 2.1 a 2.8
2. El grupo químico 1, debe de tener al menos un componente con sitios aceptores de puentes de hidrógeno o varios enlaces “rotables”. El Linalool, 1.8- Cineol hace parte de este grupo, por las propiedades químicas.
3. El grupo químico 2, debe de tener un porcentaje superior al 12% de monoterpenos de hidrocarburos monocíclicos o bicíclicos alquenos, que se encuentre en un rango de Log P de 3 a 3.8.
4. El grupo químico 2, debe de tener en sumatoria en los varios componentes, varios sitios aceptores de puentes de hidrógeno y enlaces “rotables”. Esta es la principal característica del grupo químico 2.
5. El grupo químico 3, debe de contener al menos componentes minoritarios como sesquiterpenos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos alquenos, que se encuentre en un valor de LogP de > 4.5; y que establezcan alto valores de energía libre con el péptido de unión de la proteína de envoltura del virus en estudio (valores > 6.7 Kcal/mol).
6. Con el grupo químico 3, es con el que se establece el sinergismo.
7. Los componentes de los AEs con valor de Log P < 1,9 no deben superar el 2.0 %, porque se presenta antagonismos con los demás componentes.

La presente investigación, trató de relacionar ciertas propiedades químicas, fisicoquímicas y biológicas de los componentes “in situ” de los AEs, como criterios para establecer una regla empírica, para postular la “potencia” virucida; candidatar AEs para una aplicación farmacológica a corto plazo como es la desinfección de ambientes hospitalarios, superficies de uso quirúrgico, y formulación de tópicos con acción virucidal en mucosas como las nasales; y a largo plazo formulaciones encapsulas de AEs con medicamentos actuales, después de haber estudiados los ensayos clínicos de biodisponibilidad.

AGRADECIMIENTOS

El apoyo financiero provino de COLCIENCIAS, Ministerio de Educación Nacional, Ministerio de Industria, Comercio y Turismo e ICETEX, Convocatoria Ecosistema Científico- Colombia Científica. Financiamiento por el fondo “Francisco José de Caldas”

(Subvención RC-FP 44842-212-2018). Agradecemos a: la Dra. Elena Stashenko del Centro de Investigación de Biomoléculas (CIBIMOL)/Universidad Industrial de Santander (UIS); al Centro de Investigación de Excelencia – CENIVAM, Bucaramanga, Santander-Colombia, y doTERRA, por el suministro de los aceites esenciales evaluados en este trabajo. Al CODI (Comité para el Desarrollo de la Investigación-Universidad de Antioquia) / por el apoyo financiero: “Sostenibilidad 2021, RC ES84190037”. Y finalmente a la “Dirección de Redes en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, DC, Colombia” por brindarnos el CHIKV.

REFERENCIAS

1. Acosta-Reyes, J., Navarro-Lechuga, E., & Martínez-Garcés, J. C. (2015, 1 junio). Chikungunya fever: history and epidemiology. *Salud Uninorte*, 31(3), 621-630. <https://doi.org/10.14482/sun.31.3.7486>.
2. Vairo, F., Haider, N., Kock, R., Ntoumi, F., Ippolito, G., & Zumla, A. (2019). Chikungunya: Epidemiology, pathogenesis, clinical features, management, and prevention. *Infectious Disease Clinics of North America*, 33(4), 1003–1025. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.08.006>
3. Agudelo-Gómez, L. S., Gómez Ríos, G. A., Durán García, D. C., Stashenko, E., & Betancur-Galvis, L. (2010). Composición química y evaluación de la actividad antiherpética in vitro de aceites esenciales de *Lippia alba* (Mill) NE Brown y sus componentes mayoritarios. *Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud*, 42(3), 230-239. ISSN: 2145-8464
4. James, P. J., & Callander, J. T. (2012). Bioactivity of tea tree oil from *Melaleuca alternifolia* against sheep lice (*Bovicola ovis* Schrank) in vitro. *Veterinary Parasitology*, 187(3–4), 498–504. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.02.004>
5. González-Cardenete, M. A., Hamulić, D., Miquel-Leal, F. J., González-Zapata, N., Jimenez-Jarava, O. J., Brand, Y. M., Restrepo-Mendez, L. C., Martínez-Gutiérrez, M., Betancur-Galvis, L. A., & Marín, M. L. (2022). Antiviral profiling of C-18- or C-19-functionalized semisynthetic abietane diterpenoids. *Journal of Natural Products*, 85(8), 2044–2051. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.2c00464>
6. Phuong, T. V., Nguyen, Haibo Yu, Keller P.A. (2018). Molecular Docking Studies to Explore Potential Binding Pockets and Inhibitors for Chikungunya Virus Envelope Glycoproteins. *Interdiscip Sci.*, 10(3):515-524. doi: 10.1007/s12539-016-0209-0.
7. Brand, Y. M., Roa-Linares, V. C., Betancur-Galvis, L. A., Durán-García, D. C., & Stashenko, E. (2016). Antiviral activity of Colombian Labiatae and Verbenaceae family essential oils and monoterpenes on Human Herpes viruses. *Journal of Essential Oil Research*, 28(2), 130–137. <https://doi.org/10.1080/10412905.2015.1093556>
8. Zapata, B., Durán, C., Stashenko, E., Betancur-Galvis, L., & Mesa-Arango, A. C. (2009). Actividad antimicótica, citotoxicidad y composición de aceites esenciales de plantas de la familia Labiatae. *Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud*, 41(3), 223-230. ISSN: 2145-8464
9. Zapata, B., Betancur-Galvis, L., Duran, C., & Stashenko, E. (2014). Cytotoxic activity of Asteraceae and Verbenaceae family essential oils. *Journal of Essential Oil Research*, 26(1), 50–57. <https://doi.org/10.1080/10412905.2013.820674>

10. Tangarife-Castaño, V., Roa-Linares, V., Betancur-Galvis, L. A., Durán García, D. C., Stashenko, E., & Mesa-Arango, A. C. (2012). Antifungal activity of Verbenaceae and Labiatae families essential oils. *Pharmacologyonline*, 1(1), 133-145. ISSN: 1827-8620.
11. Escobar P., Milena Leal S., Herrera L.V., Martínez J.R., Stashenko E. (2010) Chemical composition and antiprotozoal activities of Colombian *Lippia* spp essential oils and their major components. *Mem Inst Oswaldo Cruz. Mar*;105(2):184-90. doi: 10.1590/s0074-02762010000200013.
12. Wani, A. R., Yadav, K., Khursheed, A., & Rather, M. A. (2021). An updated and comprehensive review of the antiviral potential of essential oils and their chemical constituents with special focus on their mechanism of action against various influenza and coronaviruses. *Microbial Pathogenesis*, 152(104620), 104620. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104620>.
13. Mediouni, S., Jablonski, J. A., Tsuda, S., Barsamian, A., Kessing, C., Richard, A., Biswas, A., Toledo, F., Andrade, V. M., Even, Y., Stevenson, M., Tellinghuisen, T., Choe, H., Cameron, M., Bannister, T. D., & Valente, S. T. (2020). Oregano oil and its principal component, carvacrol, inhibit HIV-1 fusion into target cells. *Journal of Virology*, 94(15). <https://doi.org/10.1128/JVI.00147-20>
14. Lai, W.-L., Chuang, H.-S., Lee, M.-H., Wei, C.-L., Lin, C.-F., & Tsai, Y.-C. (2012). Inhibition of herpes simplex virus type 1 by thymol-related monoterpenoids. *Planta Medica*, 78(15), 1636–1638. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1315208>
15. Shah, M., & Kumar, S. (2020). Role of cholesterol in an atid herpesvirus 1 infections in vitro. *Virus Research*, 290(198174), 198174. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198174>
16. Bahr, T., Butler, G., Rock, C., Welburn, K., Allred, K., & Rodriguez, D. (2021, 22 marzo). Cholesterol-lowering activity of natural mono- and sesquiterpenoid compounds in essential oils: A review and investigation of mechanisms using in silico protein–ligand docking. *Phytotherapy Research*, 35(8), 4215-4245. <https://doi.org/10.1002/ptr.7083>
17. Meneses, R., Ocazonez, R. E., Martínez, J. R., & Stashenko, E. E. (2009). Inhibitory effect of essential oils obtained from plants grown in Colombia on yellow fever virus replication in vitro. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 8(1), 8. <https://doi.org/10.1186/1476-0711-8-8>
18. Silva, J. K. R. da, Figueiredo, P. L. B., Byler, K. G., & Setzer, W. N. (2020). Essential oils as antiviral agents. Potential of essential oils to treat SARS-CoV-2 infection: An in-silico investigation. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(10), 3426. <https://doi.org/10.3390/ijms21103426>.
19. Izumida, M., Hayashi, H., Tanaka, A., & Kubo, Y. (2020). Cathepsin B protease facilitates Chikungunya virus envelope protein-mediated infection via endocytosis or macropinocytosis. *Viruses*, 12(7), 722. <https://doi.org/10.3390/v12070722>
20. Elaissi, A., Rouis, Z., Salem, N. A. B., Mabrouk, S., ben Salem, Y., Salah, K. B. H., Aouni, M., Farhat, F., Chemli, R., Harzallah-Skhiri, F., & Khouja, M. L. (2012). Chemical composition of 8 eucalyptus species' essential oils and the evaluation of their antibacterial, antifungal and antiviral activities. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 12(1), 81. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-12-81>
21. Farag, R. S., Shalaby, A. S., El-Baroty, G. A., Ibrahim, N. A., Ali, M. A., & Hassan, E. M. (2004). Chemical and biological evaluation of the essential oils of different *Melaleuca* species. *Phytotherapy Research: PTR*, 18(1), 30–35. <https://doi.org/10.1002/ptr.1348>.
22. Schnitzler, P. (2019). Essential oils for the treatment of herpes simplex virus infections. *Chemotherapy*, 64(1), 1–7. <https://doi.org/10.1159/000501062>.

23. Lee, S., Kim, H., Beuchat, L. R., Kim, Y. & Ryu, J. H. (2020, septiembre). Synergistic antimicrobial activity of oregano and thyme thymol essential oils against *Leuconostoc citreum* in a laboratory medium and tomato juice. *Food Microbiology*, 90, 103489. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2020.103489>

24. Faraone, N., Hillier, N. K. & Cutler, G. C. (2015, 26 mayo). Plant Essential Oils Synergize and Antagonize Toxicity of Different Conventional Insecticides against *Myzus persicae* (Hemiptera: Aphididae). *PLOS ONE*, 10(5), e0127774. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127774>

ÍNDICE REMISSIVO

A

Academic performance 130, 142, 143
Aceites esenciales 1, 2, 5, 7, 20, 21
Acoplamiento molecular 1, 4, 11
Activación alcalina 55
Agua residual 110, 111, 115, 117, 120, 121

C

Catalytic pyrolysis 24, 25, 26, 28, 30, 31, 32
Chikungunya 1, 2, 3, 21, 22
Coagulación 110, 119
Compuestos cementosos 55
Concreto 53, 55, 61, 105, 145
Costos 80, 81, 82, 83, 117, 120, 121
Cultivo celular 3, 5, 6

E

Educational research 130
Eficiencia 51, 80, 81, 87, 88, 89
Electrocoagulación 110, 111, 112, 113, 115, 116, 117, 118, 121, 122
Estabilidad mecánica 92

F

Floculación 110, 119
Fundición 80, 81, 89, 90

G

Género 37, 38, 39, 40, 42, 44, 46, 48, 49, 52
Geología 62, 63, 64, 65, 67, 77, 79
Geomorfología 62, 63, 64, 65, 66, 69, 77, 78, 79
Geopolimerización 55, 56
Geopolímeros 53, 54, 55, 56, 58, 59, 60, 61
Grados de libertad 92, 94, 96, 100, 107, 108

I

Instrumento MBI 37, 45

L

Logistics models 123

M

Materiales alternativos 53

Mejora 80, 81, 89, 90, 130

Mercurio 110, 111, 115, 116, 117, 121, 122

MIPYMES 37, 38, 39, 40, 41, 42, 45, 46, 48, 49, 51, 52

Morfodinámica 62, 71, 72, 73

Multivariate statistics 123

N

Nivel de Burnout 37, 39, 40, 42, 44, 45, 46, 48, 49

P

Performance improvement 123

Polymer 25, 26, 36

Polystyrene 24, 25, 26, 35, 36

Protocol formal description 130

R

Recycling 24, 25, 36

Reducción 4, 5, 6, 13, 62, 74, 75, 80, 81, 84, 112, 118

Regression models 123, 127, 131, 143

Rio Sinú 62, 65, 66, 67, 77, 78, 79

Robot de rescate 92, 93, 94, 96, 100, 101, 106, 108

S

Safety and Health Audits 123

Síndrome de Burnout 37, 39, 40, 42, 49

Sistemas mecánicos 92

Styrene 24, 25, 27, 30, 31, 35, 36

V

Virus 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 13, 19, 20, 21, 22

W

Waste 24, 25, 35, 36, 54

Workplace accidents 123, 129




Entre
CIENCIA
e
INGENIERIA
4

www.atenaeditora.com.br 

contato@atenaeditora.com.br 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 



Entre

CIENCIA

e

INGENIERIA

4

www.atenaeditora.com.br 

contato@atenaeditora.com.br 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 