

Recepción: 19.01.2025

Revisión: 30.12.2025

Publicación: 15.01.2026

<https://orcid.org/0000-0003-1351-3107>

<https://orcid.org/0000-0003-1716-7707>

<https://orcid.org/0000-0003-2196-2682>

<https://orcid.org/0000-0002-9410-5852>

<https://orcid.org/0000-0002-5796-0649>

INFLUENZA, UN VIRUS EN CONSTANTE CAMBIO

INFLUENZA, A CHANGING VIRUS

Mari Toña Juárez Méndez^{1*}

María Eugenia Castro²

Thomas Scior³

Norma A. Caballero⁴

Francisco J. Melendez⁵

¹Estancia posdoctoral. Centro de Química del Instituto de Ciencias, ICUAP, BUAP, 72570, Puebla, México

²Centro de Química del Instituto de Ciencias, ICUAP, BUAP, 72570, Puebla, México

³Laboratorio de Simulaciones Moleculares Computacionales, Facultad de Ciencias Químicas, BUAP, 72570, Puebla México

³Facultad de Ciencias Biológicas, BUAP, 72570, México

⁴Laboratorio de Química Teórica, Facultad de Ciencias Químicas, BUAP, 72570, Puebla, México

Correos:

col538674@colaborador.buap.mx*

mareug.castro@correo.buap.mx

thomas.scior@correo.buap.mx

norma.caballero@correo.buap.mx

francisco.melendez@correo.buap.mx

Resumen

Vivimos en una época con un enorme conocimiento para mejorar la calidad de vida de las personas, sin embargo; la amenaza de enfermedades altamente contagiosas es una realidad. El virus de la influenza es un virus contagioso de fácil dispersión que ha sido el causante de cuatro pandemias en los últimos 100 años. Actualmente, las vacunas y moléculas con actividad antiviral son dos estrategias efectivas para el tratamiento de la influenza. En este artículo, se describen brevemente las características estructurales de este virus, así como el pasado, presente y su capacidad de mutación, la cual le ha permitido ser causante de las pandemias. Además, se destaca la búsqueda de moléculas con actividad antiviral en recursos naturales valiosos y abundantes como lo son las plantas. Hasta el día de hoy se han identificado más de 200,000 moléculas en plantas, entre las cuales han mostrado actividad contra el virus de influenza, dicha actividad es identificada gracias a estudios preclínicos y clínicos, los cuales requieren consumo de recursos y tiempo. Afortunadamente, gracias a los esfuerzos y avances científicos, y en especial al desarrollo de herramientas computacionales (*in silico*), se pueden disminuir los costos y tiempos para la selección y diseño de moléculas antivirales y de este modo estar mejor preparados ante la amenaza de un nuevo virus.

Palabras clave: *Influenza, neuraminidasa, hemaglutinina, antiviral, in silico.*

Abstract

Humanity has the know-how to improve life; however, the threat of highly contagious diseases are real. The influenza virus is easily spread and contagious that has caused four pandemics over the past 100 years. Vaccines and antiviral molecules are two effective strategies for treating influenza. This document briefly describes the structural characteristics of this virus, as well as its past, present, and its ability to mutate, allowing it to evade the immune system and cause pandemics. Additionally, the article highlights plants as valuable and abundant resources for discovering antiviral molecules. In plants, more than 200,000 secondary metabolites have been identified, some of which have shown activity against the influenza virus. This activity is identified through preclinical and clinical trials that require waste resources and time. As an asset, scientific progress has enabled researchers to develop computational simulations (*in silico*) that can help reduce costs and time for the selection of antiviral molecules and respond efficiently to the threat of a new virus.

Keywords: *Influenza, neuraminidase, hemagglutinin, antiviral, in silico.*

Introducción

Hablar de influenza, es un tema común hoy día, pero si retrocediéramos en el tiempo antes del 2009, ese término sería totalmente desconocido; y es que en 2009 México tuvo los reflectores a nivel mundial por ser el origen de la pandemia de influenza de 2009, la cual ha cobrado más de 500 000 vidas (da Costa et al., 2020).

¿Acaso era la primera vez que aparecía en escena este virus? La respuesta es no: el virus fue aislado por primera vez en 1933, pero no fue sino hasta la década de los 40 cuando comenzó a consolidarse el conocimiento sobre este (Hope-Simpson and Golubev, 1987), solamente que estábamos acostumbrados a nombrarlo como “gripe”. Pero debido a ello surgen varias preguntas, ¿Qué es la influenza?, ¿por qué en 2009 causó una pandemia?, ¿habrá otra pandemia? Y finalmente, ¿qué medidas se están tomando contra este virus y cómo impacta en diferentes áreas de investigación?

Conociendo al virus

El virus de la influenza es un virus respiratorio que se clasifica en cuatro tipos: A, B, C y D. Los tipos A y B son los más frecuentes en humanos, mientras que C y D son los más frecuentes en otros organismos (Figura 1A). El tipo A puede contagiar tanto a humanos como a aves y ha sido el causante de cuatro pandemias, por lo que nos centraremos en éste.

La influenza tipo A, se caracteriza por poseer 8 segmentos de ARN dentro de una membrana compuesta principalmente por proteínas, en dicha membrana posee dos proteínas: la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA), las cuales le permiten al virus reconocer a las células que se encuentran en el sistema respiratorio para poder llevar a cabo la infección y replicación (generar más virus de influenza) para propagarse fácilmente (Figura 1B) y ser altamente contagioso (Liang, 2023).

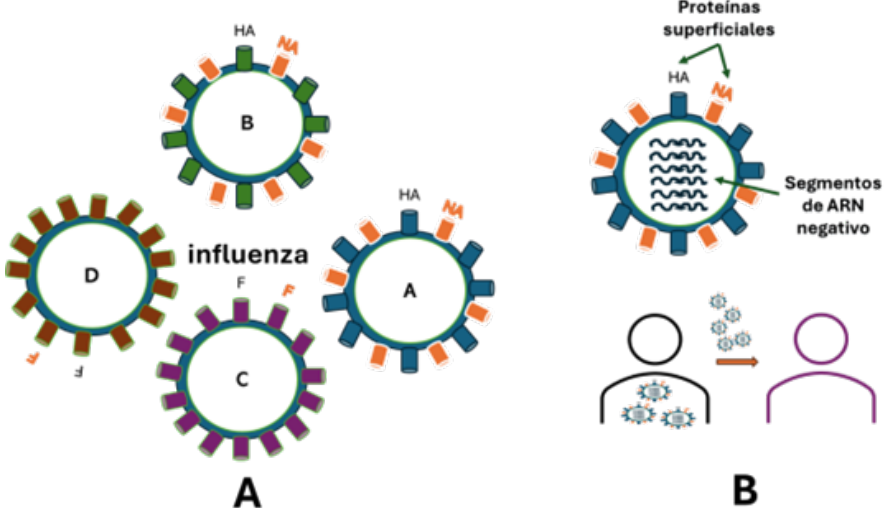


Figura 1. (A) Tipos de virus de influenza donde se observa que los tipos A y B abundan en proteínas superficiales HA y NA mientras que la influenza C y D son abundantes en una proteína conocida como HEF por sus siglas en inglés (Hemagglutinin-Esterase-Fusion) por lo que carecen de HA y NA. (B) El tipo A es la abundante en proteínas superficiales NA y HA; posee 8 segmentos de ARN negativo, infecta principalmente a humanos y es de fácil transmisión. Elaboración propia.

Este virus de influenza debido a sus 8 segmentos de ARN y sus dos proteínas superficiales (HA y NA) puede mutar fácilmente generando nuevas cepas que el sistema inmune (guardián de todo organismo de agentes extraños), no le es fácil reconocer por lo que se generan complicaciones relacionadas con el sistema respiratorio provocando la muerte (OMS, 2025). Estos cambios generados en el virus le permiten evadir al sistema inmune y se conocen como “la deriva antigénica (antigenic drift) y el salto/cambio antigénico (antigenic shift)”.

La deriva antigénica (Figura 2A) consiste en pequeños cambios en la forma y estructura de

las proteínas superficiales, estos cambios son los causantes de contraer gripe varias veces a lo largo del año. En cuanto al salto antigénico (Figura 2B), es un cambio drástico en el material genético del virus que da como resultado nuevas proteínas de HA y NA (actualmente se conocen 18 diferentes HA y 11 diferentes NA) o combinaciones entre ellas, que pueden dar paso a una variedad de posibles diferentes subtipos de virus de influenza. Por ello al surgir un nuevo subtipo e infectar por primera vez a una persona, podría desencadenar una pandemia, si bien este último cambio ocurre con poca frecuencia, ya han ocurrido al menos cuatro pandemias a lo largo de la historia (Liang, 2023).

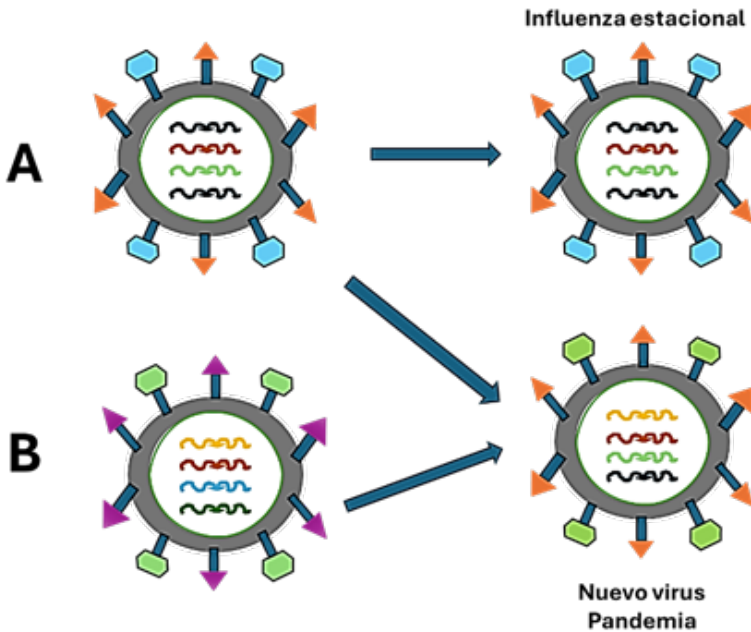


Figura 2. Cambios que ocurren en los virus de influenza, la deriva antigénica (A) que son cambios muy pequeños en el virus y provocan gripe estacional anualmente; mientras que el salto antigénico (B) consiste en la unión de cepas virales distintas lo que genera un nuevo virus que puede provocar una pandemia (Elaboración propia).

Las pandemias en la historia reciente

Existen evidencias de la presencia del virus de la influenza desde antes de 1900, pero no se conocía en su totalidad sino hasta la Primera Guerra Mundial, donde de acuerdo a la literatura se conoce que las bases militares contaban con zonas cercanas a granjas de cerdos, patos y gansos creando las condiciones perfectas para que comenzaran a presentarse síntomas respiratorios, comúnmente conocido como “gripe española”, que en poco tiempo desató una pandemia devastadora provocando la muerte de aproximadamente entre el 3% y el 5% de la población mundial en el año de 1918 (Figura 3A) (Aassve et al., 2021).

¿Qué pasó en esos años para que se dieran las condiciones de una nueva cepa viral? El origen de las pandemias de influenza implica la con-

vergencia de varios eventos debido a la amplia gama de especies hospedadoras, el genoma segmentado de los virus de la influenza y las proteínas superficiales del virus. Como se mencionó anteriormente, la “gripe española” reunió grupos de personas, temperaturas y convivencia con animales de granja, condiciones ideales para que este virus comenzara a propagarse rápidamente. Las tres pandemias siguientes son el resultado, de acuerdo con las fuentes de información, de que las nuevas cepas virales surgieran a través del contacto de humanos, aves y cerdos; ya que se ha demostrado que los cerdos pueden infectarse con muchos subtipos diferentes de influenza aviar (aves), y estos a su vez transmitirla a humanos y viceversa (Harrington et al., 2021).

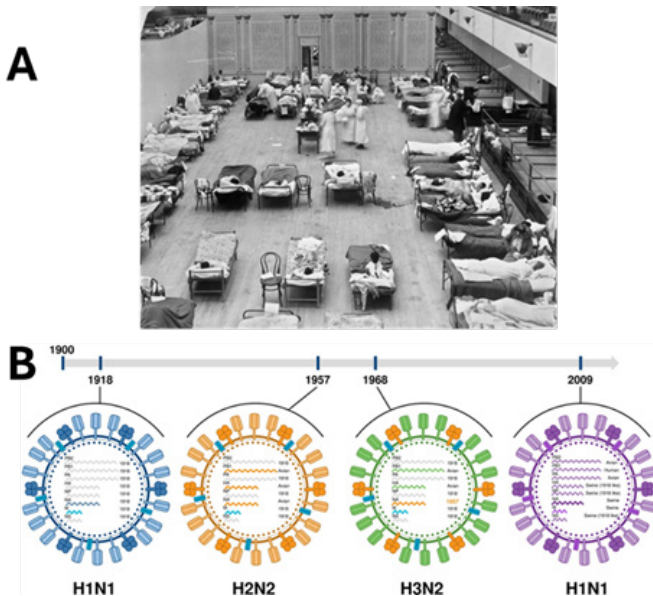


Figura 3. (A) Enfermeras voluntarias de la Cruz Roja Estadounidense atienden a pacientes con influenza en el Auditorio Municipal de Oakland, durante la gripe española (Berche, 2022) y (B) línea del tiempo de las cuatro principales pandemias causadas por el virus de la influenza

Respecto a la pandemia de 2009, el análisis de los segmentos genéticos del virus A(H1N1) pdm09, provienen de virus aviáres, porcinos y humanos (ya habían pasado poco más de 4 décadas de la última pandemia) y el mundo tenía otras preocupaciones, pero este suceso recordó la importancia de no bajar la guardia. Actualmente, las instituciones de salud cuen-

tan con comités que monitorean los casos de influenza para vigilar los virus en circulación, así como las zonas y temporadas con mayor prevalencia y de este modo, seguir estrategias para una mejor respuesta para prevenir o responder a una futura pandemia, como lo es el monitoreo del actual virus en circulación H3N2K (Zambon and Hayden, 2025).

Estrategias contra el virus de la influenza

Actualmente, los institutos de salud pública de cada entidad federal, coordinados por la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2025), tienen un plan para el manejo adecuado de los casos de influenza que incluye cuatro estrategias: (1) la vacunación, el éxito de ésta dependerá del diseño adecuado de vacunas con los virus de mayor circulación, (2) vigilancia continua, para detectar cepas de virus nuevas y potencialmente peligrosas lo antes posible, (3) monitorear constantemente los informes epidemiológicos, y (4) la búsqueda de nuevas moléculas antivirales (CDC, 2025).

Esta última estrategia es de gran relevancia para varios grupos de investigación en el mundo. Los antivirales consisten en moléculas que interactúan con alguna proteína del virus, como las superficiales (NA y HA) y/o proteínas que se encuentran dentro de la membrana del virus (Figura 4A). Entre algunos de ellos encontramos a los adamantanos (ya no se recomiendan para uso clínico, ya que los virus estacionales circulantes son naturalmente resistentes), Favipiravir, el cual interfiere con la ARN polimerasa y los más utilizados son los que actúan a nivel NA (Oseltamivir, Zanamivir y Peramivir) (Figura 4B); sin embargo, algunas cepas del virus son resistentes a dichos antivirales (Holmes et al., 2021).

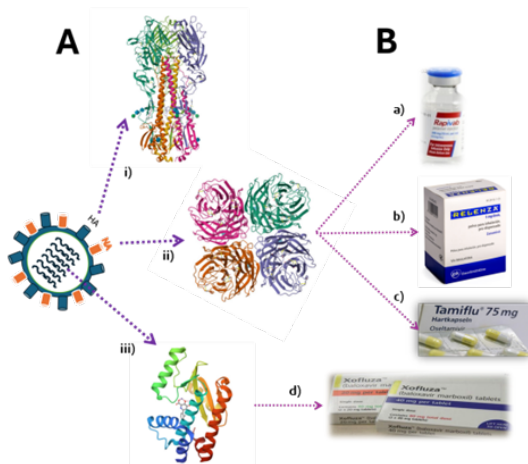


Figura 4. Objetivos antivirales: i) HA, ii) NA y iii) endonucleasa (PA) del virus de influenza (A) y antivirales que actúan a nivel NA: a) Rapivab®, b) Relenza®, c) Tamiflu® y a nivel PA: d) XoFluza® aprobados por la FDA (B). Imágenes tomadas de:

<https://www.rcsb.org> (ID: 8VQQ, 2HTY, 6E6W), <https://www.fda.gov>.

Tan solo las plantas, producen una gran variedad de moléculas (metabolitos secundarios) que poseen actividades biológicas como antimicrobianas, antiinflamatorias, carcinogénicas, así como antivirales (Li et al., 2020).

Las plantas, contrario a los animales, no cuentan con un metabolismo catabólico (excreción, eliminación de sus metabolitos), ya que son seres vivos más primitivos, cuentan solamente con

el anabolismo, y por ende, tienen que derivar sus biomoléculas principales modificándose en miles y miles de derivados para su almacenaje sin acumulaciones fatales por presiones osmóticas, etc. (Scior et al., 2007).

Algunas plantas que se han utilizado para el tratamiento de síntomas relacionados con el sistema respiratorio se mencionan en la Tabla 1, así como las moléculas identificadas.

Tabla 1: Algunas plantas utilizadas en infusiones para el tratamiento de síntomas relacionados con enfermedades respiratorias.

Nombre común	Nombre científico	Usos	Moléculas identificadas	Fuente
Bugambilia	Bougainvillea glabra	Resfriado, gripe, tos, bronquitis y asma, además de problemas gastrointestinales.	Flavonoides, taninos, alcaloides, fenoles, betacianinas, terpenoides y glucósidos.	(Ornelas García et al., 2023)
Ajo	Allium sativum L.	Enfermedades con trastornos pulmonares, tos ferina, trastornos estomacales, resfriados y dolor de oído y enfermedades cardiovasculares.	Ajoenos, tiosulfatos (alicina), vinilditinos, sulfuros.	(Batiha et al., 2020)
Eucalipto	Eucalyptus globulus Labill.	Tratamiento contra influenza, antifúngico, antibacterial y antioxidante	Taninos, saponinas, terpenoides, glicosidos, alcaloides, esteroides, resinas, flavonoides entre otros.	(Shala & Gururani, 2021)
Jengibre	Zingiber officinale	Propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antibacterianas, antivirales, anticancerígenas, cardiovasculares y anti-diabético.	Sesquiterpenos, monoterpenoides, gingerol, shogaol, zingerol, paradol.	(Hu et al., 2023)
Tomillo	Thymus vulgaris L.	Tratamiento de trastornos respiratorios, incluida la tos ferina, la bronquitis y el catarro. Posee propiedades antisépticas, astringentes, carminativas, tónicas y antihelmínticas.	Compuestos fenólicos, terpenoides, flavonoides, esteroides, alcaloides, taninos y saponinas.	(Patil et al., 2021)

Desde hace décadas, el estudio de compuestos con actividad antiviral se ha llevado a cabo mediante estudios *in vitro* e *in vivo* (Figura 5). Estos experimentos son muy certeros y permiten realizar una selección de moléculas con actividad antiviral, para posteriormente evaluarse en ensayos clínicos para indicar si son efectivos y seguros. Desafortunadamente,

realizar estos estudios conlleva inversión de tiempo y recursos. Por ello, en los últimos 20 años, con el avance de herramientas computacionales, se ha desarrollado un área que permite encontrar las moléculas más prometedoras entre miles, para ser evaluadas en los ensayos preclínicos y clínicos, disminuyendo el tiempo y el costo de investigación (Shaker et al., 2021).

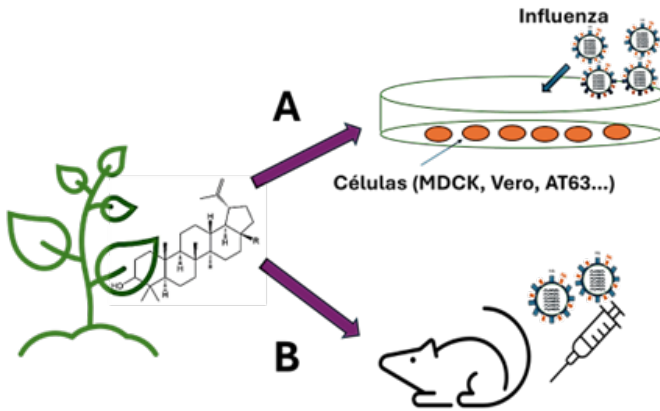


Figura 5. Evaluación de la actividad antiviral de moléculas identificadas en plantas utilizando células y virus de influenza en ensayos *in vitro* (A) e *in vivo* (B) (Elaboración propia).

Estudios *in silico* de la actividad antiviral de moléculas en plantas

En 1989, el matemático de la UNAM Pedro Miramontes usó el término *in silico* por primera vez en el trabajo “DNA and RNA Physicochemical Constraints, Cellular Automata and Molecular” para referirse a la caracterización de experimentos biológicos realizados en una computadora durante el evento “Cellular Automata: Theory and Applications” en Los Álamos, Nuevo México (Mathur et al., 2022; CECAMM, 2022), así que es un término relativamente moderno que se usa para referirse a la experimentación realizada por computadora, haciendo uso de algoritmos basados en homología, en primeros principios (*ab initio*), hasta tecnologías de inteligencia artificial (AI, por sus siglas en inglés), aprendizaje automático (machine learning), entre otros (Shaker et al., 2021).

Diferentes estudios *in silico* se han realizado con moléculas identificadas en plantas para predecir su posible actividad antiviral, entre ellos: el estudio de la energía de afinidad y las interacciones de esas moléculas con las proteínas superficiales HA y NA del virus, técnica conocida como “*docking molecular*” (Makau et al., 2017; Perrier et al., 2019); el estudio de sus propiedades químicas y farmacocinéticas mediante estudios de ADMET (Absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción y Toxicidad); y estudios que permiten predecir de manera cuantitativa la actividad antiviral mediante modelos estadísticos de regresión y clasificación, conocidos como QSAR (*Quantitative structure–activity relationship models*) (Scior et al., 2009).

Todas estas técnicas computacionales permiten realizar un cribado entre millones de moléculas, que actualmente han sido identificadas, reduciendo costos y tiempo, para actuar de manera más eficiente frente a las nuevas cepas virales que puedan surgir a lo largo de los años (Figura 6).

Desde 2010, en la BUAP se ha venido trabajando con modelos computacionales para el desarrollo de nuevos antivirales contra la influenza, teniendo como resultado en 2017 las patentes 352708 y 352709 que corresponden a moléculas que mostraron actividad antiviral (Scior et al., 2023).

Actualmente, en la BUAP y en colaboración con otras instituciones del país se realizan estudios in silico de compuestos identificados en plantas, una de ellas es *Diospyros anisandra* (Figura 7A) (Borges-Argaez et al., 2021) dentro de la cual se han identificado moléculas con actividad antiviral contra el virus de influenza (Cetina et al., 2019; Juárez-Méndez et al., 2022) entre los que se encuentran los triterpenos. Estas moléculas se han reportado con una amplia gama de aplicaciones terapéuticas entre las que destacan las antivirales (Darshani et al., 2022) y que recientemente se están evaluando en estudios de acoplamiento molecular con las dos proteínas superficiales del virus (Juárez-Méndez et al.,

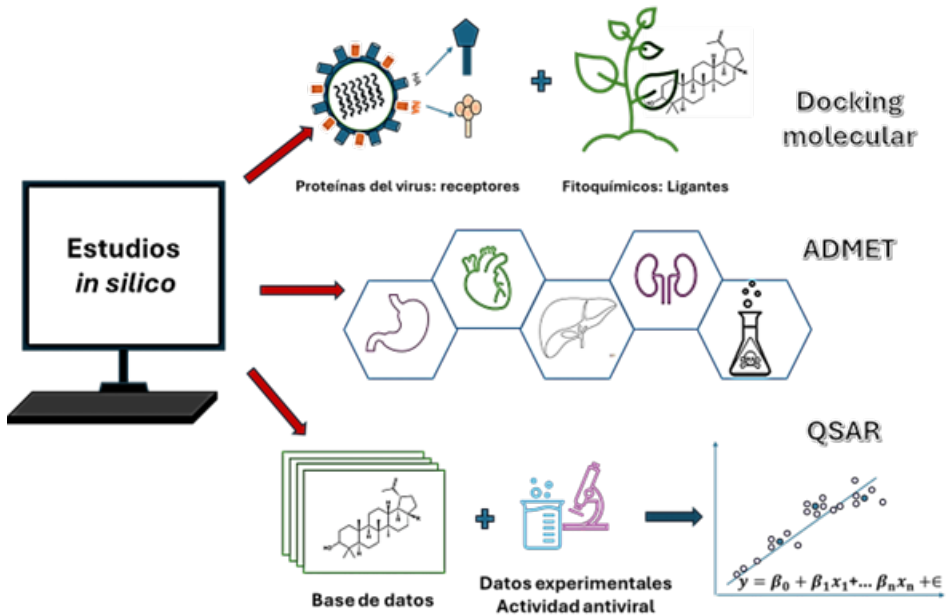


Figura 6. Esquema de estudios *in silico*. Realizados para la predicción de la actividad antiviral de moléculas identificadas en plantas (Elaboración propia).

2025); así como el diseño de modelos QSAR para la predicción de moléculas con actividad antiviral, haciendo uso eficiente de los recursos (Do et al., 2015).

La energía específica para producir un kg de tomates en un sistema hidropónico era apenas un 17 % mayor. Algo bastante más modesto que el 1100% adicional de las lechugas en Arizona. ¿Cómo es esto posible? ¿Es que los tomates no requieren tanta energía como las lechugas? En realidad, la respuesta está en el sistema empleado: mientras que la producción de lechugas en Arizona se lleva a cabo en ambientes altamente controlados en temperatura, iluminación, humedad, etc. El clima mediterráneo del sur de España permite que los tomates pudieran ser cultivados al exterior, sin necesidad de sistemas que permitieran regular el clima o la iluminación,

Perspectivas

La búsqueda de tratamientos antivirales, sigue siendo una prioridad en vista de la fácil dispersión del virus de la influenza y la amenaza de otros virus como el COVID-19, por ello el uso de estudios in silico es hoy en día una herramienta computacional necesaria para complementar los estudios experimentales, reduciendo tiempo y recursos, por otro lado también contribuir al estudio para la mejora de variedades de plantas medicinales, la protección de los recursos de germoplasma, la selección de regiones de plantación adecuadas para la síntesis de metabolitos secundarios con potencial actividad antiviral, y estar preparados no solo para responder a una próxima pandemia, sino a reducir la morbilidad y la mortalidad asociadas con la influenza estacional anual.

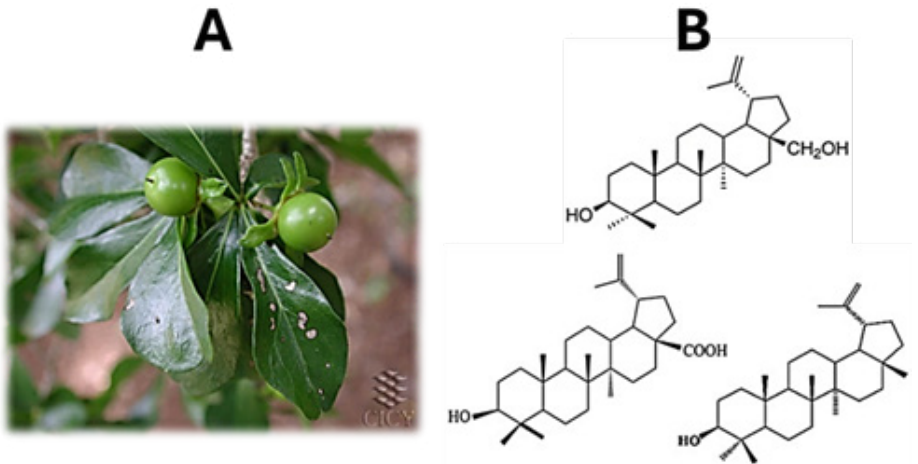


Figura 7. *Diospyros anisandra*, especie ampliamente distribuida en La Península de Yucatán (A) y algunos triterpenos identificados en dicha especie (B). Fotografía: www.cicy.mx

Conflicto de intereses

Los autores de este manuscrito declaran no tener ningún conflicto de interés.

Declaración de privacidad

Los datos de este artículo, así como los detalles técnicos para la realización del experimento, se pueden compartir a solicitud directa con el autor de correspondencia.

Los datos personales facilitados por los autores a RD-ICUAP se usarán exclusivamente para los fines declarados por la misma, no estando disponibles para ningún otro propósito ni proporcionados a terceros.

Los autores se descargan de responsabilidad (INTELIGENCIA ARTIFICIAL) Los autores declaran por la presente que NO se han utilizado tecnologías de IA generativa, tales como modelos de lenguaje grandes (*ChatGPT, COPILOT, etc.*) y generadores de texto a imagen, durante la redacción o edición de este manuscrito.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Revista Digital Internacional de Divulgación Científica del Instituto de Ciencias por dar a conocer las diversas temáticas que deben ser conocidas por los lectores.

Referencias

- Aassve, A., Alfani, G., Gandolfi, F., & Le Moglie, M. (2021). Epidemics and trust: The case of the Spanish Flu. *Health Economics (United Kingdom)*, 30(4). <https://doi.org/10.1002/hec.4218>
- Ali, S. I., Sheikh, W. M., Rather, M. A., Venkatesalu, V., Muzamil Bashir, S., & Nabi, S. U. (2021). Medicinal plants: Treasure for antiviral drug discovery. *Phytotherapy Research*, 35(7), 3447–3483. <https://doi.org/10.1002/ptr.7039>
- Batiha, G. E. S., Beshbishy, A. M., Wasef, L. G., Elewa, Y. H. A., Al-Sagan, A. A., El-Hack, M. E. A., Taha, A. E., Abd-Elhakim, Y. M., & Devkota, H. P. (2020). Chemical constituents and pharmacological activities of garlic (*Allium sativum* L.): A review. In *Nutrients* (Vol. 12, Issue 3). <https://doi.org/10.3390/nu12030872>
- Berche P. (2022). The Spanish flu. *Presse medicale* (Paris, France: 1983), 51(3), 104127. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2022.104127>.
- Borges-Argáez, R., Vera-Ku, B., Juárez-Méndez, M.T., Chan-Zapata, I., Jiménez-Alcalá, G., Chi-May, F., Carrillo-Sánchez, L.E. (2021). El K'aakalché (*Diospyros anisandra*), una especie con alto valor farmacéutico. *Desde el Herbario CICY 13*: 152–155. ISSN: 2395-87
- Center for Diseases (2025, august). Influenza (Flu). <https://www.cdc.gov/flu/about/index.html>
- CECAMM. (2025, March). Hybrid Quantum Mechanics / Molecular Mechanics (QM/MM) Approaches to Biochemistry and Beyond. <https://www.cecamm.org/workshop-details/hybrid-quantum-mechanics-molecular-mechanics-qmmm-approaches-to-biochemistry-and-beyond-1030>
- Cetina, L., Guadalupe, M., Talavera, A., & Borges, R. (2019). Zeylanone epoxide isolated from *Diospyros anisandra* stem bark inhibits influenza virus in vitro. *Archives of Virology*, 164 (6) (0123456789), 1543–1552. <https://doi.org/10.1007/s00705-019-04223-y>
- DA Costa, V. G., Saivish, M. V., Santos, D. E. R., de Lima Silva, R. F., & Moreli, M. L. (2020). Comparative epidemiology between the 2009 H1N1 influenza and COVID-19 pandemics. In *Journal of Infection and Public Health* (Vol. 13, Issue 12). <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.09.023>
- Darshani, P., Sen Sarma, S., Srivastava, A. K., Baishya, R., & Kumar, D. (2022). Anti-viral triterpenes: a review. In *Phytochemistry Reviews* (Vol. 21, Issue 6). <https://doi.org/10.1007/s11101-022-09808-1>
- Do, Q. T., Medina-Franco, J. L., Scior, T., & Bernard, P. (2015). How to Valorize Biodiversity? Let's Go Hashing, Extracting, Filtering, Mining, Fishing. *Planta medica*, 81(6), 436–449. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1396314>
- Harrington, W. N., Kackos, C. M., & Webby, R. J. (2021). The evolution and future of influenza pandemic preparedness. *Experimental and Molecular Medicine*, 53(5), 737–749. <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00603-0>
- Holmes, E. C., Hurt, A. C., Dobbie, Z., Clinch, B., Oxford, J. S., & Piedra, P. A. (2021). Understanding the impact of resistance to influenza antivirals. In *Clinical Microbiology Reviews* (Vol. 34, Issue 2). <https://doi.org/10.1128/CMR.00224-20>
- Hope-Simpson, R. E., & Golubev, D. B. (1987). A new concept of the epidemic process of influenza A virus. *Epidemiology and Infection*, 99(1). <https://doi.org/10.1017/S0950268800066851>
- Hu, W., Yu, A., Wang, S., Bai, Q., Tang, H., Yang, B., Wang, M., & Kuang, H. (2023). Extraction, Purification, Structural Characteristics, Biological Activities, and Applications of the Polysaccharides from *Zingiber officinale* Roscoe. (*Ginger*): A Review. In *Molecules* (Vol. 28, Issue 9). <https://doi.org/10.3390/molecules28093855>
- Juárez-Méndez, M. T., Borges-Argáez, R., Ayora-Talavera, G., Escalante-Rebolledo, S. E., Escalante-Erosa, F., & Cáceres-Farfán, M. (2022). *Diospyros anisandra* phytochemical analysis and anti-hemagglutinin-neuraminidase activity on influenza A(H1N1)pdm09 virus. *Natural Product Research*, 36(10). <https://doi.org/10.1080/14786419.2021.1917568>
- Juárez-Méndez, M.T., Jiménez-Alcalá, G., Borges-Argáez, R., Chan-Zapata, I., Ayora-Talavera, G., Caballero, Norma A., Meléndez, Francisco J., Castro, María Eugenia (2025). Triterpene derivatives from *Diospyros anisandra* S. F. Blake against influenza A (H1N1) virus: In vitro and in silico assays. [Journal of Molecular Structure, 1351, 2, 144267]. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2025.144267>

- Li, Y., Kong, D., Fu, Y., Sussman, M. R., & Wu, H. (2020). The effect of developmental and environmental factors on secondary metabolites in medicinal plants. In *Plant Physiology and Biochemistry* (Vol. 148). <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2020.01.006>
- Liang, Y. (2023). Pathogenicity and virulence of influenza. In *Virulence* (Vol. 14, Issue 1). <https://doi.org/10.1080/021505594.2023.2223057>
- Lupiani, B., & Reddy, S. M. (2009). The history of avian influenza. In *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* (Vol. 32, Issue 4). <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2008.01.004>
- Makau, J. N., Watanabe, K., Ishikawa, T., Mizuta, S., Hamada, T., Kobayashi, N., & Nishida, N. (2017). Identification of small molecule inhibitors for influenza a virus using in silico and in vitro approaches. 1–20. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173582>
- Mathur, V. P., Atif, M., Duggal, I., Tewari, N., Duggal, R., & Chawla, A. (2022). Reporting guidelines for in-silico studies using finite element analysis in medicine (RIFEM). *Computer methods and programs in biomedicine*, 216, 106675. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2022.106675>
- Organización Mundial de la Salud. (2025, agosto). Gripe (estacional). [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).
- Ornelas García, I. G., Guerrero Barrera, A. L., Avelar González, F. J., Chávez Vela, N. A., & Gutiérrez Montiel, D. (2023). *Bougainvillea glabra* Choisy (Nyctinaginacea): review of phytochemistry and antimicrobial potential. In *Frontiers in Chemistry* (Vol. 11). <https://doi.org/10.3389/fchem.2023.1276514>
- Patil, S. M., Ramu, R., Shirahatti, P. S., Shivamallu, C., & Amachawadi, R. G. (2021). A systematic review on ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacological aspects of *Thymus vulgaris* Linn. *Heliyon*, 7(5). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07054>
- Perrier, A., Eluard, M., Petitjean, M., & Vanet, A. (2019). In Silico Design of New Inhibitors Against Hemagglutinin of Influenza. *Journal of Physical Chemistry B*, 123(3). <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.8b10767>
- Scior, T., Medina-Franco, J. L., Do, Q. T., Martínez-Mayorga, K., Yunes Rojas, J. A., & Bernard, P. (2009). How to recognize and workaround pitfalls in QSAR studies: a critical review. *Current medicinal chemistry*, 16(32), 4297–4313. <https://doi.org/10.2174/092986709789578213>
- Scior, T., Cuanalo-Contreras, K., Islas, A. A., & Martínez-Laguna, Y. (2023). Targeting the Human Influenza a Virus: The Methods, Limitations, and Pitfalls of Virtual Screening for Drug-like Candidates Including Scaffold Hopping and Compound Profiling. *Viruses*, 15(5). <https://doi.org/10.3390/v15051056>
- Shaker, B., Ahmad, S., Lee, J., Jung, C., & Na, D. (2021). In silico methods and tools for drug discovery. In *Computers in Biology and Medicine* (Vol. 137). <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2021.104851>
- Shala, A. Y., & Gururani, M. A. (2021). Phytochemical properties and diverse beneficial roles of eucalyptus globulus labill.: A review. In *Horticulturae* (Vol. 7, Issue 11). <https://doi.org/10.3390/horticulturae7110450>
- Süntar, I. (2020). Importance of ethnopharmacological studies in drug discovery: role of medicinal plants. In *Phytochemistry Reviews* (Vol. 19, Issue 5). <https://doi.org/10.1007/s11101-019-09629-9>
- Zambon, M., & Hayden, F. G. (2025). Influenza A(H3N2) Subclade K Virus: Threat and Response. *JAMA*, 10.1001/jama.2025.25903. Advance online publication. <https://doi.org/10.1001/jama.2025.25903>