

Utilización de fitofármacos para mejorar la artritis post-chikungunya como terapia alternativa

Use of Phytopharmaceuticals to improve post-chikungunya arthritis as alternative therapy

Autores: Yailin Morera Galvan ¹ <https://orcid.org/0000-0003-4772-6856> E-mail address: yailin.doct2022@gmail.com. José Alberto Afonso de León² <https://orcid.org/0000-0001-5741-2426>

¹ Policlínico “José Jacinto Milanés”. Matanzas. Cuba.

² Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Matanzas, Cuba.

¹ Doctora en Medicina. Especialista en MGI. Máster en Educación Médica. Profesor Instructor. Policlínico “José Jacinto Milanés”. Matanzas, Cuba.

² Doctor en Medicina. Especialista 2^{do} grado de Medicina Interna. Máster en Enfermedades infecciosas. Doctor en Ciencias Pedagógicas. Profesor Titular e Investigador Agregado. Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Matanzas, Cuba.

Resumen

La fiebre por chikungunya (CHIKF), es causada por un virus perteneciente a la familia de las Arbovirosis, género Flaviviridae que provoca una sintomatología variada e incapacitante y los tratamientos convencionales son insuficientes, basado principalmente en antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y analgésicos, con efectos secundarios notables en tratamientos prolongados. Esto ha impulsado la búsqueda de alternativas donde juega un rol importante la medicina natural y tradicional. Esta revisión aborda el uso de fitofármacos para el alivio de la artritis post-chikungunya con consumos de plantas como la *Annona muricata* L. (hojas de

guanábana) y *Sambucus nigra* L. (saúco blanco). La revisión integra conocimientos etnobotánicos, mecanismos antiinflamatorios y antivirales, así como consideraciones de seguridad, con el fin de proponer un enfoque racional y accesible dentro de la Medicina Natural y Tradicional. Se describen los perfiles fitoquímicos de ambas plantas, ricos en metabolitos secundarios como acetogeninas, alcaloides, flavonoides y ácidos fenólicos, y se detallan sus mecanismos de acción bioquímicos y moleculares. La evidencia sugiere que estos compuestos ejercen efectos sinérgicos sobre múltiples dianas de la inflamación: inhibición de la replicación viral inicial, supresión de la producción de citoquinas proinflamatorias claves y la atenuación del estrés oxidativo asociado. La revisión también aborda consideraciones toxicológicas, y la necesidad crucial de ensayos clínicos controlados para validar eficacia y seguridad en pacientes con CHIKF. Se concluye destacando como estos fitocomplejos representan una estrategia terapéutica multimodal prometedora en el contexto actual epidémico.

Palabras Claves: Chikungunya, artralgia, inflamación, *Annona muricata*, *Sambucus nigra*, fitoterapia, Arbovirosis.

Abstract:

Chikungunya fever (CHIKF) is caused by a virus belonging to the Arbovirus family, genus Flaviviridae. It produces a diverse and disabling range of symptoms, and conventional treatments, mainly based on non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS) and analgesics, are insufficient, with notable side effects from prolonged use. This has driven the search for alternatives where natural and traditional medicine plays a significant role. This review addresses the use of phytopharmaceuticals for the relief of post-chikungunya arthritis, utilizing plants such as *Annona muricata* L. (soursop leaves) and *Sambucus nigra* L. (elderberry or black elder). The review integrates ethnobotanical knowledge, anti-inflammatory and antiviral mechanisms, as well as safety considerations, to propose a rational and accessible approach within Natural and Traditional Medicine. The phytochemical profiles of both plants are described; they are rich in secondary metabolites like acetogenins, alkaloids,

flavonoids, and phenolic acids, and their biochemical and molecular mechanisms of action are detailed. Evidence suggests these compounds exert synergistic effects on multiple inflammatory targets: inhibiting initial viral replication, suppressing the production of key pro-inflammatory cytokines and attenuating associated oxidative stress. The review also addresses toxicological considerations and the crucial need for controlled clinical trials to validate efficacy and safety in CHIKF patients. It concludes by highlighting how these phytocomplexes represent a promising multimodal therapeutic strategy in the current epidemic context.

Keywords: Chikungunya, arthralgia, inflammation, *Annona muricata*, *Sambucus nigra*, phytotherapy, Arboviral diseases.

Introducción

La infección por chikungunya (CHIKV) es causada por un virus perteneciente a la familia de las Arbovirosis, género *Flaviviridae* cuya principal manifestación clínica es la poliartralgia simétrica, severa, incapacitante, muy dolorosa y persistente, que puede evolucionar hacia la artropatía crónica. Este virus se transmite por el mosquito *Aedes*, y ha emergido como un problema de salud pública global, con brotes explosivos en regiones tropicales y subtropicales. El término "chikungunya" deriva de una palabra en el idioma Kimakonde que significa "doblar", describiendo la postura encorvada de los pacientes debido al dolor articular debilitante.⁽¹⁾

El verdadero desafío clínico, sin embargo, radica en la fase crónica. Estudios han documentado que entre el 30% y el 50% de los pacientes desarrollan artralgia persistente, y un subgrupo significativo progresa a artritis erosiva clínicamente indistinguible de la artritis reumatoide. Esta cronicidad se atribuye a una compleja interacción entre la persistencia viral en macrófagos sinoviales y fibroblastos, y una respuesta inmune aberrante y sostenida que perpetúa el daño tisular.⁽²⁾

Tras la inoculación, el virus infecta fibroblastos sinoviales, células del músculo esquelético y del estroma articular, desencadenando una intensa respuesta inmunoinflamatoria. La liberación masiva de mediadores como el factor de necrosis

tumoral alfa (TNF- α), interleuquina-6 (IL-6), interleuquina-1 beta (IL-1 β) y quimioquinas (MCP-1, IL-8) resulta en la infiltración de elementos en el espacio articular, perpetuando la inflamación, el dolor y el daño tisular.⁽³⁾

El manejo farmacológico actual es sintomático y se basa en analgésicos (paracetamol), antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y en casos severos, corticosteroides o fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Sin embargo, estos fármacos ofrecen un alivio parcial, no modifican la historia natural de la enfermedad crónica y presentan riesgos de toxicidad gastrointestinal, renal y cardiovascular. Esta limitación ha renovado el interés en terapias complementarias y alternativas entre los pacientes, entre las cuales la fitoterapia ocupa un lugar destacado por su accesibilidad, bajo costo y percepción de seguridad.

Justificación: La medicina tradicional de diversas culturas ha utilizado plantas medicinales para tratar estados febriles y reumáticos. El resurgimiento del interés científico en fitofármacos se basa en su potencial de seguridad generalmente favorable y su accesibilidad. Plantas como la *Annona muricata* (guanábana) y el *Sambucus nigra* (sauco blanco) destacan por sus actividad antiinflamatoria y antiviral, por lo que esta revisión busca analizar el potencial de la MNT (medicina natural y tradicional) como un agente modulador de la inflamación articular crónica posterior a la infección por CHIKV.

Desarrollo

La fitoterapia y/o el uso de plantas medicinales o sus derivados con fines terapéuticos constituye uno de los pilares más antiguos y extendidos de la Medicina Natural y Tradicional. Esta disciplina, reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), integra conocimientos, prácticas y recursos provenientes de la experiencia cultural acumulada por diversos pueblos, con el objetivo de prevenir, diagnosticar y tratar enfermedades, así como promover la salud. Su relevancia contemporánea radica no solo en su valor histórico, sino en su accesibilidad, bajo



costo relativo y la percepción generalizada de ser una opción más natural y con menos efectos adversos que algunos fármacos sintéticos. ⁽⁴⁾

En el contexto actual, marcado por la cronicidad de muchas enfermedades y los efectos secundarios de tratamientos prolongados, la fitoterapia ha experimentado un resurgimiento como terapia complementaria o alternativa. Su enfoque holístico, que a menudo busca tratar al individuo en su conjunto y no solo los síntomas aislados, genera un gran interés tanto en la población como en la comunidad científica. Sin embargo, este uso debe transitar desde la tradición empírica hacia un modelo basado en la evidencia, donde la investigación farmacológica valide la eficacia, identifique los principios activos, establezca dosis seguras y documente las posibles interacciones y toxicidades. ⁽⁵⁾

Metodología

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, Scopus, Web of Science, SciELO y Google Académico hasta noviembre de 2025. Se seleccionaron artículos en inglés y español, priorizando revisiones y ensayos clínicos. La información se sintetizó para elaborar una revisión narrativa. La metodología se diseñó para identificar, seleccionar y sintetizar la evidencia más relevante y actualizada.

La selección de fuentes buscó equilibrar la relevancia clínica y farmacológica. Se incluyeron artículos que validan las propiedades bioquímicas y farmacológicas del saúco y la guanábana, así como revisiones clínicas sobre su aplicación en condiciones inflamatorias. Este enfoque permite una perspectiva integral, desde la ciencia básica hasta la aplicación práctica y los riesgos documentados.

***Annona muricata* L. (Guanábana):**

En la medicina tradicional de América Latina y el Caribe, las hojas de guanábana se han empleado en infusión o cataplasma para tratar dolores reumáticos, fiebre e infecciones. Pertenece a la familia Annonaceae, y es un árbol pequeño, perenne de 3-10 m de altura generalmente. Su distribución es en América y se cultiva en zonas

tropicales y subtropicales del mundo. Es una especie de planta muy sensible al frío y requiere de suelos profundo, bien drenados, rico en materia orgánica y pH ácido.

Características Físicas

- Hojas: Simples, oblongas, verde oscuro brillante, perennes.
- Flores: Grandes, solitarias, color crema-amarillento, crecen en tronco/ramas con aroma penetrante.
- Fruto: Grande (hasta 40 cm, 2-4 kg), piel verde con espinas blandas, pulpa blanca, numerosas semillas negras.



Dentro de sus usos principales tenemos su consumo como fruta fresca, jugos, batidos y helados. También es usado como árbol ornamental y de sombra para otras plantas como el café. No se recomiendan el consumo de partes como las semillas y está contraindicado en Embarazadas y niños pequeños. Las hojas son ricas en Acetogeninas Anonáceas, muricina, muricatocinas A y B que son poliquétidos de cadena larga considerados los principales responsables de la actividad biológica. También contienen compuestos fenólicos como los ácidos clorogénicos, cafeicos, y flavonoides (rutina, quercetina). ⁽⁶⁾

Estudios in vitro demuestran que el extracto de las hojas inhiben la replicación de virus con envoltura, posiblemente mediante la interrupción de la membrana viral o la modulación de la entrada celular. Aunque los estudios directos con CHIKV son escasos, esta actividad sugiere un potencial para reducir la carga viral inicial. En modelos de artritis inducida en ratas, extractos de *A. muricata* redujeron

significativamente los niveles séricos de TNF- α , IL-1 β e IL-6, con una eficacia comparable a algunos AINES de referencia. Por otra parte las acetogeninas y flavonoides reducen la producción de prostaglandinas (PGE2) y leucotrienos proinflamatorios. Esta inhibición dual puede ofrecer ventajas sobre los AINES. También su alto contenido fenólico neutraliza especies reactivas de oxígeno (ROS), que exacerban la inflamación y el daño al cartílago articular. ⁽⁷⁾

Se debe tener en cuenta su potencial neurotóxico ya que las acetogeninas que contiene provoca trastornos neurológicos por lo que a personas con Parkinson se les desaconseja totalmente su uso debido al riesgo teórico de empeoramiento de los síntomas. También ocasionan problemas gastrointestinales ya que el consumo excesivo puede causar náuseas, vómitos o malestar estomacal. Las hojas tienen propiedades hipotensoras y cardiodepresoras, por lo que personas con presión baja o que tomen medicamentos para la hipertensión deben tener especial cuidado, potenciando el efecto de fármacos antihipertensivos y antidiabéticos. En casos de consumo muy elevado y prolongado, hay reportes de posible daño hepático o renal, aunque la evidencia científica es limitada. No se recomienda su uso durante el embarazo o la lactancia por falta de estudios de seguridad. ⁽⁸⁾

Sin embargo, los extractos acuosos o hidroalcohólicos de hoja utilizados en dosis terapéuticas tradicionales para tratamientos agudos (como en CHIKF) no han mostrado esta toxicidad en modelos relevantes. La estandarización y purificación son esenciales. Se recomienda su consumo moderado y ocasional y evitar el uso diario o a largo plazo. No hay una dosis segura establecida; si se consume, que sea en pequeñas cantidades y no concentrada. Muchas de las propiedades medicinales atribuidas a la guanábana (como anticancerígena) no están respaldadas por suficientes estudios clínicos en humanos y no sustituye tratamientos médicos convencionales. ⁽⁹⁾

Sambucus nigra L. (Saúco Blanco/Europeo):

Fue utilizado durante siglos en Europa y América del Norte para gripes, resfriados y dolores reumáticos. Pertenece a la familia Adoxaceae / Caprifoliaceae, que es un

arbusto grande o árbol pequeño caducifolio de 2-10 m de altura. Su principal distribución es por Europa, Asia occidental, norte de África y fue introducido y naturalizado en América.

Sus hojas son muy pequeñas, agrupadas en grandes corimbos planos (hasta 25 cm), de color blanco crema y muy perfumadas. Las flores son en forma de ramas, con aroma muy penetrante y sus frutos son pequeñas bayas de 5-6 mm en racimos, de color púrpura-negro al madurar. Se adapta al clima templado y tolera mejor el frío. Dentro de sus usos principales tenemos las bayas de forma cocidas para preparar mermeladas, jarabes y vinos; y las flores para jarabes e infusiones y se usa tradicionalmente para la gripe, resfriados, y como expectorante y/o antiinflamatorio. También es utilizado como planta ornamental, y su madera se utiliza para trabajos pequeños y refugio para animales. ⁽¹⁰⁾



Las flores que son las más usados, y las bayas poseen propiedades diaforéticas, antiinflamatorias y antivirales. Contiene grandes concentraciones de Flavonoides como la rutina, isoquercitrina, astragalina, quercetina (presente como glucósidos). Estudios muestran que los extractos de saúco (especialmente de bayas) inhiben la replicación de virus de influenza y otros virus respiratorios mediante la neutralización directa y la estimulación del sistema inmunitario. En el contexto del CHIKV, esta inmunomodulación podría ayudar a regular la "tormenta de citoquinas" sin suprimir la respuesta antiviral necesaria. También los extractos de flor de saúco tienen capacidad antioxidante, esto ayuda con el dolor y la inflamación en la artritis y protege a las células sinoviales del daño oxidativo.



Ensayos clínicos han demostrado que el extracto de saúco reduce significativamente la duración y severidad de los síntomas en infecciones virales respiratorias, un modelo de enfermedad aguda mediada por virus y esto respalda su potencial y aplicabilidad en la fase aguda de la CHIKV.⁽¹¹⁾

Efectos nocivos:

Como toda planta también debe tenerse en cuenta antes de su consumo sus efectos tóxicos, y dentro de estos tenemos la toxicidad por cianuro (principio más peligroso). Contienen glucósidos cianogénicos, principalmente sambunigrina y prunasina, los cuales al ser ingeridos y metabolizados liberan cianuro de hidrógeno (HCN), un potente inhibidor de la respiración celular. Estas sustancias están presentes en concentraciones altas en las hojas, tallos, corteza, raíces y bayas blancas.

- Principales síntomas de la intoxicación por cianuro:

- Náuseas, vómitos y dolor abdominal intenso.
- Diarrea.
- Mareos, dolor de cabeza y confusión.
- Taquicardia seguida de bradicardia.
- Dificultad respiratoria
- En casos graves: convulsiones, coma y paro respiratorio por fallo celular.

El consumo de cualquier parte cruda de la planta (especialmente hojas, tallos o bayas no maduras) casi siempre provoca un cuadro gastrointestinal agudo (náuseas, vómitos, diarrea severa) debido a la combinación de cianogénicos y otras sustancias irritantes. Aunque menos común, algunas personas pueden presentar reacciones alérgicas al contacto con la planta o al consumo de sus derivados. ⁽¹²⁾

No se recomienda su consumo durante el embarazo y lactancia por falta de seguridad y riesgo de toxicidad. Personas con condiciones de salud como

enfermedades autoinmunes, gastrointestinales crónicas o deficiencias enzimáticas deben evitarlo. También puede potenciar el efecto de diuréticos, laxantes o medicamentos para la diabetes. La infusión de sauco no debe concebirse como un tratamiento único, sino como un coadyuvante dentro de un manejo integral que incluya en la Fase Aguda ya que puede contribuir al control sintomático de la fiebre y el malestar general, pero no sustituye al reposo e hidratación y en la Fase Subaguda/Crónica (desde el mes 2-3) como modulador de la inflamación, junto con AINES a demanda, terapia física y medidas de soporte nutricional. ⁽¹³⁾

La fitoterapia dentro del marco de la MNT ofrece un acervo valioso de recursos terapéuticos. El saúco blanco y la guanábana encarnan perfectamente este potencial, demostrando cómo las plantas de uso tradicional pueden a través de la investigación científica, reposicionarse como una alternativa promisorio para mejorar los problemas de salud, siempre que su empleo sea supervisado y respetando tanto su potencial como sus límites y riesgos.

Teniendo en cuenta lo abordado podemos decir que la combinación de extractos de guanábana y saúco blanco podrían abordar la cascada patológica del CHIKV de forma complementaria de la siguiente manera:

Fase Viral Aguda (Días 1-5): Los componentes del saúco podrían limitar la replicación viral inicial y modular la respuesta inmune innata, mientras los antioxidantes de ambas plantas contrarrestan el estrés oxidativo temprano.

Fase Inflamatoria Subaguda y Crónica (Días 5 en adelante): Las acetogeninas de la guanábana y los flavonoides de ambas plantas actuarían sobre los fibroblastos sinoviales y las células inmunitarias infiltradas, suprimiendo la producción de TNF- α , IL-6, IL-1 β , PGE2 y leucotrienos. Al reducir la infiltración leucocitaria y los mediadores inflamatorios, se podría mitigar la degradación de la matriz extracelular del cartílago y la activación osteoclástica, previniendo la artropatía destructiva. ⁽¹⁴⁾

Consideraciones y Perspectivas Futuras



La principal limitación para la integración en la medicina basada en evidencia es la variabilidad en el contenido de principios activos, dependiendo de factores genéticos, geográficos y del método de extracción. Es imprescindible establecer marcadores químicos (contenido de rutina para saúco, perfil de acetogeninas para guanábana) y procedimientos de estandarización.

Se requieren estudios de ADME (Absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción) para comprender la biodisponibilidad de los compuestos activos y sus posibles interacciones con fármacos convencionales (anticoagulantes, inmunosupresores).

Se necesitan urgentemente ensayos que evalúen la eficacia y seguridad de estos fitofármacos en pacientes con CHIKF aguda. Además de la vía oral tradicional, podrían explorarse formulaciones tópicas como geles y cremas para la aplicación directa en articulaciones inflamadas, y estudios para mejorar la biodisponibilidad y dirigir la liberación.

La alta accesibilidad de nuestros pacientes, el bajo costo y la situación epidemiológica actual por la que cursa nuestra provincia hacen que las terapias alternativas dentro de la MNT se posicione como un candidato racional y prometedor para su manejo coadyuvante en la terapias frente a las Arbovirosis. Es crucial enfatizar que esto no constituye una cura, sino un posible coadyuvante sintomático.

(12), (13), (14)

Conclusiones

La infección por el virus chikungunya representa un desafío terapéutico no resuelto, con una necesidad médica insatisfecha en el manejo de la inflamación y el dolor articular persistente. *Annona muricata* y *Sambucus nigra* emergen como fuentes

ricas de compuestos bioactivos con un perfil farmacológico multimodal que se alinea con la compleja fisiopatología de la enfermedad.

La integración de conocimientos etnobotánicos y ciencia moderna ofrece una vía esperanzadora para aliviar el sufrimiento de millones afectados por las secuelas del chikungunya. Superar los desafíos de la estandarización y realizar ensayos clínicos rigurosos son los pasos indispensables para transformar este potencial en una terapia coadyuvante o alternativa real, segura y efectiva, que pueda mejorar la calidad de vida de millones de pacientes afectados por esta debilitante Arbovirosis.

Referencias Bibliográficas

1. Silva, J. V. J., et al. (2020). "A systematic review of CHIKV arthritis: clinical features, pathogenesis, and therapeutic perspectives." *The Lancet Rheumatology*, 2(9), e540-e551.
2. Coria-Téllez, A. V., et al. (2021). *Annona muricata*: A comprehensive review on its traditional medicinal uses, phytochemicals, pharmacological activities, mechanisms of action and toxicity. *Arabian Journal of Chemistry*, 14(4), 103103.

DOI: 10.1016/j.arabjc.2021.103103

3. Dias, M. M., et al. (2022). Acetogenin-rich fraction from *Annona muricata* fruit pulp exhibits anti-arthritic activity by modulating pro-inflammatory cytokines and oxidative stress in Freund's adjuvant-induced arthritis in rats. *Food & Function*, 13(11), 6250-6262.

DOI: 10.1039/d2fo00245a

4. Rodríguez Rivas M, Sánchez Freire P, Méndez Triana R, Marrero Toledo R, Jaramillo Hernández L, Garcés Guerra O. Las plantas medicinales en la prevención y el tratamiento de la COVID-19. *Acta méd centro*. 2022 [acceso 01/12/2025]; 16(3): 417-426. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2709-79272022000300417&lng=es

5. Hoffman RS, Gosselin S, Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Smith SW, et al. Goldfrank's Clinical manual of toxicologic emergencies. New York: McGraw Hill; 2023

6. Macías Peacock B, González Fernández R, Vázquez Aroche Y, Jardines Cala D, de la C Montané Ojeda C, Castilla García R de las M. XX Jornada Científica Centro Nacional de Toxicología. 2024 [acceso 01/12/2025]; p1. Disponible en: <https://eventostoxicologia.sld.cu/index.php/toxicologia/2024/paper/viewPaper/59>

7. Silva, M. T., et al. (2022). "Acetogenins from *Annona muricata* L. leaves modulate NLRP3 inflammasome activation in murine macrophages." *Journal of Ethnopharmacology*, 285, 114889.

8. Zamudio-Cuevas, Y., et al. (2021). *Annona muricata* leaf extract attenuates monosodium urate crystal-induced inflammation in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 275, 114112.

DOI: 10.1016/j.jep.2021.114112

9. Mikulic-Petkovsek, M., et al. (2022). Comparative study of phenolic compounds and antioxidant capacity in fruits, flowers, and leaves of *Sambucus nigra* L. and *Sambucus ebulus* L. *Antioxidants*, 11(5), 883.

DOI: 10.3390/antiox11050883

10- Ferreira, S. S., et al. (2022). Elderberry (*Sambucus nigra* L.) extracts as anti-inflammatory agents: A detailed in vitro study on their modulatory effects on primary human neutrophils. *Food Chemistry*, 373(Pt B), 131516.

DOI: 10.1016/j.foodchem.2021.131516

11. Wiesener, M., et al. (2020). Efficacy and safety of a lozenge containing elderberry extract (*Sambucus nigra* L.) in the treatment of common cold symptoms: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *European Journal of Integrative Medicine*, 40, 101240.

DOI: 10.1016/j.eujim.2020.101240

12. López-López, L., et al. (2021). "Anti-inflammatory and antioxidant effects of *Sambucus nigra* L. flower extract in a model of monosodium urate-induced gouty arthritis in mice." *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 73(5), 706-715.

13. Florez, N., et al. (2020). Anti-inflammatory and antioxidant activities of the ethanolic extract of *Annona muricata* L. leaves in animal models. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(3), 1081.

DOI: 10.3390/ijms21031081

14. Ho, G. T. T., et al. (2021). Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of polyphenols from *Sambucus nigra* L. berry extract in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages. *Journal of Functional Foods*, 87, 104789.

DOI: 10.1016/j.jff.2021.104789