

REVISTA FACULTAD DE FARMACIA

Volumen 89

Nº 1

2026

ISSN: 0041-8307



Pimenta racemosa



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

Revista Facultad de Farmacia Universidad Central de Venezuela

Vol. 89 - Nº 1 - 2026

ISSN: 0041-8307

ISSN-e: 2739-0373

Depósito legal: 195902 DF 224

Caracas/Venezuela

Universidad Central de Venezuela

Rector

Dr. Víctor Rago

Vicerrectora Académica

Dra. María Fátima Garcés

Vicerrector Administrativo

Dr. José Balbino León

Secretaria

Dra. Corina Aristimuño

Facultad de Farmacia

Decano (E)

Dr. Michel Mijares

Directora Administrativa

Dra. María Isabel Calderón

Coordinadora Académica

Prof. Noris Vera

Directora del Instituto de Investigaciones Farmacéuticas

Dra. María Gabriela Matos

Director de Postgrado

Dr. Michael Mijares

Coordinadora de Extensión

Esp. Marisol Gómez

Indexada en LILACS, Latindex y Revencyt



Diagramación y montaje en línea

Yraiceles Jiménez (yrajimenez@gmail.com)

Dirección

Facultad de Farmacia UCV - Apartado 40.109

Caracas 1040-A - Venezuela

Portada: Facultad de Farmacia,

Universidad Central de Venezuela

Se observa la planta: *Pimenta racemosa*

COMITÉ EDITORIAL

II

Investigación en el desarrollo y validación de un método para el análisis de Diacereína en cápsulas duras. ANDREA K. HERNÁNDEZ CARTA, GABRIELA V. CASTELLANOS, CONSTANZA E. DE SOUSA CADENAS, MARISABEL BOR	3
Efecto de rescate de la L-carnitina frente a la cardiotoxicidad inducida por antimoniato de meglumina: Un estudio dual en cultivos 3D de mioblastos cardíacos en Gota Pendiente y modelado de <i>blind docking</i> en el receptor CPT1B MARCO ANTONIO ÁLVAREZ OCHOA	12
¿Son las estatinas fármacos seguros? REYES A ZERPA URDANETA, MARGARITA SALAZAR-BOOKAMAN	21
Efecto del bloqueo del receptor AT ₁ sobre los niveles de interleucinas proinflamatorias salivales en la enfermedad periodontal experimental MARÍA GABRIELA MATOS, ANITA ISRAEL, MARÍA DEL ROSARIO GARRIDO	53
Evaluación de la actividad antimalárica de la cloroquina en combinación con extracto etanólico de <i>Curcuma longa</i> sp. en ratones infectados con <i>Plasmodium berghei</i> MARÍA E ACOSTA, NEIRA GAMBOA DE DOMÍNGUEZ, MARÍA A OSUNA	63
Manejo farmacológico de las infecciones odontogénicas. Propuesta de protocolo de tratamiento en base al espectro antimicrobiano de distintos fármacos ALVEN ARREAZA	81
Novedoso agente dopaminérgico y serotoninérgico del clorhidrato del 4-amino-2a,3,4,5-tetrahidro-5-acenafteno. Síntesis, perfil farmacológico y estudio teórico del funcional de la densidad JORGE ANGEL, MARÍA RAMÍREZ, ROSNELSY MARTÍNEZ, MARIENNY VELÁSQUEZ, ALEXANDER ALBARRACÍN, LIGIA ANGEL, BIAGINA MIGLIORE, JAIME CHARRIS, MARÍA DEL ROSARIO GARRIDO, ANITA ISRAEL, SIMÓN E. LÓPEZ, RODOLFO IZQUIERDO	94
QSAR en Toxicología: predicción de toxicidad basada en propiedades fisicoquímicas y estructurales DANIEL BUVAT DE VIRGINI, JOSÉ M DUARTE-VIVAS, JOSÉ R TORRES	122
Chemical composition and antiviral activity of Venezuelan <i>Pimenta racemosa</i> essential oil and its major component (Eugenol) against Oropouche Virus KATIUSKA CHÁVEZ, HÉCTOR RANGEL, MARIANGEL DELGADO, ISABEL ANDUEZA, ALÍRICA I. SUÁREZ	146
NORMAS DE PUBLICACIÓN	157

Revista de la Facultad de Farmacia

Comité Editorial

Editora

Dra. Anita Stern Israel
Facultad de Farmacia
Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela
Email: astern88@gmail.com
ORCID: 0000-0003-1812-0759

Comité Editorial Institucional

Dra. María Margarita Salazar-Bookaman
Facultad de Farmacia,
Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela
Email: mmsalazarb@gmail.com
ORCID: 0000-0002-4439-9856

Dra. Alírica Suárez
Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela,
Caracas, Venezuela
Email: alirica1@yahoo.es
ORCID: 0000-0002-3317-5179

Dr. Jaime Charris
Facultad de Farmacia
Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela
Email: charrisjaime@gmail.com
jaime.charris@ucv.ve
ORCID: 0000-0003-4404-2619

Dra. Isabel Andueza
Facultad de Farmacia
Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela
Email: ianduezaiif@gmail.com
ORCID: 50000-0002-1585-862X

Dr. David De Souza
Facultad de Farmacia
Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela
Email: jodav23@yahoo.com

Dra. Miriam Regnault
Facultad de Farmacia
Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela
Email: miriamregnault@gmail.com

Comité Editorial Nacional e Internacional

Dr. Jorge Angel
Facultad de Química,
Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.
E-mail: ja116ag@gmail.com
ORCID: 0000-0002-2423-3285

Dr. Gustavo Benaim.
Instituto de Estudios Avanzados – IDEA. Instituto
de Biología Experimental – IBE. Caracas, Venezuela.
E-mail: gbenaim@gmail.com
ORCID: 0000-0002-9359-5546

Dr. Marco Antonio Álvarez.
Sección de Microscopia, Instituto Anatómico
José Izquierdo, Facultad de Medicina, Universidad Central
de Venezuela, Caracas, Venezuela.
E-mail: alvarezmenator@gmail.com.
ORCID: 0000-0002 1781-4532

Dr. Carlos Cabrera-Lozada
Maternidad Concepción Palacios. Venezuela.
Academia Nacional de Medicina. Caracas, Venezuela.
E-mail: carloscabreralozada@gmail.com
ORCID: 0000-0002-3133-5183

Dr. Enrique López-Loyo
Facultad de Medicina, Escuela Vargas. UCV.
Academia Nacional de Medicina. Caracas, Venezuela.
E-mail: lopezloyoe@gmail.com
ORCID: 0000-0002-3455-5894

Dra. Maritza Padrón
Cátedra de Farmacología y Toxicología
del Departamento de Ciencias Fisiológicas
de la Escuela Luis Razetti, Facultad de Medicina,
Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.
E-mail: mapa2111@gmail.com.
ORCID: 0000-0001-5333-8097

Dra. Lorena Cudris Torres
Universidad Popular del Cesar,
Valledupar, Cesar, Colombia.
Investigador Senior y Par Evaluador de MinCiencias, Vice
Chair OWSD de la UNESCO, Capítulo Colombia.
E-mail: lcudris3@cuc.edu.co
ORCID: 0000-0002-3120-4757

Dr. Juan Bautista De Sanctis
Palacký University, Olomouc, República Checa,
E-mail: juanbautista.desanctis@upol.cz
ORCID: 0000-0002-5480-4608

Dra. Ana María Castejon
Universidad Nova Southeastern,
Faculty of Pharmacy. Florida, USA.
E-mail: castejon@nova.edu
ORCID: 0000-0002-9402-1173

Dr. Simón López D'Sola
University of Florida. Gainesville, Florida. USA.
Email: simondl@gmail.com
ORCID: 0000-0002-4326-129X

Dra. Edelma Ros
Química Farmacéutica.
Asociación Uruguaya de Ciencias Cosméticas.
Asociación de Química y Farmacia
de Uruguay. Uruguay.
E-mail: edelmaros@gmail.com

Dra. Jenny Saturno
Universidad Norbert Wiener,
Universidad del Atlántico Barranquilla, Colombia.
E-mail: jf.saturno@javeriana.edu.co
ORCID: 0000-0003-0619-8858

Dra. Yaira Mathison
Clinical Research Associate, Instituto de
Investigación del Hospital Santa Creu i Sant Pau.
Barcelona, Cataluña, España.
E-mail: mathisony@gmail.com

Dra. Rachel Mata
Universidad Nacional Autónoma de México,
Facultad de Química. México, México.
Email: rachel@unam.mx.
ORCID: 0000-0002-2861-2768



Esta Revista se publica bajo el auspicio del
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico
Universidad Central de Venezuela.



cdch-ucv.net



publicaciones@cdch-ucv.net



Investigación en el desarrollo y validación de un método para el análisis de Diacereína en cápsulas duras

Investigation and development of a method for the validation of Diacerein in hard capsules

ANDREA K. HERNÁNDEZ CARTA^{1*}, GABRIELA V. CASTELLANOS²,
CONSTANZA E. DE SOUSA CADENAS³, MARISABEL BOR⁴

Resumen

El presente estudio desarrolló y validó un método analítico de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) para cuantificar la diacereína (DCR) en cápsulas duras. El propósito fue establecer una metodología confiable para este principio activo, dado que las farmacopeas oficiales no disponen de un método validado para él. El desarrollo metodológico incluyó la selección de la longitud de onda (258 nm) y la elaboración de la fase móvil (solución de acetato de amonio 0,1 M / ACN / TEA en proporción 75:25:0,1; pH 6,00), logrando una separación eficiente en una columna Waters XBridge C18 3,5 μ m, 3,0 mm x 150 mm, a un flujo de 0,5 mL/min. Se realizó el tratamiento del patrón y de las muestras para asegurar resultados confiables. Los hallazgos revelaron que el método es lineal en el rango de 0,04 a 0,06 mg/mL ($R > 0,999$) y preciso, con una baja variabilidad (0,27% para el tiempo de retención y 1,13% para la repetibilidad del método). La exactitud confirmó que tenía una tasa de recuperación media de 99,66 %. Un aspecto novedoso es su especificidad, como indicador de estabilidad, lo que demuestra la capacidad de cuantificar DCR, incluso ante una degradación forzada y completa en condiciones básicas. Adicionalmente, el método demostró ser robusto frente a pequeñas variaciones en los parámetros cromatográficos y su aplicabilidad en muestras locales resultó acertada. En conclusión, se ha establecido y validado exitosamente un método por HPLC para la determinación y cuantificación de diacereína en cápsulas duras, que cumple con las directrices regulatorias y ofrece una herramienta confiable y sensible.

Palabras clave: HPLC, Diacereína, Desarrollo, Validación, Control de calidad, Indicadores de estabilidad

Abstract

The present study developed and validated an analytical method using high-performance liquid chromatography (HPLC) to quantify Diacerein (DCR) in hard capsules. The purpose was to establish a reliable methodology for this active pharmaceutical ingredient, as official pharmacopeias do not currently present a validated method for it. The methodological development included the selection of the wavelength (258 nm) and the elaboration of the mobile phase (0.1M ammonium acetate solution / ACN / TEA in a 75:25:0.1 ratio, pH 6.00), achieving efficient separation with a Waters XBridge C18 3.5 μ m, 3.0 mm x 150 mm column, at a flow rate of 0.5 mL/min. Sample and standard treatments were performed to ensure reliable results. The findings revealed that the method is linear in the range of 0.04 to 0.06 mg/mL ($R > 0.999$) and precise, with low variability (0.27% for retention time and 1.13% for method repeatability). Accuracy confirmed an average recovery of 99.66%. A novel aspect is its specificity as a stability-indicating method, demonstrating the ability to quantify DCR even in the presence of forced degradation and complete degradation under basic conditions. Additionally, the method proved robust to small variations in chromatographic parameters and was successfully applicable to local samples. In conclusion, an HPLC method has been successfully established and validated for the determination and quantification of Diacerein in hard capsules, in compliance with regulatory guidelines, and provides a reliable and sensitive tool.

Keywords: HPLC, Diacerein, Development, Validation, Quality control, Stability indicators

* Laboratorio de Análisis de Medicamentos, Facultad de Farmacia UCV- Universidad Central de Venezuela. Caracas - Venezuela.
Correspondencia: kikinasky2505@gmail.com

Orcid: [0009-0004-7627-6350](https://orcid.org/0009-0004-7627-6350)

²[0009-0009-9815-6954](https://orcid.org/0009-0009-9815-6954)

³[0009-0005-9164-696X](https://orcid.org/0009-0005-9164-696X)

⁴[0009-0009-4422-9054](https://orcid.org/0009-0009-4422-9054)

DOI: [10.54305/RFFUCV.2026.89.1.2](https://doi.org/10.54305/RFFUCV.2026.89.1.2)

Disponible: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff

Recepción: 24/10/2025

Aprobación: 02/03/2026

Rev. Fac. Farmacia 89(1): 03-11. 2026

Introducción

La diacereína (DCR), cuyo nombre, según la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC), es ácido 9,10-dihidro-4,5-diacetoxi-9,10-2-antracenocarboxílico, es un compuesto heterocíclico con estructura antraquinónica (Almezgagi y col., 2020) (Figura 1). La DCR pertenece al grupo de fármacos modificadores lentos de los síntomas de la artrosis, conocidos por su acrónimo en inglés, SYSADOA (*Symptomatic Slow-Acting Drug in Osteoarthritis*). Es un profármaco que, tras su administración oral, sufre un proceso de desacetilación que lo transforma en su metabolito activo, Reína, alcanzando su concentración plasmática máxima entre 1,8 y 2 horas (Cuesta y Martínez, 2003). Su mecanismo de acción, como fármaco no esteroideo y antiinflamatorio, consiste en la inhibición de la producción y la actividad de la Interleucina-1, así como de la secreción de metaloproteasas, sin afectar el sistema de las prostaglandinas.

En la actualidad no existe un método oficial reportado para el análisis de diacereína en cápsulas en las principales farmacopeas, ni la Farmacopea de los

Estados Unidos de América (USP), ni la Farmacopea Europea (EP) presentan un método validado y verificado para la valoración de este principio activo bajo la forma de cápsulas. La disponibilidad de un método de cuantificación validado resulta esencial tanto para el análisis rutinario como para la investigación sobre este medicamento. Esto garantiza la seguridad, calidad y eficacia del tratamiento, previniendo posibles errores en la producción de lotes que podrían afectar negativamente a la población.

Materiales y Métodos

Se empleó un equipo de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) conformado por una bomba marca Waters modelo 600E System Controller, un automuestreador de inyección automático marca Waters modelo 717 plus y un detector de arreglos de diodo del tipo PDA marca Waters modelo 996, acoplado a un computador con el programa Millennium 32. Se probaron dos columnas cromatográficas: inicialmente, para el desarrollo del método, se empleó una columna Waters μ Bondapak C18, 10 μ m, 3,9 x 300 mm, lote 0213312103; y, luego, para la validación, una columna Waters XBridge C18, 3,5 μ m, 3,0 mm x 150 mm, lote 12B381351. Los reactivos empleados fueron: acetonitrilo grado HPLC Plus, marca Fermont; acetato de amonio de grado reactivo, marca Merck; ácido acético glacial, marca Mallinckrodt; y agua de grado HPLC, purificada con el ultrapurificador Nanopure. Todas las muestras fueron filtradas a través de una membrana de 0,2 μ m antes de ser inyectadas en el cromatógrafo, con membranas de filtración de nylon de 13 mm x 0,45 μ m, hidrofílicas, PP, marca Membrane Solutions. Se utilizó

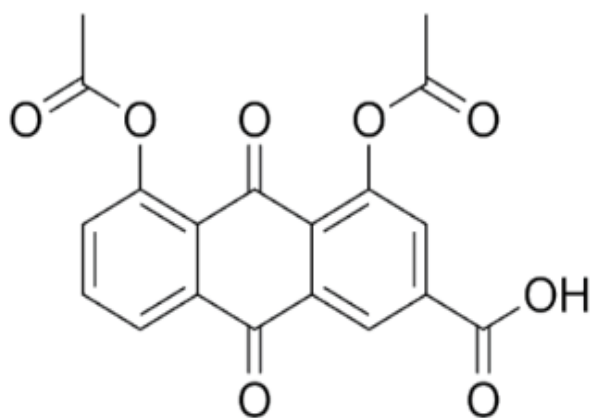


Figura 1. Estructura química de la diacereína. **Fuente:** Química Córdoba S.A.

un patrón secundario de diacereína (DCR) durante toda la investigación, con pureza del 99,35% y fecha de vencimiento en diciembre de 2026, elaborado por Ronald Pharmaceuticals PVT LTD. Las muestras de DCR fueron adquiridas en farmacias locales por los autores de este trabajo de investigación y consisten en cápsulas duras de diacereína de 50 mg, vigentes durante toda la investigación.

Los datos se expresaron como las medias $\pm$ coeficiente de variación CV, y fueron analizados mediante la prueba *t* de Student y se consideró una diferencia estadísticamente significativa con un valor de $p < 0,05$

Resultados

DESARROLLO DEL MÉTODO

El primer paso fue evaluar la solubilidad de DCR, que resultó insoluble en agua. Se preparó el patrón A (ST A), que consistía en disolver el ST A en una solución diluyente (SD), compuesta por una mezcla de Acetonitrilo (ACN) y agua grado HPLC en una proporción de 50:50. Se le agregaron 2 mL de buffer de ácido acético/acetato de amonio 1M, pH 5; se agitó mecánicamente con vortex durante 5 minutos y se le aplicó ultrasonido durante 5 minutos. Resultó soluble.

Se seleccionó una longitud de onda de 258 nm, porque es la de máxima absorbancia obtenida para la DCR, evitando así errores inherentes a las leyes de Lambert y Beer, lo que permite obtener resultados precisos, con la ventaja de un aumento de la sensibilidad del método, un menor error instrumental y la garantía de la linealidad.

La evaluación de las fases móviles se realizó en condiciones isocráticas, con el objetivo de identificar aquellas que ofrecieran una separación prometedora del analito frente a posibles interferencias de la matriz de la cápsula. Finalmente, las condiciones seleccionadas para validar el proceso de cuantificación de diacereína en cápsulas duras fueron las establecidas en la Tabla I.

VALIDACIÓN DEL MÉTODO

Linealidad. Se realizaron tres curvas de calibración en tres días distintos, cada una con 5 niveles de concentración: 0,040; 0,045; 0,050; 0,055 y 0,060 mg/mL, que corresponden al 80%, 90%, 100%, 110% y 120%, respectivamente. Se muestra en la Figura 2 cada curva de calibración obtenida en función del área total de las señales cromatográficas frente a la concentración del patrón de DCR. En la Tabla II, se resumen los resultados obtenidos. Se observa que los valores del coeficiente de determinación (R^2) obtenidos son mayores que 0,999, lo que demuestra un adecuado ajuste del modelo predictivo, siendo estos los más cercanos al de la recta más probable. Además, al realizar la prueba de linealidad, los coeficientes de variación de los factores de respuesta (CV %) obtenidos fueron todos inferiores al 5%, lo que demuestra que no existe diferencia estadísticamente significativa y, por lo tanto, el método es lineal.

Al analizar los gráficos de residuales (Figura 3), no se observa una tendencia lineal; por lo tanto, los errores no están correlacionados con la variable independiente ni entre sí. Estos hallazgos refuerzan significativamente la linealidad

Tabla I.
Condiciones cromatográficas seleccionadas para el método de validación de cápsulas duras de DCR

Composición Fase Móvil	Flujo (mL/min)	Longitud de onda λ (nm)	Tiempo de retención (min)	Volumen de inyección (μ L)	Columna cromatográfica
Acetato Amonio 0,1 M: ACN: TEA pH 6,0 (75: 25: 0,1)	0,50	258	5,02	5,00	Waters XBridge C18 3,5 μ m, 3,0 mm x150 mm lote 12B381351

ACN: Acetonitrilo, TEA: Trietilamina

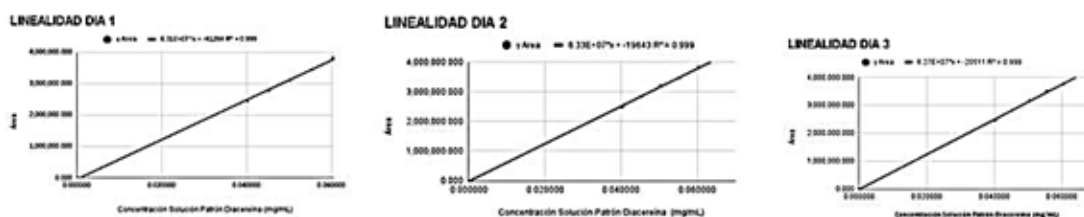


Figura 2. Curvas de calibración días 1, 2 y 3. Estudio de la linealidad

Tabla II.
Resultados de la determinación de linealidad del método

Parámetro	Día 1	Día 2	Día 3
Ecuación de la recta $y = b \cdot x + a$	$y = 6,31^7 \cdot x - 41284$	$y = 6,33^7 \cdot x - 19643$	$y = 6,27^7 \cdot x - 20511$
Coefficiente de correlación (r)	0,9994	0,9997	0,9997
Coefficiente de determinación (R^2)	0,9989	0,9994	0,9993
Suma de los cuadrados residuales	2069089559	6369661820	7503061617
Factores de Respuesta promedio (f)	61300454,1	62437819,13	61735381,41
Coefficiente de Variación de los factores de respuesta (CV f %)	1,48	1,04	1,15

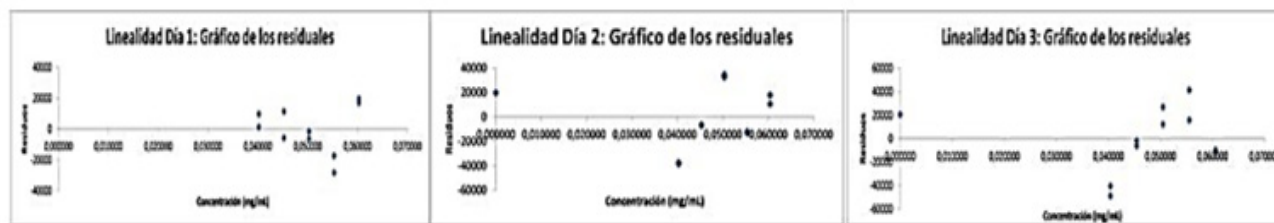


Figura 3. Gráfico de residuales

del método, demostrando que el modelo de regresión lineal utilizado es un ajuste adecuado a los datos y que los supuestos de aleatoriedad y homocedasticidad de los errores se cumplen.

Especificidad. Se analizaron 6 muestras de DCR sometidas a degradación forzada mediante estrés químico, mediante ensayos de fotólisis, hidrólisis básica, hidrólisis ácida, termólisis y oxidación, y una muestra inyectada a las 24 horas sin almacenamiento especial. Se determinó el porcentaje de degradación y la pureza espectral de las señales cromatográficas. Los resultados se muestran en la Tabla III.

Los cromatogramas comparativos obtenidos en la Figura 4 muestran la especificidad del método analítico, al no observarse interferencias ni solapamientos con la señal correspondiente a la DCR, lo que evidencia que es capaz de identificar inequívocamente al analito de interés, con pureza espectral determinada por un valor del ángulo de pureza inferior al umbral de ruido cromatográfico.

PRECISIÓN

Precisión del sistema cromatográfico:

Fue determinada a partir de 5 inyecciones repetidas del patrón a la concentración del

Tabla III.

Contenido de diacereína, ángulos de pureza (PA) y umbral de ruido (TH) de las muestras sometidas a pruebas de degradación forzada

Muestra	Contenido (mg/cap)	% Degradación	PA	TH
Muestra Control	49,51	0,00	0,105	0,257
Fotólisis	48,04	2,97	0,186	0,253
HCl 1N	6,50	86,87	0,576	0,494
H ₂ O ₂ 10%	34,67	29,97	1,195	0,246
Termólisis	14,55	70,61	0,09	0,231
NaOH 1N	0,00	100,00	-	-
Muestra 24h	57,89	No aplica	0,142	0,228

PA: Ángulo de pureza TH: Umbral de ruido

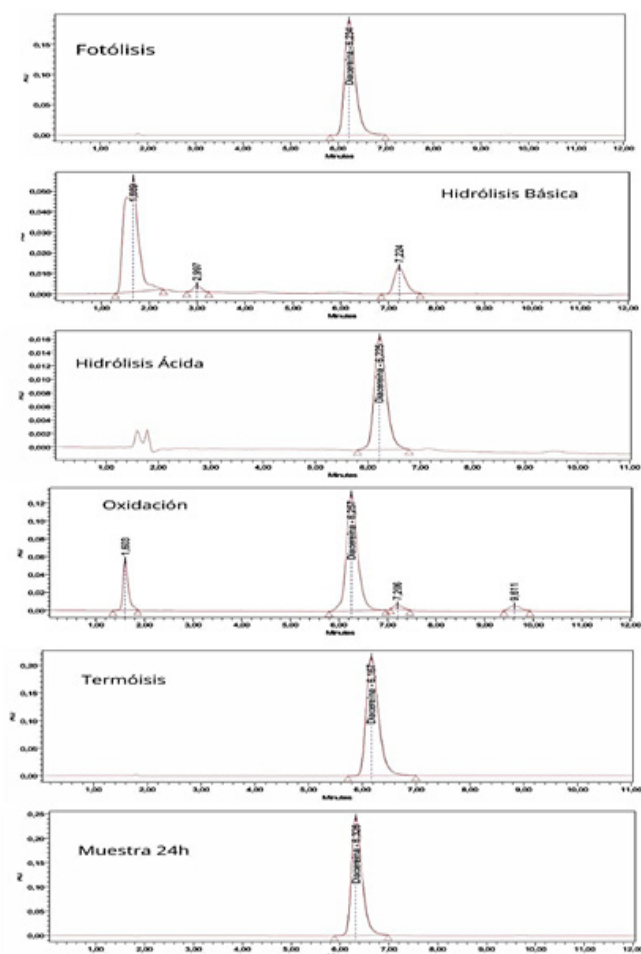


Figura 4. Cromatogramas de las muestras de DCR sometidas a degradación forzada

100% (0,050 mg/mL). Se obtuvieron CV para el tiempo de retención y el área bajo la curva de 0,27 % y 0,3 %, respectivamente. Ambas desviaciones estaban muy por debajo del 2%, lo que indica que el sistema cromatográfico se encontraba en óptimas condiciones para su uso.

Repetibilidad. Se encontró que, en promedio, cada cápsula de diacereína contenía 48,71 mg (97,41% con respecto a lo declarado) de principio activo, con un coeficiente de variación del 1,54%, lo que confirmó que el método era repetible, al presentar una variabilidad menor del

Tabla IV.

Resultados de la repetibilidad del método de determinación de DCR en cápsulas

Réplica	Contenido Diacereína mg/cap
1	49,72
2	49,15
3	49,20
4	47,84
5	48,14
6	48,18
Promedio	48,71
% respecto al declarado	97,41
S	0,75
CV	1,54
RSDr	3,17
HorRat	1,13

S: desviación estándar; CV: coeficiente de variación; RSDr: coeficiente de variación de Horwitz; HorRat: índice de Horwitz

2%. La Tabla IV presenta los resultados de la repetibilidad del método analítico. Adicionalmente, se calculó el coeficiente de variación de Horwitz, que resultó en 3,17%, para calcular el valor de HorRat, que aporta al método una verificación estadística adicional, el cual arrojó 1,13%, lo que confirmó que el método era repetible, al tener una variabilidad menor del 2%.

Precisión intermedia. En la Tabla V se presentan los resultados obtenidos al aplicar la metodología propuesta durante tres días distintos, empleando el mismo equipo y analista. Los porcentajes de DCR respecto del declarado cumplen con las especificaciones del medicamento durante los tres días de análisis. Adicionalmente, al encontrar valores de CV inferiores al

Tabla V.

Resultados de la precisión intermedia en la determinación de diacereína

Réplica	Contenido Diacereína (mg/cap)		
	Día 1	Día 2	Día 3
1	50,38	49,16	48,52
2	49,02	48,30	48,13
3	48,10	49,34	48,71
Promedio	49,16	48,93	48,45
% respecto al declarado	98,33	97,87	96,91
S	1,15	0,56	0,30
CV	2,33	1,14	0,61

S: desviación estándar, CV: coeficiente de variación

doble del CV obtenido en el estudio de repetibilidad, se reconfirma la excelente precisión intermedia del método propuesto.

Exactitud: Se calculó el porcentaje de recuperación obtenido en los tres niveles (75%,100% y 125%) (Tabla VI). Para confirmar que un método es exacto, el % de recuperación debe aproximarse lo más posible al 100%, obteniéndose un % promedio de recuperación de 99,66%, lo que demuestra que el % de recuperación es satisfactorio. Al aplicar la prueba t de *Student*, se obtuvo un valor t de 0,619. Al ser el t_{exp} menor que el $t_{tabulado}$, que era 4,303, para un intervalo de confianza del 0,05. Se concluye que no existen diferencias estadísticamente significativas entre el % de recuperación media y el 100 %, lo que indica que la metodología propuesta es exacta.

Robustez. El método para la determinación de diacereína en cápsulas

Tabla VI.Porcentaje de recuperación de diacereína mediante la adición de Patrón (*Spike*)

Nivel de Concentración	Recuperación (% R)
75%	98,77
100%	99,53
125%	100,67
Media	99,66
S	0,96
CV	0,96

S: desviación estándar, CV: coeficiente de variación

duras demostró ser robusto, al no presentar diferencias significativas al realizar cambios deliberados en las siguientes condiciones: flujo de la fase móvil de 0,5 mL/min $\pm$ 0,1, composición de ACN de la fase móvil en proporción del 25% con variación de $\pm$ 5% v/v, y pH de la fase móvil de 6,0 $\pm$ 0,5. En la Tabla VII se presentan los resultados del estudio de robustez. Se puede observar que la influencia de las variables estudiadas presentó valores inferiores a $\sqrt{2}$, lo que permite concluir que el método es robusto ante las modificaciones aplicadas a los parámetros, de acuerdo con el diseño de matriz de Plackett y Burman.

Límite de Detección (LOD) y Límite de Cuantificación (LOQ): Para la determinación del límite de detección (LOD) y del límite de cuantificación (LOQ), se elaboró una curva de calibración con cinco niveles de concentración de analito del 1%, 2%, 3%, 4% y 5%, que se corresponden con las concentraciones de 0,5097 ppm, 1,0193 ppm, 1,5289 ppm, 2,0386 ppm y 2,5483 ppm, respectivamente.

Tabla VII.

Porcentaje de recuperación de diacereína mediante la adición de Patrón (*Spike*)

Parámetro	Influencia	Resultado
A	4,55	Conforme
B	3,6	Conforme
C	0,03	Conforme
AB	0,58	Conforme
AC	4,55	Conforme
BC	3,87	Conforme
ABC	0,84	Conforme
S	8,98	
S $\sqrt{2}$	12,70	

A: Flujo (mL/min); B: % de ACN; C: pH
S: Desviación estándar

Tabla VIII.

Resultados obtenidos con la aplicación del método en el medicamento A y B

Muestra	Contenido Diacereína (mg/cáp)	
	A	B
Mx1	48,88	45,04
Mx1	48,94	45,05
Mx2	48,58	43,20
Mx2	48,59	43,23
Mx3	48,55	44,29
Mx3	48,34	44,243
Promedio	48,65	44,17
% respecto al declarado	97,29	88,35
CV	0,46	1,86

Se obtuvieron un LOD de 0,0309 ppm y un LOQ de 0,4761 ppm para DCR, siendo este último ligeramente menor que el nivel del 1% de la curva de calibración. Estos resultados muestran que el método es sensible a concentraciones bajas de DCR y puede utilizarse para el análisis de trazas y la validación de la limpieza de equipos.

Aplicabilidad. Una vez validado el método, se aplicó en el análisis de dos medicamentos de laboratorios diferentes: Medicamento A, de laboratorio nacional, y Medicamento B, importado, pero con registro sanitario, con el fin de demostrar que el método propuesto es capaz de cuantificar inequívocamente la DCR con precisión y exactitud. Los resultados, descritos en la Tabla VIII, obtenidos en el análisis de los medicamentos A y B, demuestran que el método es capaz de cuantificar diacereína con precisión y exactitud, ya que en todos los casos cumple satisfactoriamente con coeficientes de variación menores al 2%; sin embargo, podemos observar que el

medicamento B no cumple con el contenido declarado.

Conclusiones

El método analítico desarrollado para la determinación de diacereína en cápsulas duras presenta un comportamiento lineal en el rango de concentraciones de 0,040 a 0,065 mg/mL y un coeficiente de determinación mayor que 0,99. El método resultó ser preciso, exacto, específico, robusto y capaz de detectar trazas de medicamento dentro de los límites de cuantificación y de determinación. El método cumple con los criterios establecidos para la validación de la USP y la ICH, por lo que puede aplicarse como método rutinario para pruebas de control de calidad y como indicador de estabilidad. El método desarrollado cumple satisfactoriamente con los criterios de aceptación, proporcionando la confianza para analizar medicamentos de manera segura y de calidad, para su administración a la población.

Agradecimientos

Las investigadoras agradecen a la Tutora, la Doctora Marisabel Bor, a la especialista Aura Marina Olivero y a la Fundación María Paula Alonso de Ruiz Martínez.

Conflicto de Interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés comercial, financiero o personal que pudiera haber influido de manera inapropiada en los resultados presentados o en las conclusiones derivadas de este trabajo de investigación.

Asimismo, certifican que el presente manuscrito es original, no ha sido publicado, total ni parcialmente, en otra revista o medio de difusión, y no se encuentra simultáneamente postulado para su publicación en ningún otro medio.

Referencias Bibliográficas

- Almezgagi M, Al-Shaebi F, Gamah M, Hezam K, Shamsan E, Zhang Y. 2020. Diacerein: Recent insight into pharmacological activities and molecular pathways. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2020;131:110594.
- Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria. Validación de métodos analíticos. Barcelona: Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria; 2001.
- Cuesta T, Martínez G. 2003. Nuevos Principios Activos. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social 27(5):152-153.
- Farmacopea de los Estados Unidos y Formulario Nacional (USP-NF). 2023. USP 47-NF 42. Capítulo 1225, Validación de procedimientos farmacopeicos. Farmacopea de los Estados Unidos.
- Horwitz W, Albert, R. 2006. The Horwitz ratio (HorRat): A useful index of method performance with respect to precision. *J AOAC International* 89(4):1095-1109.
- International Council for Harmonisation (ICH), European Medicines Agency (EMA). ICH Q2(R2) Guideline on validation of analytical procedures - Step 5 - Revision 1. London: European Medicines Agency; 2024. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q2r2-guideline-validation-analytical-procedures-step-5-revision-1_en.pdf
- Levin RI, Rubin DS, Balderas Lozada M, Del Valle Sotelo JC, Gómez Castillo R. 2004. Estadística para administración y economía. 7a ed. México: Pearson Educación.
- Mongil E, Arizaga A, Callejo A, Sánchez I, Torre F. 2006. Fármacos de acción lenta (Sysadoa) en el tratamiento de la osteoartritis. *Rev Soc Esp Dolor* 13(7):485-96.
- Narade SB, Patil SB, Pore Y, Surve SS, Shete D. 2010. Development and validation of UV spectrophotometric methods for the determination of diacerein in capsules. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures* 5(1):113-118.
- Patel RD, Pethani TM, Raval MK. 2021. Application of a validated RP-HPLC method in solubility and dissolution testing for simultaneous estimation of diacerein and its active metabolite Rhein in presence of Coformers in the eutectic tablet formulation. *J Chromatographic Science* 59(8):697-705.
- Química Córdoba S.A. 2023. Diacereína BP. Disponible en: <http://www.quimicacordoba.com.ar/productos-buscador.php?id=4357>
- Quattrocchi O, Abela S, Laba R. 1992. Introducción al HPLC. Aplicación y práctica. Artes gráficas Farro S.A., Cap. 12, pp. 301-328.
- Raju TVR, Kumar NA, Kumar SR, Rao IM, Rao NS, Srinivas A. 2013. Development and validation of a stability-indicating RP-HPLC method for the estimation of diacerein impurities in API and pharmaceutical formulation. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/10826076.2012.745152>
- Rao J, Chauhan K, Kadam SS, Mahadik KR. 2009. A stability-indicating high-performance liquid chromatographic method for the determination of diacerein in capsules. *Indian J Pharm Sci* 71(1):24-9.



Efecto de rescate de la L-carnitina frente a la cardiotoxicidad inducida por antimonioato de meglumina: Un estudio dual en cultivos 3D de mioblastos cardíacos en Gota Pendiente y modelado de *blind docking* en el receptor CPT1B

Rescue effect of L-carnitine against meglumine antimoniate -induced cardiotoxicity: A dual study in 3D cardiac myoblasts in Hanging Drop cultures and Blind Docking modeling on the CPT1B receptor

MARCO ANTONIO ÁLVAREZ OCHOA

Resumen

La cardiotoxicidad inducida por el antimonioato de N-metilglucamina (AM-Sb⁵⁺, Glucantime) constituye una de las principales limitaciones terapéuticas en el manejo de la leishmaniasis. Este efecto adverso se relaciona con alteraciones tanto morfológicas como funcionales del miocardio, que pueden comprometer la seguridad del tratamiento. Este estudio tuvo como objetivo establecer el posible mecanismo ligando-receptor en la relación Cardiotoxicidad-Cardioprotección mediada por Glucantime y L-carnitina mediante un enfoque dual *in vitro* e *in silico*. Se utilizaron mioblastos cardíacos de embrión de pollo de 7 días en un modelo 3D de Gota Pendiente. La morfometría se cuantificó con ImageJ Fiji. Simultáneamente, se empleó el *blind docking* predictivo asistido por IA (Gemini) para modelar las posibles interacciones en el receptor de la enzima Carnitina Palmitoil Transferasa 1B isoenzima cardíaca (CPT1B). Los resultados *in vivo* mostraron que el AM-Sb⁵⁺ induce un colapso morfológico, con un incremento de la circularidad celular de $0,89 \pm 0,03$ y una reducción del área citoplasmática del 58%. El análisis *in silico* reveló que el AM-Sb⁵⁺ actúa como inhibidor competitivo, con $\Delta G = -8,1$ kcal/mol, y se fortalece mediante enlaces rígidos con Lys-612. La L-carnitina demostró un mecanismo de exclusión competitiva, desplazando al ligando antimonial a pesar de un $\Delta G <$ el de Glucantime; sin embargo, fue fortalecido por enlaces con Ser-643 de mayor estabilidad. La integración de la bioinformática y de los cultivos 3D identifica al receptor CPT1B como un blanco primario de la toxicidad inducida por AM-Sb⁵⁺. La L-carnitina actúa como un potente agente de rescate *multitarget*, estabilizando la integridad metabólica y estructural del mioblasto cardíaco embrionario cultivado en Gota Pendiente.

Palabras clave: CPT1B, L-carnitina, antimonioato de meglumina, blind docking molecular, bioinformática, cultivo en gota pendiente

Abstract

Cardiotoxicity induced by N-methylglucamine antimoniate (AM-Sb⁵⁺, Glucantime) is a major therapeutic limitation in the management of leishmaniasis. This adverse effect is associated with both morphological and functional alterations in the myocardium, which can compromise treatment safety. This study aimed to establish the possible ligand-receptor mechanism underlying the Cardiotoxicity-Cardioprotection relationship mediated by Glucantime and L-carnitine through a dual *in vitro* and *in silico* approach. Cardiac myoblasts from 7-day-old chick embryos were cultured using a 3D Hanging Drop model, and morphometric changes were quantified via ImageJ Fiji. Simultaneously, AI-Gemini-assisted predictive blind docking was employed to model potential interactions within the Carnitine Palmitoyl transferase 1B (CPT1B) cardiac isoform enzyme receptor. *In vitro* results demonstrated that AM-Sb⁵⁺ induces morphological collapse, as evidenced by an increase in cell circularity to 0.89 ± 0.03 and a 58% reduction in cytoplasmic area. *In silico* analysis revealed that AM-Sb⁵⁺ acts as a competitive inhibitor, $\Delta G = -8.1$ Kcal/mol, reinforced by rigid bonds with Lys-612. Conversely, L-carnitine demonstrated a competitive exclusion mechanism, displacing the antimonial ligand despite having a lower ΔG than Glucantime; this is attributed to stronger interactions with Ser-643. The integration of bioinformatics and 3D cell culture identifies the CPT1B receptor as a primary target of AM-Sb⁵⁺ toxicity. L-carnitine acts as a potent multi-target rescue agent, stabilizing the metabolic and structural integrity of embryonic cardiac myoblasts in Hanging Drop cultures.

Keywords: CPT1B, L-carnitine, Meglumine Antimoniate, Molecular Blind Docking, Bioinformatics, Hanging Drop Culture

Introducción

La leishmaniasis es una enfermedad tropical en la que los antimoniales pentavalentes, como el antimoniato de meglumina (AM-Sb⁵⁺), continúan siendo la terapia de primera línea en muchas regiones endémicas debido a su disponibilidad, su costo relativamente bajo y su amplia experiencia clínica acumulada. Sin embargo, su uso está fuertemente condicionado por la cardiotoxicidad asociada a estos compuestos, un efecto adverso que puede comprometer la seguridad del tratamiento (Bromberger-Barnea y Stephens, 1965; Álvarez y col., 2005). Se sabe que el tejido cardíaco depende en gran medida de la β -oxidación de ácidos grasos como principal fuente de energía, proceso cuyo paso limitante está regulado por la carnitina-palmitoil transferasa 1 (CPT1), específicamente por la isoforma CPT1B, predominante en el miocardio. CPT1B, miembro de la familia de las acetiltransferasas de carnitina/colina, cataliza la transferencia del grupo acilo desde los acil-CoA derivados de ácidos grasos de cadena larga a la carnitina, generando acil-carnitina. Esta conversión permite el transporte del sustrato a través de la membrana mitocondrial interna mediante el translocador CACT, facilitando así su entrada en la β -oxidación y la consecuente producción de ATP indispensable para la función contráctil del corazón (Gimeno, 2007; Szrok-Jurga y col., 2023). A pesar de ser procesos ampliamente conocidos, las posibles interacciones ligando-receptor aún se discuten, y poco se sabe sobre las interacciones con posibles agentes cardiotóxicos, como el antimoniato de meglumina (AM-Sb⁵⁺). La estabilidad de la unión en el sitio activo de CPT1B depende de una red de interacciones no

covalentes que involucran residuos clave como la lisina (Lys), la serina (Ser) y la histidina (His). Las fuerzas electrostáticas y los puentes de hidrógeno determinan la afinidad y el posicionamiento del ligando: la lisina establece interacciones iónicas fuertes con grupos cargados del fármaco o del sustrato, mientras que la serina participa en la coordinación del acil-CoA mediante puentes de hidrógeno esenciales para su orientación catalítica. La histidina contribuye a la estabilización del estado de transición mediante interacciones dinámicas, asegurando la correcta transferencia del grupo acilo a la carnitina (Ragupathi y col., 2025). La relación ligando-receptor en un contexto de cardiotoxicidad-cardioprotección depende, hasta donde se conoce, de la misma red de interacciones no covalentes que rige la afinidad y la estabilidad de cualquier complejo molecular: fuerzas electrostáticas, puentes de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas y ajustes conformacionales inducidos por el ligando. En el caso de CPT1B, estas interacciones determinan cómo un compuesto puede interferir (cardiotoxicidad) o restaurar (cardioprotección) la función metabólica del cardiomiocito, modulando la entrada de ácidos grasos a la mitocondria y, por ende, la disponibilidad de ATP.

Por ello, el presente estudio evaluó el mecanismo ligando-receptor subyacente a la relación cardiotoxicidad-cardioprotección mediada por Glucantime y L-carnitina, empleando un enfoque dual *in vitro* e *in silico*. Mediante un modelo tridimensional de cultivo celular en Gota Pendiente y un *blind docking* asistido por IA (Gemini), se analizan las interacciones no covalentes que estabilizan la unión a CPT1B, con énfasis en residuos como Lys, Ser e His. Este abordaje permite dilucidar cómo Glucantime puede

alterar la dinámica del sitio activo y cómo la L-carnitina actúa como agente protector al restaurar la afinidad y la funcionalidad mitocondrial

Materiales y Métodos

Enfoque *in vitro*

Se utilizaron mioblastos cardíacos obtenidos de embriones de pollo en estadios Hamburger–Hamilton 29–30 (HH 29–30), etapa en la que el tejido cardíaco presenta alta actividad proliferativa y sensibilidad metabólica. El cultivo se estableció mediante la técnica tridimensional (3D) de Gota Pendiente, previamente descrita para otros tipos celulares (Gimeno, 2007). En el caso específico de los mioblastos cardíacos, se emplearon explantes sembrados en un medio compuesto por extracto nutritivo de embrión de pollo y plasma, en proporción 1:1, incubados a 37 °C durante 24 h, lo que permitió la formación de esferoides viables y metabólicamente activos, aptos para ensayos de cardiotoxicidad y cardioprotección. Luego del tiempo de incubación, los cultivos fueron seleccionados de acuerdo con el tamaño del halo de crecimiento celular y divididos en tres grupos experimentales: Control (solución salina), Tóxico (Glucantime® (Rhône-Poulenc-Rorer, France AM-Sb⁵⁺ 50 µM≈20 mg/mL)) y Rescate (AM-Sb⁵⁺ + L-carnitina 100 µM≈0,016 mg/mL. Sigma. Saint-Quentin-Fallavier, France). Por cada unidad de peso de L-carnitina utilizada en los ensayos, se emplearon 1.250 unidades de peso de Glucantime, proporción que permite evaluar la capacidad de la L-carnitina para ejercer efectos cardioprotectores aun en condiciones de marcada desventaja estequiométrica. Los

parámetros morfológicos —circularidad, área y perímetro— se registraron a partir de imágenes obtenidas mediante microscopía de contraste de fase (Olympus BX50) de los distintos cultivos tridimensionales. Dichas imágenes fueron analizadas con el software ImageJ/Fiji, lo que permitió cuantificar las alteraciones estructurales asociadas a la cardiotoxicidad inducida por Glucantime y determinar el grado de restauración morfológica mediado por la L-carnitina.

Enfoque *in silico*

Se utilizó un protocolo de *blind docking* predictivo asistido por IA-Gemini, que permitió superar las limitaciones derivadas de la escasa disponibilidad del software de simulación convencional. Este enfoque integró algoritmos de inteligencia artificial para inferir de manera no dirigida las interacciones ligando–receptor, predecir las energías libres de Gibbs asociadas a cada modo de unión y localizar los posibles sitios de acoplamiento de Glucantime y L-carnitina. La combinación de *blind docking* y análisis asistido por IA proporcionó un marco robusto para interpretar los mecanismos moleculares subyacentes a la cardiotoxicidad inducida por Glucantime y la acción cardioprotectora de la L-carnitina (Hetényi y van der Spoel, 2002; Trott y col., 2010; Lohning y col., 2017; Ren y col., 2020). El protocolo incluyó la selección del receptor CPT1B, isoforma cardíaca de la carnitina palmitoil transferasa 1, utilizando el modelo estructural predicho por AlphaFold, que ofrece una conformación tridimensional de alta confianza para el análisis de interacciones moleculares. Este modelo permitió identificar regiones potencialmente relevantes para el acoplamiento entre Glucantime y L-carnitina. Los ligandos se prepararon a partir de sus estructuras

químicas estandarizadas: L-carnitina, obtenida de la base de datos Puchen (CID 10917), caracterizada por su grupo amonio cuaternario, cargado positivamente, y su grupo carboxilo, cargado negativamente, lo que le confiere un comportamiento zwitteriónico relevante para su interacción con residuos polares del sitio activo. Por su parte, la AM-Sb⁵⁺ (Glucantime), construida a partir de la estructura de N-metilglucamina (CID 4049), considerando la coordinación del antimonio pentavalente y su potencial para establecer interacciones electrostáticas con los residuos cargados del receptor. Los modelos generados constituyen una hipótesis mecanística robusta, pero requieren validación futura mediante: software bioinformático especializado en dinámica molecular para confirmar las energías libres de unión y las distancias de enlace exactas; métodos de docking exhaustivo con algoritmos de búsqueda más finos; y cálculos cuánticos-mecánicos para confirmar energías de interacción y geometrías de enlace.

Se cuantificaron las interacciones y los residuos clave. El análisis incluyó la cuantificación de las energías de unión (ΔG) para cada ligando; las distancias de enlace (Å) entre los ligandos y los residuos críticos del sitio activo, como la Lys-612, asociada a interacciones iónicas con grupos cargados, la His-411, relevante para puentes de hidrógeno dinámicos y la estabilización del estado de transición, y la Ser-643, esencial para la coordinación del sustrato natural y la orientación catalítica. Estos parámetros permitieron comparar la afinidad relativa de Glucantime y L-carnitina, así como inferir posibles mecanismos de interferencia (cardiotoxicidad) o de restauración funcional (cardioprotección).

Los resultados se expresaron como media $\pm$ desviación estándar. Se aplicó la prueba *t* de Student y se consideró estadísticamente significativa una diferencia con $p < 0,05$.

Resultados

Enfoque *in vitro*

El análisis morfométrico de los mioblastos cardíacos cultivados en el modelo de Gota Pendiente 3D, en controles y tratados, reveló diferencias estructurales significativas entre los grupos experimentales (Figura 1): en el grupo control (Figura 1A), los mioblastos exhibieron un fenotipo característico, fusiforme y altamente elongado, propio de los mioblastos cardíacos sanos en desarrollo. El factor de circularidad fue de $0,42 \pm 0,05$, lo que refleja un citoesqueleto organizado, con un área citoplasmática prominente y perímetros de membrana bien definidos; en comparación con el grupo tóxico (Figura 1B), donde se destaca un severo colapso morfológico. Las células experimentaron una retracción citoplasmática drástica y un redondeamiento evidente, lo que las hizo perder su forma. Esto se cuantificó mediante un aumento significativo del factor de circularidad, que alcanzó $0,89 \pm 0,03$. Además, se observó una marcada reducción del área citoplasmática total y del perímetro de la membrana. Por último, en el Grupo de Rescate (Figura 1C), a pesar de la presencia de una concentración masiva de Glucantime (relación de masa 1.250:1), la adición de L-carnitina protegió eficazmente la arquitectura celular. Los mioblastos conservaron en gran medida su morfología elongada, con un factor de circularidad de $0,48 \pm 0,06$. Esta recuperación del factor

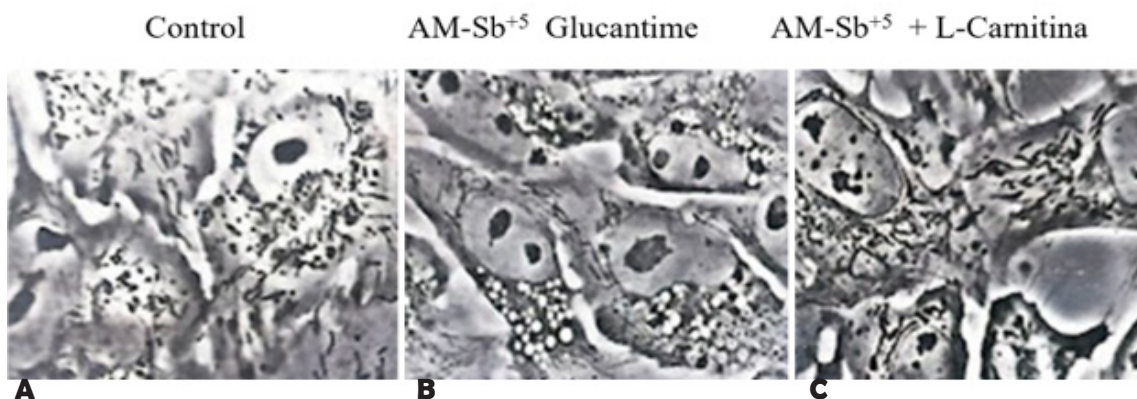


Figura 1. Análisis morfológico de mioblastos cardíacos de embrión de pollo en cultivo 3D. Microfotografías representativas de los grupos experimentales

de forma, junto con la preservación del área citoplasmática y del perímetro de la membrana (Tabla I), demuestra la alta potencia de la L-carnitina para neutralizar el daño estructural inducido por el fármaco.

Se realizó un análisis digital de las siluetas celulares. El parámetro principal fue el Factor de Forma (Circularidad), definido por la relación entre el área y el perímetro de la célula. Valores estadísticamente significativos respecto al grupo control ($p < 0,05$).

Enfoque *in silico*

El análisis de acoplamiento molecular de *blind docking*, asistido por IA-Gemini, permitió identificar el mecanismo de interacción en el sitio activo del receptor CPT1B (isoforma cardíaca), revelando una competencia directa por el bolsillo de unión normal de la enzima. Para la interacción entre L-carnitina y el receptor, se registró un ΔG de $-6,4$ kcal/mol (Figura 2A). Una representación molecular de la interacción del receptor Glucantime (Figura 2B)

Tabla I.
Validación de las observaciones morfométricas

Parámetro Morfométrico	Control	AM-Sb ⁺⁵	AM-Sb ⁺⁵ + L-Carnitina
Área Citoplasmática μm^2	450 ± 35	190 ± 20	420 ± 40
Perímetro de Membrana μm	195 ± 15	62 ± 8	178 ± 18
Factor de Forma (C)	$0.42 \pm 0,05$	0.89 ± 0.03	$0.48 \pm 0,06$

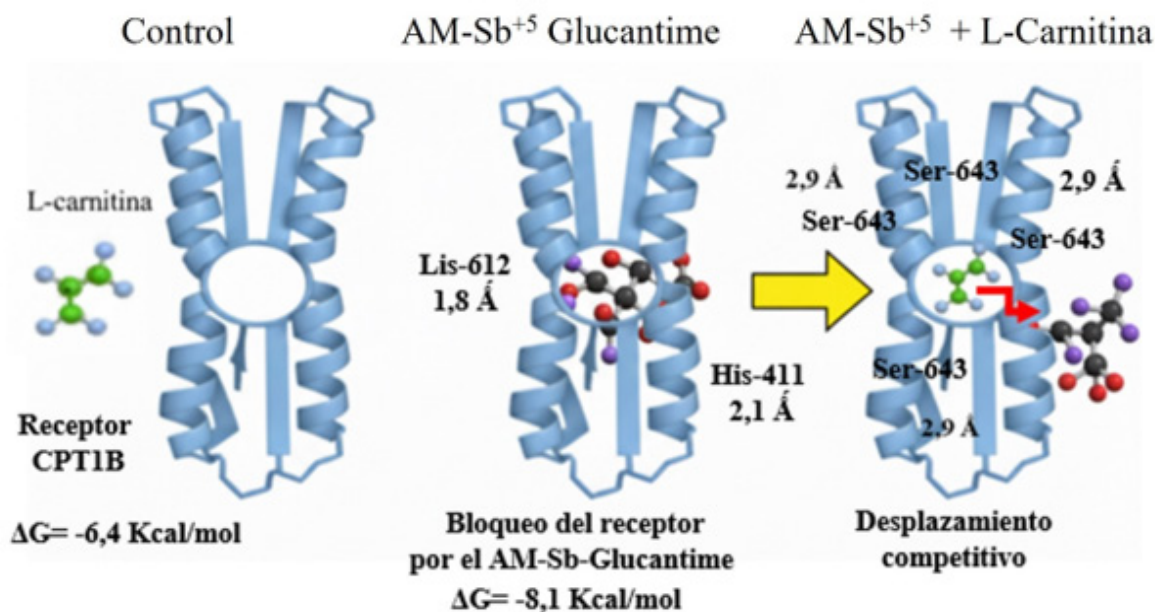


Figura 2. Análisis de acoplamiento molecular de *blind docking*, asistido por IA-Gemini

El análisis de *blind docking* revela que el AM-Sb⁵⁺ Glucantime ejerce un bloqueo estérico y electrostático en el canal de translocación del receptor CPT1B. Las interacciones más fuertes se localizan en los residuos Lys-612 y His-411 (1,8 y 2,7 Å, respectivamente), fundamentales para el reconocimiento del sustrato. Este secuestro del sitio activo explica la caída drástica de la eficiencia metabólica, lo que se traduce macroscópicamente en la retracción del citoplasma y en la pérdida de la morfología estrellada de los mioblastos cardíacos embrionarios tratados. El análisis predictivo del acoplamiento molecular sugiere que la estabilidad del complejo L-carnitina-CPT1B se ve reforzada por puentes de hidrógeno clave con el residuo Ser-643. Las distancias de enlace calculadas (2,7-2,9 Å) indican una interacción fuerte que compite favorablemente con el bloqueo inducido por el AM-Sb⁵⁺ Glucantime, facilitando el desplazamiento competitivo de este último y la recuperación de la funcionalidad del receptor.

reveló que el AM-Sb⁵⁺ obstruye el túnel de translocación de ácidos grasos, actuando como un inhibidor de alta afinidad, para lo cual se obtuvo una energía libre de unión de $\Delta G = -8,1$ kcal/mol. El bloqueo se estabiliza mediante interacciones electrostáticas y de coordinación con residuos críticos, como el residuo de Lis-612, que presenta una distancia de enlace de 1,8 Å, seguido por la His-411, con una distancia de 2,7 Å. Estas interacciones de corta distancia sugieren un anclaje rígido del complejo antimonial que impide el acceso del sustrato natural. Por último, en la interacción del rescate (Figura 2C), el acoplamiento de la

L-carnitina al receptor, con una afinidad de energía ligeramente menor que la del tóxico, mostró una complementariedad geométrica superior con el residuo Ser-643. Las distancias de enlace medidas para los puentes de hidrógeno con la serina fueron de 2,7 Å (O1) y 2,9 Å (O2); oxígenos que forman parte del grupo carboxilo (-COO-) de la molécula de L-carnitina. Los resultados indican que la potencia de la L-carnitina como agente de rescate radica en su capacidad para estabilizar el bolsillo catalítico mediante la Ser-643. El modelo sugiere que la presencia de L-carnitina induce un desplazamiento dinámico del

ligando antimonial, restaurando la apertura del canal de translocación y permitiendo que la célula recupere su funcionalidad metabólica y, en consecuencia, su morfología fusiforme original.

Discusión

El enfoque *in vitro* ha revelado un efecto perjudicial del antimoniato de N-metilglucamina AM-Sb⁵⁺ (Glucantime) sobre la estructura celular de los mioblastos cardíacos embrionarios obtenidos en un cultivo 3D como el de Gota Pendiente. Estos resultados concuerdan con estudios *in vitro*, en particular con estudios sobre células astrogiales de cerebros de ratas *Sprague-Dawley* neonatales de 2 a 3 días de edad, infectadas con promastigotes de *Leishmania* y tratadas con Glucantime (Zorbozan y col., 2021). Las células gliales se mostraron destruidas, con evidentes señales de apoptosis y de estrés oxidativo. A pesar de que el presente trabajo no utilizó protocolos para la determinación de la apoptosis, la evidente vacuolización de los mioblastos cardíacos lo sugiere. Por otra parte, cabe destacar que esta señal de apoptosis estuvo acompañada de una retracción citoplasmática drástica y de una ganancia del factor de valoración de la circularidad celular en los mioblastos cardíacos tratados con Am-Sb⁵⁺. Al respecto, cabe destacar que el tratamiento desencadenó una cascada de eventos citarquitectónicos que culminó en diversas señales morfológicas de efecto tóxico, entre ellas una drástica alteración citoplasmática. Este fenómeno es consistente con los cambios observados en modelos de cardiotoxicidad inducida por doxorubicina, en los que se reporta una retracción

similar del citoesqueleto y una pérdida de la arquitectura celular (Andrieu-Abadie y col., 1999). Asimismo, imita el fenotipo de la deficiencia genética de CPT1B, en la que la célula no puede utilizar grasas y colapsa estructuralmente (Hey col., 2012; Haynie y col., 2014), lo cual refuerza nuestra hipótesis de que este receptor, CPT1B, es el blanco primario del AM-S⁵⁺. Desde el punto de vista energético, todos estos fenómenos son el resultado directo del agotamiento de ATP intracelular derivado de la inhibición de la β -oxidación. Así, se evidencia una correlación directa entre la inhibición de la β -oxidación mitocondrial y el desequilibrio de la homeostasis citoesquelética. La reducción de la síntesis de ATP, derivada del bloqueo de la CPT1B por el Glucantime, priva a la célula de la energía necesaria para mantener la polimerización dinámica de las fibras de actina y miosina. En condiciones fisiológicas, la hidrólisis de ATP es indispensable para la interacción del complejo actina-miosina que genera la tensión cortical y permite la adhesión focal; ante un déficit energético severo, los filamentos de actina F se despolimerizan y las cabezas de miosina pierden su capacidad de anclaje, provocando una retracción centrípeta del citoplasma hacia el núcleo; tal proceso no solo explica la drástica disminución del área citoplasmática, sino, el colapso de las fibras de la entidad celular, donde la tensión superficial domina sobre la arquitectura estructural, resultando en la ganancia del factor de circularidad que alcanza valores como los reportados. Este tránsito de un fenotipo fusiforme y extendido a una morfología con tendencia esferoidal representa una respuesta estereotipada a la injuria por metales pesados, conocida como cell rounding (Bernstein y Bamberg, 2003).

Por otra parte, la inhibición de la β -oxidación mitocondrial y el desequilibrio de la homeostasis citoesquelética concuerdan con el modelado molecular sugerido por el enfoque *in silico* obtenido. Así, en el enfoque *in silico* se evidenció la interacción con el anclaje rígido de Lys-612, lo cual contribuiría al bloqueo del túnel de translocación de la CPT1B, impidiendo así la β -oxidación de ácidos grasos y reduciendo la densidad de crestas mitocondriales. La L-carnitina, a pesar de su desventaja numérica (1.250 unidades de masa de fármaco por cada unidad de carnitina), logra el rescate celular. Esto se explicaría por la complementariedad geométrica "llave-cerradura" con la Ser-643. Esta interacción dinámica permite que la L-carnitina desplace al antimonio, restaurando la producción de ATP y permitiendo que el citoesqueleto recupere su extensión y su área funcional. El modelo 3D confirmó que la CPT1B es un blanco primario de la toxicidad por metales pesados (Sun y col., 2022). En tal sentido, el enfoque *in silico* ha revelado un posible mecanismo que explicaría dicha inhibición. Así, los modelos moleculares de interacción del receptor CPT1B con Glucantime, así como el modelo de interacción entre Glucantime y L-carnitina, contribuyen a esta evidencia. Esta inhibición del receptor, que se traduce en su inactivación, promovería el bloqueo de la entrada de ácidos grasos, privando a la célula de la energía necesaria para mantener su tensión cortical. Por el contrario, la capacidad de la L-carnitina para mantener los parámetros morfométricos, aun en presencia del bloqueante, facilitaría el recambio del sustrato, reactivando así la maquinaria energética y permitiendo que el citoesqueleto se reextienda sobre la matriz extracelular del cultivo en Gota Pendiente. Finalmente, se puede concluir

que el AM-Sb⁵⁺ (Glucantime) provoca una transición fenotípica de los mioblastos fusiformes asociada a la inhibición del receptor CPT1B. El mecanismo de toxicidad implica un bloqueo rígido del residuo Lys-612. La L-carnitina es un potente agente de rescate que actúa por exclusión competitiva, estabilizando el receptor mediante interacciones bidentadas con Ser-643.

Es imperativo declarar que el análisis de acoplamiento molecular (*blind docking*) y la identificación de los residuos clave en el receptor CPT1B se realizaron con asistencia de IA (Gemini). No obstante, estos hallazgos proporcionan una base mecanicista coherente que explica las alteraciones morfológicas observadas *in vitro*. Más allá de las limitaciones derivadas de la falta de disponibilidad del software convencional de dinámica molecular, estos datos abren un camino prometedor hacia el diseño de nuevas estrategias de quimioprotección racional, en las que la modelación computacional rápida permite identificar blancos metabólicos críticos para el rescate celular. Este enfoque sienta las bases para futuros estudios de validación cristalográfica y ensayos clínicos que confirmen la L-carnitina como un estándar coadyuvante en el tratamiento de enfermedades desatendidas, optimizando la seguridad cardíaca de los fármacos metaloides.

Referencias Bibliográficas

- Álvarez M, Malécot CO, Gannier F, Lignon JM. 2005. Antimony-induced cardiomyopathy in guinea pig and protection by L-carnitine. *Br J Pharmacol* 144(1):17-27.
- Andrieu-Abadie N, Jaffrezou JP, Hatem S, Laurent G, Levade T, Mercadier JJ. 1999. L-carnitine prevents doxorubicin-induced apoptosis of

- cardiac myocytes: role of inhibition of ceramide generation. *FASEB J* 13(12):1501-10.
- Bernstein BW, Bamburg JR. 2003. Actin-ATP hydrolysis is a major energy drain for neurons. *J Neurosci* 23(1):1-6.
- Bromberger-Barnea B, Stephens NL. 1965. Effects of antimony on myocardial performance in isolated and intact canine hearts. *Am Ind Hyg Assoc J* 26(4):404-8.
- Gimeno RE. Fatty acid transport proteins. *Curr Opin Lipidol* 2007;18(3):271-6.
- Haynie KR, Vandanmagsar B, Wicks SE, Zhang J, Mynatt RL. 2014. Inhibition of carnitine palmitoyltransferase1 b induces cardiac hypertrophy and mortality in mice. *Diabetes Obes Metab* 16(8):757-60.
- He L, Kim T, Long Q, Liu J, Wang P, Zhou Y, Ding Y, Prasain J, Wood PA, Yang Q. 2012. Carnitine palmitoyltransferase-1b deficiency aggravates pressure overload-induced cardiac hypertrophy caused by lipotoxicity. *Circulation* 126(14):1705-16.
- Hetényi C, van der Spoel D. 2002. Efficient docking of peptides to proteins without prior knowledge of the binding site. *Protein Sci* 11(7):1729-37.
- Lohning AE, Levonis SM, Williams-Noonan B, Schweiker SS. 2017. A practical guide to molecular docking and homology modelling for medicinal chemists. *Curr Top Med Chem* 17(18):2023-2040.
- Ragupathi A, Mastrogianis AJ, Rahimi N. 2025. Biochemistry, tertiary protein structure. In: Stat Pearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470269/Ashwin>.
- Ren J, Huangfu Y, Ge J, Wu B, Li W, Wang X, Zhao L. 2020. Computational study on natural compounds inhibitor of c-Myc. *Medicine (Baltimore)* 99(50): e23342.
- Sun Q, Li Y, Shi L, Hussain R, Mehmood K, Tang Z, Zhang H. 2022. Heavy metals induced mitochondrial dysfunction in animals: Molecular mechanism of toxicity. *Toxicology* 469:153136.
- Szrok-Jurga S, Czumaj A, Turyn J, Hebanowska A, Swierczynski J, Sledzinski T, Stelmanska E. 2023. The physiological and pathological role of acyl-CoA oxidation. *Int J Mol Sci* 24(19):14857.
- Trott O, Olson AJ. 2010. Auto Dock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J Comput Chem* 31(2):455-61.
- Zorbozan O, Evren V, Harman M, Özbilgin A, Alkan Yılmaz Ö, Turgay N. 2021. Evaluating the Glucantime Concentration for the *ex vivo* glial cell model of antimony-resistant *Leishmania tropical* amastigotes. *Türkiye Parazitolo Derg* 45(4):237-240.



¿Son las estatinas fármacos seguros?

Are statins safe drugs?

REYES A ZERPA URDANETA^{1*}, MARGARITA SALAZAR-BOOKAMAN^{2**}

Resumen

Las estatinas no son fármacos inocuos, pero la percepción pública de que son “muy peligrosas” suele estar sobredimensionada en comparación con la evidencia científica disponible. La información dirigida al público suele resaltar efectos adversos sin explicar su frecuencia real, su gravedad ni el balance riesgo-beneficio. Esto genera una narrativa alarmista que no coincide con los datos clínicos. Lo más importante es que cualquier decisión sobre su uso debe tomarse con un profesional de la salud, ya que cada persona tiene un perfil de riesgo distinto. Por tal motivo, se llevó a cabo una revisión que permitiera aclarar brevemente los conceptos en relación con la frecuencia y los eventos fisiopatológicos que conducen a la generación de los diversos efectos farmacológicos llamados adversos, y determinar si son suficientemente graves como para declarar a las estatinas fármacos peligrosos.

Palabras clave: Estatinas, miopatía, neuropatía, alteraciones hepáticas, demencia, diabetes, enfermedad de Alzheimer

Abstract

Statins are not harmless drugs, but the public perception that they are “very dangerous” is often exaggerated compared to the available scientific evidence. Information aimed at the public often highlights adverse effects without explaining their actual frequency, severity, or the risk-benefit balance. This creates an alarmist narrative that does not align with clinical data. Most importantly, any decision regarding their use should be made with a healthcare professional, as each person has a different risk profile. For such reason, we carried out a review that allowed us to briefly clarify concepts regarding the frequency and pathophysiological events leading to the generation of the various pharmacological effects that are called adverse and whether they are serious enough to declare statins dangerous drugs.

Keywords: Statins, myopathy, neuropathy, liver disorders, dementia, diabetes, Alzheimer’s disease

*Cátedra de Farmacología. Facultad de Farmacia, UCV. Caracas-Venezuela. **Dra. en Farmacología. Profesor Titular de la Facultad de Farmacia, UCV, Miembro del Comité de Bioética del Hospital Universitario de Caracas, Caracas-Venezuela. Correspondencia: mmsalazarb@gmail.com

Orcid: ¹[0009-0001-0653-376X](https://orcid.org/0009-0001-0653-376X)
²[0000-0002-4439-9856](https://orcid.org/0000-0002-4439-9856)

DOI: [10.54305/RFFUCV.2026.89.1.4](https://doi.org/10.54305/RFFUCV.2026.89.1.4)
Disponible: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff

Recepción: 20/02/2026

Aprobación: 15/03/2026

Rev. Fac. Farmacia 89(1): 21-52. 2026

Introducción

La dislipidemia es un factor de riesgo muy importante de la enfermedad coronaria, que afecta indistintamente a todos los países del mundo (Yusuf y col., 2004) y que puede ser modificado mediante el uso de fármacos capaces de disminuir las concentraciones séricas de colesterol LDL. En estudios poblacionales, la disminución de 1 mmol/L del colesterol asociado a esta lipoproteína reduce el riesgo relativo de eventos cardiovasculares y de mortalidad en un 21% y en un 12%, respectivamente. En este sentido, las estatinas son los hipolipemiantes más utilizados en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular en el mundo y la frecuencia de su uso es directamente proporcional a la edad, siendo utilizadas en más del 10% de la población mayor de 75 años (Arias-Mira y Leal, 2020). Esto representa un problema adicional debido a la polimedicación habitual en estos grupos etarios.

La presente revisión tiene como objetivo conocer los diversos efectos adversos que las estatinas producen, en cuanto a su severidad y la relación beneficio/riesgo que se debe analizar al utilizar estos medicamentos. Para ello, inicialmente se analizarán las alteraciones que las estatinas producen en el sistema locomotor (músculos y nervios periféricos).

MIOPATÍA POR ESTATINAS

La miopatía fue descrita antes de que se descubriera la primera estatina y fue un efecto adverso de la Compactina —también llamada compactin o ML-236B— un inhibidor no esteroideo de la HMG-CoA

reductasa, la enzima clave en la síntesis de colesterol. Fue el primer compuesto descubierto con este mecanismo de acción y se considera el precursor directo de las estatinas modernas, descubierto por el Dr. Akira Endo en 1978 y utilizado para tratar a una mujer con hipercolesterolemia familiar severa. En este caso, la compactina se administró a una dosis de 500 mg; la paciente mejoró las cifras de colesterol, pero a las 2 semanas desarrolló una miopatía severa y una elevación de las transaminasas, lo que obligó a suspender el tratamiento. Se deben puntualizar los términos. Miopatía es un término genérico que describe la enfermedad que afecta al tejido muscular, que puede ser heredada o adquirida; en el primer caso, se presenta desde el nacimiento y, en el segundo, se adquiere en el curso de la vida. Las mialgias son un síntoma y se refieren al dolor o calambre muscular, con o sin debilidad muscular, y pueden ser espontáneas o debidas a la presión de las masas musculares. Nos referimos a los cuadros dolorosos sin elevación de la creatina fosfoquinasa (CPK). La miositis se produce cuando las mialgias están asociadas a la elevación de la CPK, lo que refleja un proceso inflamatorio más severo y cierto grado de necrosis de fibras musculares. La rabdomiólisis se refiere a un proceso inflamatorio intenso con destrucción del tejido muscular, elevación de la CPK a 10 veces el valor normal, mioglobulinuria (orina de color marrón) y elevación de la creatinina sérica, que reflejan la lesión renal. Clínicamente, lo más común son las mialgias; también se han reportado artralgias como síntoma aislado o asociadas a las mialgias (Ucar y col., 2012). Estos síntomas se presentan con o sin elevación de la creatina-fosfoquinasa, y la confirmación del daño

muscular se realiza mediante estudios histológicos de muestras obtenidas por biopsia muscular.

Por lo general, la elevación de la CPK es moderada y alcanza dos veces su valor normal. Esta enzima muscular puede estar elevada en pacientes que toman estatinas y no presentan dolor, como ocurre en el 12% de los casos de miopatía que cursa sin dolor muscular. En estos casos de miopatía sin dolor, las estatinas se suspenden cuando los niveles de CPK son 10 veces superiores al valor normal. El diagnóstico definitivo de esta afectación muscular producida por las estatinas se realiza mediante la biopsia del tejido muscular, que evidencia una gran infiltración linfocítica con miofagocitosis, y la detección de anticuerpos anti-HMG-CoA reductasa. En los casos leves de miopatía, aquellos autolimitados en los que basta con suspender el tratamiento para revertir el cuadro clínico, por lo general no se detectan anticuerpos.

La rabdomiólisis con mioglobulinuria e insuficiencia renal es la expresión más grave de la miopatía por estatinas y, aunque es poco frecuente (0,2-0,5%), puede ser una patología muy grave que pone en riesgo la vida del paciente. Se presenta, por lo general, en las primeras 2 a 4 semanas de tratamiento con estatinas, aunque se ha reportado después de más de un año de tratamiento (Wallace y Mueller, 1992). Al parecer, la frecuencia de casos de rabdomiólisis al final del siglo pasado y al principio de este siglo generó alarma, en especial por los casos causados por la cerivastatina. Esta situación obligó a la FDA (*Food and Drug Administration*) a revisar los reportes de rabdomiólisis asociados a las estatinas.

La cerivastatina se destacó por producir miopatía complicada con rabdomiólisis e insuficiencia renal, con una frecuencia de 16 a 80 veces mayor que la de cualquier otra estatina, por lo que la FDA decidió retirarla del mercado. La cerivastatina fue aprobada para su uso en 1997 y retirada en el mes de agosto de 2001, lo cual causó una profunda sorpresa en el gremio médico de la época. Este fármaco presentaba una incidencia creciente de miopatía y rabdomiólisis. La rabdomiólisis se observó con dosis elevadas, lo que sugiere un efecto adverso también dependiente de la dosis y en asociación con el gemfibrozilo y la lovastatina. Para el momento de la retirada de la cerivastatina, se habían reportado 31 muertes por rabdomiólisis; en 12 de esos casos, la estatina se usó junto con gemfibrozilo y en 7, con lovastatina. Cuando se sustraen los casos de los pacientes tratados con cerivastatina sola, se observa una frecuencia de rabdomiólisis de 1,9 casos por millón de prescripciones, 10 a 50 veces mayor que la de cualquier otra estatina (Staffa y col., 2002). Finalmente, Bayer reconoció al menos 101 muertes asociadas a la cerivastatina.

El cuadro clínico de la rabdomiólisis se caracteriza por la aparición de astenia severa, debilidad muscular, mialgias intensas y generalizadas y la aparición de mioglobulinuria, en el 10% de los casos y la subsiguiente instalación de la insuficiencia renal aguda. El diagnóstico se confirma con la determinación de los niveles séricos de CPK que deben superar 10 veces el valor normal. La mortalidad asociada a este cuadro es baja: menos de 1 muerte por cada millón de prescripciones.

La miopatía es el efecto adverso más frecuentemente asociado al uso de las

estatinas y se considera un efecto adverso de tipo B (no asociado a la dosis ni idiosincrático). Su frecuencia es motivo de controversia. Existen múltiples estudios que demuestran la eficacia de las estatinas y buscan establecer cuál es la verdadera incidencia de la miopatía. En este sentido, Kashani y col. (2006), en un metaanálisis, estudiaron a 74.102 individuos enrolados en 35 estudios, con un seguimiento de entre 1 y 65 meses. No se encontró ningún incremento significativo en la frecuencia de mialgias entre los pacientes que recibían tratamiento y placebo, RD (diferencia de riesgo)/1000 : RD 2,7 (IC 95%, -3,2 a 8,7), en la concentración de creatinina-fosfoquinasa (CPK), RD 0,2 (IC 95%, -0,6 a 0,9), y rabdomiólisis, RD 0,4 (IC 95%, -0,1 a 0,9), y tampoco en la retirada del fármaco, RD -0,5 (IC 95%, -4,3 a 3,3). Silva y col. (2006) hicieron un metaanálisis que abarcó a 71.108 personas, de las cuales 36.062 recibieron estatinas y 35.046, placebo. En este estudio se mostró que el tratamiento con estatinas evitaría 37 eventos cardiovasculares y produciría 5 eventos adversos. Mills y col. (2011) publican un metaanálisis que involucró un total de 76 estudios con 170.255 participantes. Hubo un total de 14.878 muertes. La terapia con estatinas redujo toda las causas de muerte, Riesgo Relativo (RR) 0,90 (IC 95% 0,86-0,94, $p \leq 0,0001$, $I^2=17\%$); mortalidad por enfermedad cardiovascular (CVD) RR 0,80 (IC 95% 0,74-0,87; $p < 0,0001$, $I^2=27\%$); incidencia infarto miocárdico fatal (IM) RR: 0,82 (IC 95% 0,75-0,91; $p < 0,0001$, $I^2=21\%$); Incidencia de infarto del miocardio no fatal RR 0,74, (IC 95% 0,67-0,81; $p \leq 0,001$, $I^2=45\%$); número de revascularizaciones RR 0,76 (IC 95% 0,70-0,81; $p \leq 0,0001$); y un índice compuesto de Ictus isquémico fatal y no-fatal de RR 0,86 (IC 95% 0,78-

0,95; $p=0,004$, $I^2=41\%$). Estos resultados representan una disminución del riesgo relativo de morir por cualquier causa del 10%. Una reducción del riesgo de morir por causas cardiovasculares del 20%; una disminución del riesgo de sufrir un infarto agudo de miocardio fatal del 18% y de infarto de miocardio no fatal del 26%; asimismo, en los pacientes tratados con estatinas disminuyó el riesgo de sufrir ictus isquémico en 14%. Todos estos resultados fueron estadísticamente significativos y la heterogeneidad de la muestra fue de baja a moderada. En cuanto a los efectos adversos, este metaanálisis encontró que eran leves, poco importantes. Sin embargo, reportó un incremento significativo del 9 % en el riesgo de desarrollar diabetes mellitus.

En el estudio de Collins y col. (2002), con una duración de 5,5 años y más de 20.500 pacientes, se compararon dos grupos: uno tratado con simvastatina 40 mg y otro con un cóctel de vitamina C 250 mg, vitamina E 650 mg y betacaroteno 20 mg. El estudio fue prospectivo, aleatorio, doble ciego y controlado, con un diseño factorial 2 x 2, e incluyó a una población descartada en otros estudios, tales como pacientes con enfermedad vascular oclusiva, mujeres, ancianos, diabéticos, personas con valores de colesterol basal bajos y pacientes con alto riesgo de enfermedad cardíaca coronaria previa. La simvastatina a 40 mg mostró beneficios en todos los grupos de pacientes, independientemente de la edad, el sexo o el valor basal de colesterol, y resultó segura y bien tolerada. Los resultados más importantes fueron: una reducción del 12% en la mortalidad total, una reducción del 17% en la mortalidad vascular, una reducción del 24% en los

eventos isquémicos coronarios, una disminución del 27% en la frecuencia de todos los accidentes cerebrovasculares y una caída del 16% en el número de revascularizaciones no coronarias. Los resultados fueron beneficiosos para todos los niveles de colesterol basal. También los resultados fueron negativos para el grupo que recibió el cóctel de vitaminas antioxidantes, pero brindan seguridad de que las vitaminas no causaron ningún efecto adverso.

El estudio LIPID (1998) también demostró la eficacia y la seguridad del uso de las estatinas. Se trató de un ensayo clínico aleatorio, doble ciego, en el que se compararon los efectos de la pravastatina (40 mg al día) con los de un placebo durante un período de seguimiento promedio de 6,1 años, en un total de 9014 pacientes con edades entre 31 y 75 años. Los pacientes tenían antecedentes de infarto de miocardio u hospitalización por angina inestable y niveles plasmáticos totales iniciales de colesterol de 155 a 271 mg por decilitro. Ambos grupos recibieron asesoramiento sobre el seguimiento de una dieta para reducir el colesterol. El resultado principal del estudio fue que la mortalidad por enfermedad coronaria se presentó en el 8,3 % de los pacientes del grupo placebo y en el 6,4 % de los del grupo de pravastatina, lo que representa una reducción relativa del riesgo del 24 % (intervalo de confianza del 95 %: del 12 % al 35 %; $p < 0,001$). La mortalidad general fue del 14,1 % en el grupo placebo y del 11,0 % en el grupo de la pravastatina (reducción relativa del riesgo: 22 %; intervalo de confianza del 95 %: 13 % a 31 %; $p < 0,001$). La frecuencia de los eventos cardiovasculares fue sistemáticamente menor en los pacientes

asignados a la terapia con pravastatina. Estos resultados incluyeron infarto del miocardio (reducción del riesgo: 29%; $p < 0,001$), muerte por enfermedad coronaria o infarto del miocardio no mortal (reducción del riesgo: 24%; $p < 0,001$), accidente cerebrovascular (reducción del riesgo: 19%; $p = 0,048$) y revascularización coronaria (reducción del riesgo: 20%; $p < 0,001$). No se observaron efectos adversos clínicamente significativos en los pacientes tratados con pravastatina.

La capacidad de las estatinas para provocar miopatía y rabdomiólisis generó incertidumbre, especialmente tras la experiencia con la cerivastatina. Esto estimuló la realización de estudios destinados a establecer la verdadera incidencia de miopatía en pacientes que recibían hipolipemiantes. Gaist y col. (2001) realizaron un estudio poblacional utilizando datos de consultorios médicos generales del Reino Unido entre 1991 y 1997. Los investigadores identificaron tres cohortes de personas de 40 a 74 años. Una cohorte comprendió a 17.219 personas que habían recibido al menos una receta de hipolipemiantes durante dicho período; una segunda cohorte consistió en pacientes con diagnóstico de hiperlipidemia a quienes no se les había prescrito hipolipemiantes ($N = 28.974$); y una tercera cohorte comprendió a 50.000 personas de la población general sin diagnóstico de hiperlipidemia. La tasa de incidencia de miopatía en la cohorte de usuarios de fármacos hipolipemiantes fue de 2,3 por 10.000 personas-año (IC del 95%: 1,2-4,4), que superó las tasas de incidencia observadas en la cohorte de hiperlipidemia no tratada (0 por 10.000 personas-año; IC del 95%: 0,0-

0,4) y en la población general (0,2 por 10.000 personas-año; IC del 95%: 0,1-0,4). El riesgo relativo de miopatía en las personas que usan fibratos y estatinas, en comparación con quienes no los usan, fue de 42,4 (IC del 95%: 11,6-170,5) y 7,6 (IC del 95%: 1,4-41,3), respectivamente. Estos autores concluyeron que el uso de hipolipemiantes se asocia con un riesgo considerablemente mayor de miopatía, más pronunciado en el caso de los fibratos. Sin embargo, el riesgo absoluto de miopatía en los pacientes usuarios de hipolipemiantes es bajo. Estos investigadores reconocen que la experiencia en relación con la seguridad de las estatinas fuera de los estudios clínicos no ha sido completamente reportada y resulta razonable pensar que la incidencia de efectos adversos puede ser mayor en la práctica médica habitual, donde el paciente no está tan estrictamente monitorizado como sucede en los estudios clínicos. De acuerdo con datos generados por el programa internacional de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas, se estima que la incidencia de mialgias es de 6-9% y la de miopatías de 0,1-1,8%.

En un estudio que evaluó la seguridad y tolerabilidad de la rosuvastatina se utilizaron datos de 12.400 pacientes que participaron en un programa multinacional de fases II/III. La miopatía, definida por síntomas musculares y por una elevación de la CPK a 10 veces su valor normal, ocurrió en menos del 0,03 % de los pacientes que recibieron una dosis inferior a 40 mg de rosuvastatina. Por otro lado, la elevación aislada de la CPK (10 veces > límite normal) y de la alanina aminotransferasa (3 veces > límite normal) se observó en menos del 0,2% de los

pacientes tratados (Shepherd y col., 2004). Se analizó un estudio de reportes realizado entre 2004 y 2011 en la base de datos de efectos adversos de la FDA, se encontró que las tasas de riesgo relativo de la rosuvastatina fueron consistentemente más altas que las de otras estatinas. La atorvastatina y la simvastatina mostraron tasas de riesgo intermedias, mientras que la pravastatina y la lovastatina parecieron presentar las tasas de riesgo más bajas. Por lo tanto, el riesgo relativo de efectos adversos relacionado con el músculo se ajustó aproximadamente a la potencia por miligramo de reducción de LDL, con la aparente excepción de la fluvastatina. Al incorporar todas las categorías de efectos adversos musculares, las tasas de la atorvastatina, la simvastatina, la pravastatina y la lovastatina fueron, respectivamente, un 55 %, un 26 %, un 17 % y un 7,5 % más altas que las de la rosuvastatina, aproximadamente iguales de altas que la potencia por miligramo (rosuvastatina > atorvastatina > simvastatina > pravastatina ≈ lovastatina) y en concordancia con los hallazgos de otros estudios. Por lo tanto, la potencia relativa parece ser un predictor fundamental del riesgo de efectos adversos relacionados con los músculos, siendo la fluvastatina, la estatina menos potente, una aparente excepción (riesgo del 74 % frente a la rosuvastatina) (Hoffman y col., 2012).

En una serie utilizando los datos del Departamento de Informática Médica del Hospital y Clínicas de la Universidad de Wisconsin se identificó a 437 pacientes que representan casos de miopatía asociada a estatinas en un lapso de 13 años de datos de pacientes hospitalizados y ambulatorios: 45 individuos fueron diagnosticados con miopatía asociada a

estatinas y en la revisión de sus historias se observaron los siguientes hallazgos: los síntomas se presentaron en promedio a los 6,3 meses y en caso de rabdomiólisis a los 1,3 meses. Las mialgias mejoraron después de la suspensión del fármaco a los 2,3 meses. El 13% de los pacientes desarrolló rabdomiólisis que requirió hospitalización. En 2 pacientes se presentó insuficiencia renal aguda que mejoró; 1 paciente requirió hemodiálisis de por vida. Luego de un tiempo prudencial, se reinició el tratamiento con otra estatina; se observó que el 57% de los pacientes presentó recurrencia de las mialgias y el 43% se mantuvo asintomático (Hansen y col., 2005).

En conclusión, la miopatía por estatinas puede clasificarse en dos tipos: tóxica o inmunológica. La miopatía es más frecuente en pacientes con diabetes, insuficiencia renal crónica y en quienes existen mutaciones del gen *SLCO1B1*, que codifica el transportador de aniones orgánicos *OATP1B1*, responsable del transporte, captación y eflujo hepáticos de las estatinas. Este gen está asociado, fundamentalmente, con la miopatía por simvastatina (Feng y col., 2012). También la mutación del gen *RYR2*, que codifica el canal de liberación de calcio tipo 2 del retículo sarcoplásmico, está asociada a la aparición de rabdomiólisis inducida por la cerivastatina (Marcianti y col., 2011). Igualmente, se ha descrito un número de mutaciones que codifican enzimas involucradas en el metabolismo de la fibra muscular, como la coenzima Q, la miofosforilasa, la carnitina palmitoil transferasa 2, la mioadenilato transferasa 2, la mioadenilato desaminasa, la subfamilia ATP-binding cassette B (MDR/TAP), entre otros (Marcianti y col., 2011). Del mismo

modo, en los casos en que exista una expresión disminuida de la isoenzima *CYP3A4*, responsable del metabolismo de algunas estatinas a nivel gastrointestinal o hepático, o de su administración conjunta con fármacos inhibidores de esta enzima, como el itraconazol, la ciclosporina, el ketoconazol, la eritromicina, el verapamilo, el diltiazem, la amiodarona, el ritonavir, el lopinavir, entre otros. El riesgo de miopatía por estatinas se incrementa en ciertas situaciones, como la presencia de trastornos electrolíticos tipo hipopotasemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia, el consumo de alcohol, la infección grave, la sepsis, el trauma mayor y la hipoxia (Ucar y col., 2012). Pacientes ancianos con índice de masa corporal bajo (IMC), polimedicados y pacientes que reciben fibratos, en especial gemfibrozilo (Lado y col., 2004).

Un punto controversial en la patogenia de la miopatía por estatinas es el papel de la vitamina D. Se ha establecido una asociación, reversible, de niveles séricos bajos de 25-hidroxi vitamina D (< 32ng/mL) y miopatía por estatinas, incluso se observó una mejoría de la miopatía con la administración de 50000 unidades de vitamina D / semana (Ahmed y col., 2009). Otro estudio demostró que la vitamina D produjo la remisión de la miopatía por estatina y mejoró la tolerancia a las estatinas cuando se reiniciaron (Glueck y col., 2011), pero Kurnik y col. (2012) no encontraron relación entre los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D, la miopatía y la elevación de los niveles séricos de creatinina-fosfoquinasa.

La miopatía producida por las estatinas, según la clasificación de las miopatías, se considera una miopatía inflamatoria tóxica tipo necrotizante y autoinmunitaria, ya

que se asocia al desarrollo de anticuerpos contra la HMG-CoA reductasa, enzima inhibida por las estatinas. Otra explicación que se ha dado para la aparición de miopatía por estatinas es que la vía que inhiben las estatinas termina en la síntesis de la ubiquinona, un compuesto que forma parte de la vía transportadora de electrones mitocondriales, responsable de la producción de energía y del funcionamiento del músculo esquelético.

La miopatía por estatinas es un efecto adverso que puede ser lo suficientemente grave como para comprometer la salud del paciente, hasta el punto de requerir, en algunos casos, el uso de fármacos inmunosupresores y de rehabilitación física para superar las secuelas de esta enfermedad. Por lo tanto, es necesario tomar medidas preventivas, como realizar una determinación de CPK antes del tratamiento; si está elevada, se contraindica el uso de estatinas; en lo posible, evitar su uso en pacientes mayores de 65 años, lo cual parece utópico porque es la población que más las necesita, pero, en todo caso, evitar su uso si no es necesario. Evitar dosis elevadas: los reportes de efectos adversos fueron más frecuentes en los que recibían dosis más altas: 12,3 % con 80 mg de atorvastatina y 9,5 % con 10 mg (Wenger y col., 2007). Es importante tener en cuenta que las estatinas disminuyen la fuerza muscular de manera progresiva y aumentan la predisposición a las caídas en pacientes mayores (Scott y col., 2009), lo cual es especialmente cierto en el sexo femenino (Bhardwaj y col., 2013). También se ha reportado, en los pacientes consumidores de estatinas, una disminución de la masa magra, del tejido muscular, de los huesos y de las vísceras, especialmente en los mayores de 75 años,

y se estima que la sarcopenia contribuye de manera importante a la disminución de la fuerza muscular en los pacientes más frágiles (Dzien y col., 2013). Este hecho obliga al médico prescriptor a promover las medidas necesarias para que el paciente, al menos, conserve su masa y fuerza musculares. En caso de intolerancia a las estatinas por el desarrollo de miopatía, es necesario suspender el tratamiento y, una vez recuperado el paciente, intentar cambiarla por otra, en lo posible, con un perfil farmacocinético diferente, y utilizar las menores dosis posibles. También se puede probar el inicio de dosis 2 veces por semana o interdiarias. Esta estrategia sólo es aplicable a la rosuvastatina y a la atorvastatina, que tienen vida media larga y, en el caso de la atorvastatina, un metabolito activo. Otra alternativa es el uso de ezetimiba como monoterapia o asociado a un secuestrador de ácidos biliares como el colesvelam. También puede ser utilizada en bajas dosis asociada a una estatina (Oscanoa y col., 2016).

NEUROPATÍA POR ESTATINAS

La neuropatía es otra de las complicaciones descritas asociadas al uso de las estatinas. Las neuropatías son de carácter sensorial y motor y mejoran al retirar la medicación, con restitución íntegra de las funciones sensoriomotoras en la mayoría de los pacientes. Las manifestaciones más comunes de este cuadro clínico son sensoriales: parestesia, sensación de pinchazos, quemazón, adormecimiento, hormigueo, así como dolores musculares, calambres y artralgias. Estas manifestaciones sensoriales se aprecian en los miembros, la cara, la lengua y el cuero cabelludo. Las

manifestaciones motoras van desde la debilidad muscular generalizada hasta la paresia de un miembro, generalmente asociadas a mialgias. La alteración electrofisiológica asociada a esta neuropatía es la degeneración axonal. No se observó evidencia de desmielinización. Estos hallazgos concuerdan con los obtenidos mediante biopsia del nervio sural. Algunos pacientes que han sufrido neuropatía por estatinas y se han recuperado recaen al reiniciar el tratamiento con estos fármacos. Se especula que las alteraciones de las fibras nerviosas son consecuencia de la inhibición de la síntesis de la ubiquinona, del colesterol y del dolicol. La ubiquinona es una enzima que participa en el proceso de respiración celular y su deficiencia produce disfunción neuronal. Por otro lado, la disfunción mitocondrial causada por la inhibición de la HMG-CoA reductasa es responsable de la debilidad muscular observada en pacientes que toman estatinas. Esta conclusión se fundamenta en las alteraciones mitocondriales observadas en biopsias musculares de pacientes que usan estatinas y presentan dolor muscular y elevación de la CPK (Pollard y col., 1995). Gaist y col. (2002) utilizaron el registro poblacional de pacientes e identificaron todos los casos de polineuropatía idiopática registrados durante un período de 5 años, entre 1994 y 1998. Se analizaron 166 pacientes con una impresión diagnóstica de neuropatía periférica, en los que se observó un mayor riesgo de padecer la enfermedad en los usuarios de estatinas (OR 3,7). En los casos con diagnóstico definitivo e irrefutable de polineuropatía, el riesgo fue de OR 14,2 entre los pacientes que usaron estatinas. El riesgo aumenta considerablemente con el uso durante más de dos años (OR 26,4). Estos valores

de riesgo relativo parecen muy elevados, pero se sabe que la frecuencia de la polineuropatía en la población general es de 0,7-1 caso por 10.000 personas al año. Esto implicaría que, entre los usuarios de estatinas, se presentarían 3,7 casos de polineuropatía por cada 10.000 personas al año. En la población que usa estatina durante más de 2 años, se registraron 26 casos de polineuropatía por cada 10.000 personas al año.

En otro estudio europeo, realizado en una población del norte de Italia, se estudió a pacientes de más de 40 años. Se analizaron 2.040 casos de neuropatía periférica y 36.041 controles. Se utilizó un modelo de regresión logística condicional con datos emparejados para estimar el riesgo de neuropatía periférica asociado a la exposición a estatinas, fibratos y otros fármacos hipolipemiantes. Se observaron efectos débiles pero significativos de los fármacos hipolipemiantes en general: OR emparejados: 1,27; estatinas: 1,19; y fibratos: 1,49, lo que indica un incremento del riesgo de sufrir polineuropatía del 27% con el uso de cualquier hipolipemiante, del 19% con estatinas y del 49% con fibratos, en relación con el riesgo que tiene la población general de sufrir polineuropatía. Se observaron tendencias lineales significativas hacia un mayor riesgo con una mayor exposición tanto a estatinas como a fibratos, lo que implica un incremento del riesgo en función de la dosis y del tiempo de uso de los hipolipemiantes. La conclusión del estudio fue que el uso de estatinas, así como de fibratos, estaría asociado con un aumento del riesgo de polineuropatía (Corao y col., 2004).

En un trabajo realizado en Turquía se estudió la incidencia de neuropatía

periférica en pacientes que tomaban atorvastatina o rosuvastatina para la hipercolesterolemia, así como su relación con la dosis y la duración del tratamiento. Se evaluaron 50 pacientes en tratamiento con estatinas y 50 controles sanos de la misma edad y sexo que nunca habían tomado estatinas. La polineuropatía se evaluó mediante exploración neurológica y electroneuromiografía (ENMG). Se observó neuropatía en un examen neurológico realizado durante el primer año en el 50% de los usuarios de rosuvastatina y en el 18% de los usuarios de atorvastatina. No se detectó polineuropatía en el grupo control; se observó en 33 (66%) de los pacientes del grupo de estatinas ($p < 0,01$). No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos de estatinas en los hallazgos de la exploración neurológica ni en los de la ENMG respecto de la incidencia de polineuropatía ($p = 0,288$ y $p = 0,720$, respectivamente). Este estudio reveló un mayor riesgo de neuropatía periférica con el uso prolongado de estatinas (más de un año). Se han detectado cambios electrodiagnósticos en los nervios motores y sensitivos en estudios de conducción nerviosa de pacientes en tratamiento prolongado con estatinas. La evaluación de síntomas neurológicos, como hormigueo, entumecimiento, dolor y temblor en manos y pies, e inestabilidad al caminar, asociados a la neuropatía periférica, puede ser útil para el seguimiento de los pacientes en tratamiento prolongado con estatinas. La detección temprana de la neuropatía periférica y el tratamiento de la hipercolesterolemia pueden prevenir el daño nervioso permanente (Özdemir y col., 2019).

Otruba y col. (2007) estudiaron los cambios neurofisiológicos en los

nervios de los miembros inferiores de pacientes que recibían tratamiento a largo plazo con estatinas. Se evaluó electrofisiológicamente a 42 pacientes con hiperlipidemia combinada; se inició tratamiento con simvastatina 20 mg y se controló a los pacientes mediante evaluación electrofisiológica en los meses 1, 6, 12 y 24. Ningún paciente reportó síntomas ni presentó signos de polineuropatía. Se observó un incremento en el tiempo promedio de latencia de la onda F en los pacientes tratados, en comparación con los pacientes con hiperlipidemia sin tratamiento con estatinas. Este estudio demostró que el tratamiento prolongado con estatinas puede provocar un daño silente de los nervios (radiculopatía o neuropatía).

Ahora bien, Zangiabadi y col. (2012) reportaron que la atorvastatina puede mejorar la neuropatía en pacientes diabéticos, un efecto independiente de su capacidad para disminuir el colesterol. Esto contrasta con el planteamiento de que las estatinas producen polineuropatía en pacientes diabéticos, lo que motivó este trabajo. Se realizó un estudio clínico, doble ciego y controlado con placebo, que evaluó la conducción nerviosa en pacientes tratados con atorvastatina 20 mg diarios durante 6 meses. La velocidad de conducción nerviosa mejoró en un 5% y, aunque hubo una diferencia del 11% en la relación conducción motora/onda F (su disminución expresa lesión nerviosa). Esta mejoría no fue suficiente para alcanzar la significación estadística; en todo caso, la onda F no se deterioró en el grupo medicado. Estos investigadores concluyeron que el tratamiento con estatinas puede tener un efecto beneficioso sobre los cambios

electrofisiológicos de la neuropatía diabética, al menos en tratamientos de corta duración. Los autores explican este efecto beneficioso de la atorvastatina por la disminución del daño tisular del nervio ciático, causado por citocinas como el TNF- α y por el óxido nítrico inducidos por la hiperglicemia.

Nielsen y Nordestgaard (2014) identificaron a todos los pacientes que vivían en Dinamarca y tenían 40 años o más, diagnosticados con diabetes entre enero de 1966 y el 31 de diciembre de 2009. Analizaron sus registros y seleccionaron 15.679 individuos que habían usado estatinas de manera regular antes del diagnóstico de diabetes (grupo estatina) y los compararon en una relación de 1:3 con 47.037 individuos que nunca habían usado estatinas (grupo no usuario de estatinas). El objetivo primario fue comparar las complicaciones de la diabetes asociadas al compromiso microvascular, tales como retinopatía, neuropatía, nefropatía y pie diabético con gangrena, entre el grupo que tomó estatina y el que no. Se analizaron los datos mediante el modelo de regresión de Cox. Durante 215.725 años-persona de seguimiento, 2.866 pacientes desarrollaron retinopatía diabética, 1.406 neuropatía diabética, 1.248 nefropatía diabética y 2.392 gangrena del pie. En comparación con quienes no tomaban estatinas, los pacientes que las tomaban presentaron una menor incidencia acumulada de retinopatía diabética (cociente de riesgos instantáneos: 0,60; IC del 95 %: 0,54-0,66; $p < 0,0001$), neuropatía diabética 0,66 (IC del 95 %: 0,57-0,75; $p < 0,0001$) y gangrena del pie 0,88 (IC del 95 %: 0,80-0,97; $p = 0,010$), pero no de nefropatía diabética 0,97 (IC del 95 %: 0,85-1,10; p

$= 0,62$). Neuropatía (HR 0,66): Reducción del riesgo en un 34%. Esto es muy interesante, ya que contrasta con el riesgo de "polineuropatía idiopática" reportado en estudios anteriores. Sugiere que, aunque las estatinas rara vez podrían causar daño nervioso en personas no diabéticas, en los diabéticos disminuyen significativamente las neuropatías, complicación importante de esta enfermedad, al mejorar la salud vascular.

Las causas de la neuropatía podrían explicarse por una disminución de la síntesis de colesterol, esencial para la formación de las membranas axonales de los nervios periféricos y para su capacidad de conducir el impulso nervioso. Por otro lado, el bloqueo de la síntesis de colesterol disminuye la concentración de ubiquinona, que participa en la cadena respiratoria y proporciona la energía necesaria para la función neuronal adecuada, además de poseer efectos antioxidantes importantes. Sin embargo, hasta la fecha no hay estudios que demuestren que las estatinas alteren las membranas neuronales (Santos Neiva y Delgado-Rodrigues, 2013). En contraste con lo anterior, se ha demostrado que las estatinas pueden aliviar el dolor causado por la ligadura del nervio ciático en ratas, un efecto atribuido a su acción inmunomoduladora y antiinflamatoria (Shi y col., 2011).

En conclusión, la evidencia muestra un bajo riesgo de neuropatía asociado al uso de estatinas: 3,7 casos por 10.000 habitantes. Este riesgo está ampliamente compensado por su efecto beneficioso en la prevención de las enfermedades ateroscleróticas y sus complicaciones. Por esta razón, el riesgo de neuropatía

asociado al uso de estatinas no debería interferir, ciertamente, con la decisión terapéutica de emplear estos fármacos en caso de una indicación claramente establecida. Por otro lado, la aparición de síntomas que sugieran neuropatía periférica en los pacientes que utilizan estatinas debe motivar al médico tratante a confirmar la presencia de este cuadro clínico con los recursos necesarios, tales como la electromiografía, y a decidir si continúa con el uso de las estatinas.

ALTERACIONES HEPÁTICAS POR ESTATINAS

La hepatotoxicidad de las estatinas es controvertida. En una proporción muy pequeña de pacientes que participaron en estudios clínicos con estatinas se observó una elevación de las transaminasas. Se observaron niveles séricos tres veces por encima del valor basal en sólo 0,1-2,7 % de los casos estudiados (Perdices y col., 2014). Las alteraciones hepáticas causadas por las estatinas no son más frecuentes que las producidas por el placebo a dosis bajas o moderadas (menos del 1%), pero a dosis elevadas la hepatotoxicidad del fármaco se incrementa hasta valores superiores a los del grupo placebo (3%), lo que refleja un efecto dependiente de la dosis. Pero estas alteraciones rara vez constituyen un cuadro clínico de lesión hepática inducida por fármacos. Los efectos adversos que las estatinas pueden causar en el hígado son independientes de sus características farmacocinéticas y metabólicas; es decir, todas pueden producir toxicidad por igual (Perdices y col., 2014). Una revisión de 19 años (1994-2012) de los casos reportados en el Registro Español de Hepatotoxicidad muestra un total de 858 casos, distribuidos

entre antibióticos (36%; principal grupo de fármacos reportados como productores de hepatotoxicidad), medicamentos que actúan en el sistema nervioso central (14%) y fármacos que actúan en el aparato cardiovascular (10%), entre los cuales se incluyen las estatinas. Solo 47 de las 858 denuncias fueron atribuidas a las estatinas, lo que representa el 5,5% del total de casos registrados. Cuando se comparan los casos de hepatotoxicidad causados por estatinas con el grupo de pacientes con hepatotoxicidad causada por otros fármacos, se observa lo siguiente: la edad de los pacientes tratados con estatinas es significativamente mayor que la del grupo de otras causas de hepatotoxicidad. El cuadro clínico en ambos grupos fue variable; el patrón de daño puede ser hepatocelular, de colestasis hepática o mixto. El daño hepatocelular es el más común en el grupo de hepatotoxicidad por estatinas. Lo que sí llamó la atención es que el fenotipo autoinmunitario es más común en el grupo de toxicidad hepática por estatinas. En este estudio, 9 de los 47 pacientes cumplieron con la ley de Hy (*Hy's law*) y 19 fueron hospitalizados. El tiempo de recuperación promedio de los pacientes con daño hepático por estatinas fue de 153 días y 9 pacientes presentaron daño hepático crónico. En este grupo hubo dos muertes, pero no se atribuyeron a falla hepática. La distribución de frecuencias por estatinas fue: atorvastatina 16 (34%), simvastatina 13 (27,7%), fluvastatina 12 (25,5%), lovastatina 4 (8,5%) y pravastatina 2 (4,3%).

La hepatitis tóxica causada por fármacos es una entidad difícil de diagnosticar, ya que su forma de presentarse no difiere de la de otras patologías, como la infecciosa,

la autoinmune, la por esteatosis, entre otras. Además, no existe un marcador específico de hepatotoxicidad, por lo que el diagnóstico se realiza con base en la cronología del consumo del fármaco, la aparición de los síntomas y las alteraciones en las pruebas de función hepática, y se asocia al descarte de otras patologías que producen lesión hepática, como las hepatitis infecciosas A, B y C.

En un estudio en el que se utilizó la simvastatina en 20.536 pacientes considerados de alto riesgo (ancianos, diabéticos, con enfermedad vascular, mujeres y con niveles séricos de colesterol bajos), con un seguimiento de 5 años, se evaluó la incidencia de efectos adversos musculares y hepáticos. El resultado es que la incidencia de miopatía fue menor que el 0,1% y el riesgo de hepatitis, si acaso hubo alguno, fue indetectable y la conclusión más importante es que el monitoreo de la función hepática es inútil (MRC/BHF *Heart Protection Study Collaborative Group*, 2009). En un trabajo realizado con más de 10.000 pacientes que tomaron rosuvastatina, comparado con más de 100.000 que tomaron otras estatinas, se analizó la frecuencia con la que se producían miopatía, rabdomiólisis, insuficiencia renal aguda e injuria hepática. El resultado no mostró ningún caso de miopatía, rabdomiólisis ni de injuria hepática entre los pacientes que tomaban rosuvastatina. En los que tomaban otras estatinas los resultados fueron, la incidencia de miopatía fue 0,4 (IC 95% 0,1–0,9), de rabdomiólisis fue 0,4 (IC 95% 0,1–0,9) y de injuria hepática aguda fue de 0,4 (IC 95% 0,2–1,0), para 10.000 personas/año, lo que refleja una incidencia muy baja de efectos adversos (García-Rodríguez y col., 2008). Arca (2007),

en una revisión de los efectos adversos de la atorvastatina, concluyó que hay una gran cantidad de datos provenientes de estudios clínicos aleatorios, análisis posmercado y reportes de agencias regulatorias que demuestran que la atorvastatina es muy bien tolerada y no presenta efectos adversos a dosis bajas y moderadas. Cuando se administra a dosis elevadas de 80 mg/día, se puede observar un leve incremento en el número de pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas, sin que ello represente un riesgo clínicamente importante. Es bueno subrayar que, cuando se compara la atorvastatina con la simvastatina, la atorvastatina se asocia con una menor incidencia de lesiones musculares, no está relacionada con lesiones renales ni con trastornos cognitivos y presenta una buena tolerancia en pacientes mayores de 65 años.

El hígado graso es la enfermedad hepática más frecuente, y se ha especulado mucho que en los pacientes que sufren de hígado graso u otro tipo de enfermedad hepática crónica no deben utilizarse estatinas, debido al riesgo de agravar el daño hepático existente por una injuria inducida por estatinas. Pero es importante subrayar, como lo mostró el estudio de Cremona en Italia, que, en un seguimiento de 15 años, los pacientes con hígado graso tienen siete veces más probabilidades de morir de enfermedad cardíaca que de enfermedad hepática, lo que justifica el uso de estatinas (Calori y col., 2011). Se ha evidenciado que las estatinas son seguras y efectivas en pacientes con hígado graso y, además, pueden mejorar las alteraciones bioquímicas e histológicas que produce esta patología (Hyogo y col., 2008).

Por otra parte, Madhoun y Bader (2010) realizaron un estudio en el que mostraron que las estatinas reducen los niveles séricos anormalmente elevados de la alanina aminotransferasa en pacientes con hepatitis C crónica y favorecen una mejor respuesta al tratamiento cuando se usan en conjunto con el tratamiento antiviral. Estos hallazgos respaldan que el uso de las estatinas es seguro en pacientes con enfermedad hepática y, más aún, pueden beneficiar a los pacientes con hepatitis C, reduciendo potencialmente la carga viral, mejorando la evolución de la enfermedad y contradiciendo preocupaciones previas sobre la toxicidad hepática de las estatinas. Estos fármacos mostraron efectos pleiotrópicos, como el enlentecimiento de la fibrosis asociada al proceso inflamatorio viral, la disminución de la presión portal y la reducción del potencial riesgo de cáncer.

La simvastatina puede aumentar la síntesis de óxido nítrico, disminuir la resistencia del sinusoides hepático, reducir la presión portal y aumentar el flujo portal (Zafra y col., 2004). En un estudio clínico doble ciego se evaluó a un grupo de pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal, tratados durante 1 mes con simvastatina, en comparación con un grupo de placebo. Se midió la presión portal al mes de tratamiento, apreciándose en el grupo de simvastatina una disminución significativa del 8,3 % respecto al valor basal. También se observó una mejoría significativa en la depuración hepática del verde de indocianina en el grupo tratado con simvastatina, lo que se asoció con una mejor perfusión y función hepática. Igualmente, no se evidenció una diferencia significativa en los efectos adversos entre el grupo tratado y el grupo placebo (Abralles y col., 2009).

Los estudios clínicos que han evaluado la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad han establecido, de manera arbitraria, como valor máximo permisible de la alanina transferasa, más de 3 veces el valor normal en 2 o 3 medidas, como punto final de la seguridad. Esta situación solo se presentó en el 3% de los casos estudiados, independientemente de la dosis utilizada (Pasternak y col., 2002). Otro estudio reportó una amplia experiencia sobre el potencial efecto adverso de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa sobre la función hepática. La alteración de la función hepática se relaciona escasamente con la dosis; se trata únicamente de la elevación de las enzimas hepáticas y afecta a entre el 1% y el 3% de los pacientes. La mayoría de las anomalías hepáticas asociadas al uso de las estatinas se observan en los primeros tres meses del tratamiento y solo requieren monitoreo clínico (Farmer y col., 2000).

Un metanálisis sobre la toxicidad hepática, evaluada mediante la detección de alteraciones en las pruebas de función hepática causadas por las estatinas, incluyó 49.275 pacientes y comparó grupos placebo con pacientes tratados con diversas estatinas. Se obtuvieron los siguientes resultados: la alteración de las pruebas hepáticas fue de 1,14% en el grupo tratado y de 1,05% en el grupo placebo, con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) de 0,99-1,62 ($p=0,07$). Esto muestra que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la alteración de las pruebas de función hepática entre ambos grupos. En el grupo tratado con fluvastatina se observó un incremento del riesgo de toxicidad hepática de 3,5 veces respecto al placebo.

($p=0,04$); sin embargo, los investigadores advierten que el resultado se basó solo en dos estudios y que el tamaño de la muestra no fue suficiente. Por otro lado, los resultados en el grupo placebo fueron desusadamente bajos, mientras que los obtenidos en el grupo tratado con fluvastatina fueron comparables a los de otras estatinas (de Denus y col., 2004).

En el caso de la rosuvastatina, se ha evidenciado que algunos pacientes que la toman pueden presentar elevación de las transaminasas varias semanas después de comenzar el tratamiento, y esta, por lo general, es autolimitada (Tolman, 2000). Estudios clínicos han demostrado que la elevación de las transaminasas en pacientes tratados con rosuvastatina es similar a la observada en estudios clínicos de otras estatinas y está relacionada con la dosis utilizada. Cuando se utilizó la dosis de 20 mg, la elevación persistente de las transaminasas fue similar en el grupo tratado y en el grupo placebo: 0,2% y 0,4%, respectivamente. A la dosis de 40 mg, la incidencia de elevación de las transaminasas fue del 1%, y con la dosis de 80 mg (dosis no autorizada) fue de 1,9-2,7% (Shepherd y col., 2004).

En conclusión, hay investigadores que consideran un mito la existencia de la hepatotoxicidad por estatinas y que la injuria hepática que se presenta es idiopática (Bader, 2010). La incidencia de falla hepática aguda en los Estados Unidos es de 0,5 a 1 caso por millón y la falla hepática aguda por estatinas es de 0,2 casos por millón. Sin embargo, el 10% de la población adulta de los Estados Unidos toma estatinas, por lo que 1 caso de cada 10 de falla hepática aguda estará asociado a su uso, sin que necesariamente el fármaco sea responsable de dicha falla.

Este autor considera espuria la decisión adoptada por *The Fogarty Conference* en 1978, mediante la cual se estableció que una elevación de más de tres veces sobre el valor normal de los niveles séricos de la alanina aminotransferasa era "marcadamente anormal" y debería utilizarse como indicador de injuria hepática inducida por fármacos. El autor refiere que la enzima no es específica de la lesión hepática y que su primer uso clínico fue en el diagnóstico del infarto agudo de miocardio. Esta enzima se encuentra, además del hígado, en muchos otros órganos como el corazón, el riñón y el músculo. Por otro lado, es altamente inespecífica y no representa enfermedad; su incremento es, por lo general, pasajero y puede reflejar un mecanismo de adaptación celular a la disminución de la síntesis de colesterol. Se ha demostrado un incremento de hasta un 3% en la incidencia de elevación de la alanina aminotransferasa, característica de todos los fármacos que disminuyen los lípidos, incluidos los derivados del ácido fibrótico, los secuestrantes de ácidos biliares y el ácido nicotínico (Haque y col., 2016).

La frecuencia de la lesión hepática por el uso de las estatinas se estima en 1 por cada 100.000 pacientes-año, y aproximadamente el 3 % de los pacientes que toman estatinas presentarán un aumento de las transaminasas, que volverán a los niveles normales con el tiempo, aunque las estatinas se sigan usando. Se ha mostrado en apartes anteriores la seguridad de las estatinas en pacientes con enfermedad hepática crónica y no se debe suspender su uso en estos pacientes, en especial aquellos en los que el beneficio cardiovascular supera con creces el riesgo de enfermedad

hepática. Como ya se comentó, los que sufren de esteatohepatitis e incluso los pacientes con hepatitis C crónica o cirrosis hepática no tienen contraindicación para el uso de estatinas; por el contrario, se ha demostrado el beneficio de estos fármacos en enfermedades hepáticas graves. No se niega, y se debe estar alerta, de que las estatinas pueden causar un espectro de lesiones hepáticas (colestásicas y hepatocelulares) que rara vez son graves o mortales (Haque y col., 2016).

ESTATINAS Y DIABETES

Otro de los temores que se han hecho presentes entre los pacientes que reciben estatinas es el desarrollo de diabetes mellitus. En ese sentido, se analizarán varios estudios que buscan evidenciar la asociación entre ambos.

Al respecto, *Júpiter Study Group* (2008) realizó un estudio que evaluó la utilidad de la rosuvastatina en la prevención primaria de eventos cardiovasculares agudos, como infarto agudo de miocardio, ictus, revascularización miocárdica, hospitalizaciones por angina inestable y muertes por causa cardiovascular. En el estudio con pacientes aparentemente sanos con colesterol LDL menor que 130 mg, pero con un valor elevado de Proteína C Reactiva, participaron 17.802 pacientes que fueron divididos en 2 grupos: uno tratado con 20 mg de rosuvastatina y otro con placebo. La aparición de diabetes, que no era el objetivo de la investigación, fue más frecuente en los pacientes que recibieron rosuvastatina: 270 casos frente a 216 en el grupo placebo ($p=0,01$).

En el estudio WOSCOPS (*West of Scotland Coronary Prevention Study*)

se evaluaron 6595 pacientes sin antecedentes de enfermedad coronaria que recibieron tratamiento con 40 mg de pravastatina. En este estudio se determinó cuántos pacientes se hicieron diabéticos durante el estudio y cuáles fueron los factores determinantes del desarrollo de la diabetes. Se concluyó que los niveles de triglicéridos y el índice de masa corporal eran factores predictores significativos de riesgo de diabetes en esta población. En un subanálisis del WOSCOPS, se analizaron 5.974 hombres sin diabetes al inicio del estudio y se observó que el tratamiento con pravastatina se asoció con una disminución del 30% en la incidencia de diabetes ($p = 0,042$) (Freeman y col., 2001). La razón es hidrofilia vs. lipofilia: al ser la pravastatina un fármaco hidrofílico, se limita su distribución en ciertos tejidos, como las células beta del páncreas, por lo que no interfiere en la secreción de insulina, ni en el tejido adiposo y muscular, donde no impedirá la captación de glucosa.

El MRC/BHF *Heart Protection Study* evaluó a 5.963 adultos (de 40 a 80 años) y a 14.573 individuos con enfermedad coronaria oclusiva sin diabetes. Los pacientes fueron asignados a dos grupos: 40 mg de simvastatina o placebo. El objetivo del estudio era determinar la ocurrencia del primer evento coronario (IM no fatal o muerte por infarto agudo) y/o el primer evento vascular agudo, ictus o revascularización coronaria. Siempre se observó una diferencia promedio de 1,0 mmol/L (39 mg/dL) en el colesterol LDL en el grupo placebo durante el período de tratamiento de 5 años. Tanto entre los participantes con diabetes como entre los que no la presentaban, se observaron reducciones altamente significativas

de aproximadamente una cuarta parte en la tasa de primer evento, como ataques coronarios mayores, accidentes cerebrovasculares y revascularizaciones. En la primera aparición de cualquiera de estos eventos vasculares mayores entre los participantes con diabetes, se observó una reducción definitiva del 22 % (IC del 95 % 13-30) en la tasa de eventos, 601 (20,2 %) asignados a simvastatina frente a 748 (25,1 %) asignados a placebo ($p < 0,0001$). También hubo reducciones altamente significativas del 33% (IC del 95% 17- 46; $p = 0,0003$) entre los 2.912 participantes diabéticos que no tenían ninguna enfermedad arterial oclusiva diagnosticada al ingreso, y del 27% (IC del 95% 13-40; $p = 0,0007$) entre los 2.426 participantes diabéticos cuya concentración de colesterol LDL antes del tratamiento estaba por debajo de 3,0 mmol/L (116 mg/dL). La reducción proporcional del riesgo también fue de aproximadamente una cuarta parte en otras subcategorías de pacientes diabéticos estudiados, incluidas: aquellas con diferente duración, tipo o control de la diabetes; aquellas mayores de 65 años al ingreso o con hipertensión; y aquellas con colesterol total por debajo de 5,0 mmol/L (193 mg/dL) (Collins y col., 2003). Este estudio mostró el efecto beneficioso del uso de las estatinas en pacientes diabéticos.

El estudio J-PREDICT (*Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance*, 2011) fue diseñado para evaluar el riesgo de diabetes en pacientes con curva de tolerancia a la glucosa anormal (prediabéticos) que recibían pitavastatina, con o sin modificación del estilo de vida. Fue un estudio abierto y aleatorizado en

el que 1.269 pacientes fueron asignados aleatoriamente a ambos grupos. Los resultados mostraron que la tasa de incidencia de diabetes en el grupo de pitavastatina fue de 163 por 1000 personas-año, frente a 186 por 1000 personas-año; la relación de riesgo (Hazard ratio) para la progresión de la prediabetes (curva de tolerancia a la glucosa anormal) fue de 0,82 (IC 95%: 0,68-0,99; $p = 0,041$). Esto implica una disminución del riesgo de diabetes del 18% en los pacientes prediabéticos que usaron pitavastatina, lo que, a su vez, sugiere un potencial efecto beneficioso de la pitavastatina.

El estudio ASCOT-LLA sugirió un ligero aumento del riesgo de desarrollar diabetes de nueva aparición con el uso de atorvastatina. Cuando se comparó con el grupo placebo, la relación de riesgo (HR) fue de 1,15 (IC 95%: 0,91 a 1,44), lo que no fue estadísticamente significativo (Sever y col., 2003). Sin embargo, este estudio debió ser suspendido a los tres años debido a la diferencia abrumadora a favor del grupo de atorvastatina.

Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration (2024). En este metaanálisis se evaluaron trabajos que compararon pacientes tratados con estatinas con pacientes que recibieron placebo, que involucraron 19 estudios multicéntricos con 123.940 pacientes, de los cuales 25.701 (21%) eran diabéticos, con una media de seguimiento de 4,3 años. En otros 4 trabajos evaluados se comparó una terapia con estatinas más intensiva con una menos intensiva, con un total de 30.724 participantes, 5.340 (17 %) con diabetes y una media de seguimiento de 4,9 años. En comparación con el placebo,

la asignación a la terapia con estatinas de baja o moderada intensidad resultó en un aumento proporcional del 10% en los nuevos casos de diabetes, fueron 2420 de 39.179 participantes asignados para recibir una estatina (1,3% anual) vs. 2214 de 39.266 participantes asignados para recibir placebo (1,2% anual); el riesgo relativo RR 1,10 (IC 95% 1,04-1,16), y la asignación a terapia con alta intensidad (altas dosis) con estatinas de alta intensidad resultó en un aumento proporcional del 36%, 1221 casos de diabetes en 9935 participantes asignados para recibir una estatina (4,8% anual) frente a 905 de casos de diabetes en 9859 participantes asignados para recibir placebo (3,5% anual); RR 1,36 (IC 95% 1,25-1,48). En cada ensayo, la tasa de diabetes de nueva aparición entre los participantes asignados a recibir placebo depende en gran medida de la proporción de participantes que se sometieron a al menos una medición de HbA1c de seguimiento. Esta proporción fue mucho mayor en los ensayos de alta intensidad que en los de baja o moderada intensidad. En consecuencia, el principal determinante de la magnitud de los excesos absolutos en ambos tipos de ensayo fue el número de mediciones de HbA1c, más que el aumento proporcional del riesgo asociado al tratamiento con estatinas. En participantes sin diabetes basal, la glucemia media aumentó en 0,04 mmol/L con estatinas de baja o moderada intensidad (IC 95 %: 0,03-0,05) y en 0,02 mmol/L con estatinas de alta intensidad (0,02-0,06), y la HbA1c media aumentó en 0,06 % (0,00-0,12) con estatinas de baja o moderada intensidad y en 0,08 % (0,07-0,09) con estatinas de alta intensidad. Entre los participantes con diabetes de base, los RR de empeoramiento de la glucemia fueron de 1,10 (1,06-1,14)

para el tratamiento con estatinas de baja o moderada intensidad y de 1,24 (1,06-1,44) para el tratamiento con estatinas de alta intensidad, en comparación con placebo. Este estudio puso en evidencia que las estatinas causan un aumento moderado en el número de nuevos casos de diabetes y que la mayoría de los nuevos diagnósticos se producen en personas con marcadores glicémicos basales cercanos a los valores establecidos para el diagnóstico de diabetes.

En otro estudio de metaanálisis destinado a evaluar la incidencia de nuevos casos de diabetes que incluía 57.593 pacientes, se demostró un riesgo bajo de 6 % (RR 1,06; IC 95 % 0,93-1,25), con $p = 0,03$ y un I^2 que muestra una gran heterogeneidad de la muestra (Rajpathak y col., 2009). En 2010 se realizó un nuevo metaanálisis con 91.140 pacientes, en el que se evidenció un riesgo de desarrollar diabetes en la población que usaba estatinas del 9%; el OR fue 1,09 (IC 95%: 1,02-1,17). En este estudio se determinó que la variable de mayor peso es la edad de los pacientes. Este estudio mostró una baja heterogeneidad de la muestra del 11% y determinó que el tratamiento de 255 pacientes con estatinas durante 4 años resultó en un caso adicional de diabetes. En este estudio se determinó que el riesgo de cada estatina de producir diabetes era: rosuvastatina (1,18; IC 95% 1,04-1,33), atorvastatina (1,4; IC 95% 0,89-1,46), simvastatina (1,11; IC 95% 0,97-1,26), pravastatina (1,03; IC 95% 0,90-1,19), lovastatina (0,98; IC 95% 0,70-1,38) (Sattar y col., 2010).

En el metaanálisis realizado por Mills y col. (2011), se encontró un riesgo de nuevos casos de diabetes del 9%

(OR: 1,09; IC 95%: 1,02–1,17). Otro metaanálisis mostró que las mujeres tenían un mayor riesgo de desarrollar diabetes al utilizar estatinas (Goodarzi y col., 2013). Un estudio encontró diferencias entre la atorvastatina, que deterioraba el control glicémico y aumentaba la HbA1c, y la simvastatina, que disminuía la HbA1c (Zhou y col., 2013). En un trabajo que incorporó a más de 9000 pacientes diabéticos, divididos en dos grupos (4.980 estatinas, 4.716 control) y seguidos durante un promedio de 3,6 años, el valor medio de HbA1c de los participantes que recibieron estatinas fue mayor que el del grupo control; la media de la diferencia fue 0,12 (IC 95% 0,04-0,20) o 1,3 mmol/mol (0,4-2,2); $p=0,003$. Se observó una heterogeneidad moderada en el estudio ($I^2=54\%$, $p=0,014$). Erqou y col. (2014) y Rius y col. (2015) establecieron que el riesgo de desarrollar diabetes era directamente proporcional tanto a la dosis de las estatinas como a la duración del tratamiento. Del mismo modo, los autores concluyeron que la pitavastatina era un fármaco que disminuía el riesgo de aparición de diabetes asociado al uso de las estatinas. Cui y col. (2018) realizaron un trabajo que incluyó la revisión de 23 estudios con el fin de evaluar la dificultad del control glicémico en pacientes diabéticos que recibían estatinas. Ellos encontraron que se generaba un incremento significativo de la HbA1c de 0,11% (IC 95% 0,01 – 0,21). En este estudio, la pitavastatina redujo la HbA1c. Thakker y col. (2016) realizaron un metaanálisis que incluyó 1.663.039 pacientes en 29 estudios. Sus resultados fueron los siguientes: atorvastatina 80 mg OR: 1,12 (IC 95%: 1,05 – 1,21); rosuvastatina OR: 1,17 (IC 95%: 1,02 – 1,35); pitavastatina OR: 0,74 (IC 95%:

0,31–1,77). El uso de la rosuvastatina tiene un riesgo significativo de inducir diabetes del 17% más que en la población que no usa la estatina, al igual que la atorvastatina, cuyo uso también genera un riesgo significativo de inducir diabetes (12%). Mientras que la pitavastatina disminuye ese riesgo, el valor no es estadísticamente significativo debido a la gran dispersión de la muestra. Wang y col. (2017) realizaron un metaanálisis en el que compararon el porcentaje de disminución de la LDL y el riesgo de desarrollar diabetes. Se estudiaron 95.102 pacientes incluidos en 14 estudios y se encontró que la reducción de la LDL fue del 40 al 50%. OR para diabetes fue de 1,29 (IC 95%, 1,13 – 1,47), con una reducción de la LDL del 30–40%. El OR para diabetes fue de 1,13 (IC 95%, 1,01 – 1,26) y con reducción de LDL < 20%. OR para diabetes fue: 1,07 (IC 95%, 0,93 – 1,22). Es decir, que a menores reducciones de LDL, menor es el riesgo de inducir diabetes. También es importante concluir que, cuando se obtengan reducciones de LDL mayores al 30%, es necesario extremar los controles para la detección de diabetes (glicemia y HbA1c).

En un estudio metaanalítico se reclutaron 161.808 mujeres posmenopáusicas de 50 a 79 años en 40 centros clínicos de los Estados Unidos entre 1993 y 1998, con seguimiento continuo. El análisis incluyó datos hasta el año 2005. El uso de estatinas se registró en el momento del reclutamiento y al tercer año. La incidencia de diabetes mellitus se contabilizó anualmente a partir del reclutamiento. Esta investigación incluyó a 153.840 mujeres sin DM al inicio del estudio y el 7,04 % informó que tomaba estatinas. Se registraron 10.242

casos incidentes de DM autoinformada durante 1.004.466 personas-año de seguimiento. Los resultados de este estudio son importantes, en especial al analizar a más de 1.000.000 de mujeres posmenopáusicas/año y establecer un riesgo del 48% de diabetes asociado al consumo de estatinas, después de ajustar los datos por variables como edad, peso, entre otras. Es un riesgo más alto que el 10-15 % observado en la población general. El rango con un IC del 95% de 1,38 a 1,59 le confiere mucha fuerza al resultado estadístico (Culver y col., 2012).

En conclusión, el efecto de las estatinas sobre el metabolismo de la glucosa es contradictorio: por un lado, pueden mejorar la resistencia a la insulina mediante un efecto protector, disminuyendo la intolerancia a la glucosa mediante su efecto antiinflamatorio, generado por su acción opositora sobre la liberación de citocinas y la cascada inflamatoria. Es conocido el hecho, que las citocinas como la IL-6 y el TNF- α (Uysal y col., 1997) están asociados a un incremento del riesgo de sufrir diabetes mellitus por su acción sobre el receptor de la insulina (Hotamisligil y col., 1996).

Por otro lado, las estatinas causan diabetes en algunos pacientes y no se conoce exactamente el mecanismo por el cual se produce. Aparentemente, la sola disminución de la actividad de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa aumenta el riesgo de padecer diabetes (Swerdlow y col., 2015), lo cual constituye un problema, ya que la inhibición de la enzima es el principal objetivo farmacológico de las estatinas. Por lo tanto, el riesgo de diabetes estará presente cada vez que se utilice el fármaco y será más elevado

cuanto más potente sea el compuesto o más alta sea la dosis. Se ha demostrado que el solo hecho de la disminución del colesterol contenido en las membranas celulares de las células beta produce un cambio biofísico de la membrana celular que disminuye la corriente de calcio a través de la membrana y su capacidad para causar la exocitosis de la insulina. Este efecto se revierte con el incremento de la concentración de colesterol en las membranas celulares (Xia y col., 2008).

El tejido muscular metaboliza aproximadamente el 75% de la glucosa que se consume en el organismo y las estatinas dificultan su metabolismo. Se ha demostrado que la atorvastatina aumenta la resistencia a la insulina, al inhibir la expresión del gen *SLC2A4* que codifica la síntesis del transportador GLUT4 en el músculo y en el tejido adiposo y que normalmente es regulado hacia arriba por el isoprenoide cuya biosíntesis también es inhibida por las estatinas, esto, finalmente, impide la entrada de glucosa al interior del adipocito y de la fibra muscular y de este modo se opone a la acción de la insulina (Nakata y col., 2006; Sun y col., 2018). También, la disminución en la producción de ubiquinona genera una menor producción de ATP en la célula beta, así cuando la relación ATP/ADP disminuye se produce la apertura de los canales de potasio dependientes de ATP, lo que hiperpolariza la membrana de las células beta, con el consecuente cierre de los canales de Ca²⁺ y la imposibilidad de la exocitosis de insulina, lo que asociaría las estatinas a una disminución en la liberación de insulina por las células beta. Hay evidencia de que la atorvastatina disminuye los niveles séricos de ubiquinona, que se

correlacionan positivamente con los niveles de LDL (Mabuchi y col., 2005).

La farmacocinética de las estatinas desempeña un papel importante en la etiología de la diabetes. Las que son hidrosolubles como la pravastatina son específicas del hepatocito y no se distribuyen ampliamente en el organismo y son menos propensas a generar diabetes, mientras que las liposolubles como la atorvastatina se distribuyen ampliamente por el organismo y alcanzan con facilidad las células beta del páncreas, el tejido adiposo y muscular, donde inhiben la vía metabólica que conduce a la síntesis de mevalonato y la subsiguiente disminución en la secreción de insulina y de la captación periférica de la glucosa (Sasaki y col., 2006). Las estatinas liposolubles son la atorvastatina y la simvastatina, y efectivamente han demostrado un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus. Las estatinas hidrosolubles son pravastatina, fluvastatina y rosuvastatina; las dos primeras son menos diabetogénicas (Rius y col., 2015). La rosuvastatina se asocia con un elevado riesgo de inducir diabetes mellitus tipo 2 (Thakker y col., 2016; Rius y col., 2015).

Es importante considerar que el riesgo de desarrollar diabetes mellitus con el tratamiento con estatinas es más común en personas de avanzada edad, del sexo femenino y en pacientes con riesgo de diabetes, como los que presentan resistencia a la insulina, síndrome metabólico, glicemia anormal en ayunas y tolerancia glucosada anormal (prediabetes). También es más probable la aparición de diabetes en los pacientes con valores de colesterol LDL muy elevados. Se puede concluir que la probabilidad de desarrollar diabetes con el uso de

estatinas se sitúa entre el 10% y el 14% (Hidalgo-Luque y Álvarez de Sotomayor, 2021), y que el peso de la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular en la prevención secundaria obtenida con el tratamiento con estatinas supera ampliamente, como beneficios, el riesgo de desarrollar diabetes. Por lo tanto, el balance beneficio-riesgo se considera positivo, especialmente en individuos con alto riesgo cardiovascular. Aquellos pacientes con alta probabilidad de desarrollar diabetes mellitus deben ser motivados a adoptar un estilo de vida más saludable y ser estrictamente monitorizados mediante la medición frecuente de la glucemia en ayunas y de la hemoglobina glicosilada. Si el paciente desarrolla diabetes mellitus, el tratamiento con estatinas debe continuar.

ESTATINAS Y DEMENCIA

La demencia es un síndrome crónico de evolución progresiva que se caracteriza por un deterioro intelectual asociado a cambios variables de la personalidad. Se divide en la demencia degenerativa, producida por enfermedades como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer (EA), la demencia de Louis, la demencia frontotemporal y la enfermedad de Huntington; y la demencia no degenerativa, que es la demencia vascular, la encefalopatía traumática crónica y las lesiones de ocupación de espacio, y las infecciosas: neurosífilis, VIH, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o infección por priones (*American Psychiatric Association*, 2022). Este cuadro clínico, por lo general, se observa a edad avanzada, y la enfermedad de Alzheimer es la más común. El hipercolesterolemia se ha asociado con un mayor riesgo de

demencia, como demuestra el estudio de Solomon y col. (2009) que descubrió que un nivel elevado de colesterol total sérico (>240 mg/dL) en la mediana edad aumenta significativamente el riesgo de enfermedad de Alzheimer en un 66% y de demencia vascular en un 52%. Incluso niveles casi elevados (200-239 mg/dL) se asociaron con un mayor riesgo de demencia.

Se evalúa el efecto de las estatinas mediante el análisis de algunos estudios, entre ellos un estudio epidemiológico que analiza el efecto de las estatinas y otros fármacos que disminuyen los niveles de colesterol en la sangre. Así, al evaluar 284 casos con demencia y 1080 controles, se observó que entre los controles, el 13% presentó hiperlipidemia no tratada, el 11% recibió estatinas, el 7% recibió otros hipolipemiantes y el 69% no presentó hiperlipidemia ni exposición a fármacos hipolipemiantes. Las estimaciones del riesgo relativo de demencia ajustadas por edad, sexo, antecedentes de enfermedad coronaria, hipertensión, cirugía de bypass coronario e isquemia cerebral, tabaquismo e índice de masa corporal para individuos con hiperlipidemia no tratada OR 0,72 (IC 95% 0,45-1,14), o tratados con hipolipemiantes no estatínicos OR 0,96 (0,47-1,97), fue cercano a 1,0 y no significativo en comparación con las personas que no tenían diagnóstico de hiperlipidemia o exposición a otros fármacos hipolipemiantes. El riesgo relativo ajustado para quienes recibieron estatinas fue de 0,29 (0,13-0,63; $p=0,002$). Este tipo de estudio puede sobreestimar el beneficio en relación con cualquier estudio de seguimiento prospectivo; aquí se muestra que los pacientes que usan estatinas tienen una reducción del riesgo

de 71%, bastante elevada comparada con otros estudios (Jick y col., 2000). En un centro de atención de Veteranos en Birmingham, EE. UU., se realizó un estudio prospectivo entre 1997 y 2001 usando dos grupos, uno, con un nuevo diagnóstico de EA (casos) ($n = 309$) y controles sin EA, de la misma edad ($n = 3088$). Los usuarios de estatinas presentaron un riesgo 39% menor de EA en comparación con quienes no las tomaban OR: 0,61; (IC 95%: 0,42-0,87) (Zamrini y col., 2004).

Al evaluar un metaanálisis para estimar el beneficio de las estatinas en la prevención de la demencia, se observó que los resultados, agrupados para todos los tipos de demencia, sugieren que el uso de estatinas está asociado con un RR menor de demencia en comparación con los usuarios que no toman estatinas, mediante un análisis de modelo de efectos aleatorios: RR 0,82 (IC 95% 0,69-0,97). Los resultados agrupados para la EA también sugirieron un RR menor entre los usuarios de estatinas y los que no toman estatinas en los modelos de efectos aleatorios: RR: 0,70 (IC 95% (0,60, 0,83)). Modelo de efectos aleatorios: este detalle técnico es importante. Significa que el análisis reconoce que los estudios incluidos eran diferentes entre sí (poblaciones, dosis o países) y, aun así, se encontró un beneficio consistente (Wong y col., 2013).

Se realizó un estudio con seguimiento de 6992 pacientes. Estudio prospectivo poblacional de Róterdam. El período del estudio fue desde el inicio (1990-1993) hasta enero de 2005, con el fin de detectar nuevos casos de EA. Los datos se obtuvieron de los registros de la farmacia. Los grupos se dividieron en aquellos que "alguna vez" o "nunca"

tomaron hipolipemiantes. Se distinguió entre los tipos de estatinas usadas (lipofílicas e hidrofílicas) y los fármacos hipolipemiantes no estatinas. Durante el seguimiento (con una media de 9 años), 582 personas desarrollaron EA. En comparación con quienes nunca habían usado fármacos para reducir el colesterol, el uso de estatinas se asoció con una disminución del riesgo de EA (HR: 0,57; IC 95%: 0,37-0,90), pero no fue así con el uso de fármacos para reducir el colesterol no estatinas (HR: 1,05; IC 95%: 0,45-2,44). No hubo diferencia entre las estatinas lipofílicas (HR: 0,54; IC 95%: 0,32-0,89) y las hidrofílicas (HR: 0,54; IC 95%: 0,26-1,11) (Haag y col., 2009).

Finalmente, en un estudio con un gran tamaño de la muestra, que parece suficiente para evaluar la relación existente entre las estatinas y las demencias, se realizó un metaanálisis que analiza treinta y un estudios elegibles que involucraron un total de 3.332.706 participantes y 184.666 casos incidentes (casos de demencia). El uso de estatinas se asoció con una disminución del riesgo de demencia, riesgo relativo (RR): 0,85 (IC 95%, 0,80-0,89). El análisis de subgrupos mostró que el uso de estatinas se asoció con una disminución del riesgo de enfermedad de Alzheimer (EA) RR: 0,81 (IC 95% 0,73-0,89) y de demencia no EA RR: 0,81 (IC 95% 0,73-0,89). Además, el uso de estatinas se asoció con una disminución del riesgo de demencia en mujeres RR: 0,89 (IC 95%: 0,80-0,98) y hombres RR: 0,88 (IC 95%, 0,83-0,93). Igualmente, se observó un aumento gradual en la dosis-respuesta por cada año de uso de estatinas que se asoció con una disminución del 20% en el riesgo de demencia, RR: 0,80 (IC 95%: 0,73-

0,87), y por el aumento gradual en el uso de estatinas, cada dosis diaria media de 5 mg se asoció con una disminución del 11% en el riesgo de demencia, RR: 0,89 (IC 95%: 0,83-0,96). Este trabajo, al agrupar 31 estudios y más de 3,3 millones de personas, se convierte en una tendencia científica sólida. El hecho que haya 184.666 casos incidentes (personas que desarrollaron demencia durante el seguimiento) otorga al estudio una potencia estadística abrumadora. Esto significa que los intervalos de confianza son muy estrechos y los resultados son extremadamente precisos. En resumen, hay una disminución general del riesgo de demencia de todos los tipos del 15% (RR:0,85) y, en la enfermedad de Alzheimer, la reducción del riesgo es del 19% (RR:0,81). La disminución del riesgo de la demencia no EA fue de 19% (RR: 0,81). Es importante señalar que estos resultados se observan de manera similar en ambos sexos. Este trabajo también indica que el efecto es acumulativo: por cada año de uso, el riesgo disminuye en un 20 % y, por otro lado, a mayores dosis de estatina, mayor neuroprotección, dado por el hallazgo de que, por cada 5 mg de incremento, el riesgo disminuye en un 11% (Zhang y col., 2018).

¿Cómo podrían las estatinas mejorar la enfermedad de Alzheimer? Al parecer, cuando los niveles de colesterol son elevados, este se deposita en el hipocampo, lo que actúa como estímulo para la degradación de la proteína precursora amiloide, generando el péptido β -amiloide ($A\beta$), cuya acumulación produce la degeneración neuronal. Las estatinas estabilizan el metabolismo del colesterol en el sistema nervioso central: al inhibir la síntesis del colesterol, disminuyen

sus niveles y, por lo tanto, se inhibe el metabolismo beta de la proteína precursora amiloide. Además, la apoE4, un transportador de colesterol es un factor de riesgo importante y un marcador genético de la EA familiar esporádica y de inicio tardío, y desempeña un papel clave en la deposición de A β y la formación de placas seniles. La interrelación entre el metabolismo del colesterol y el ensamblaje de péptidos A β 42 está establecida, al igual que los altos niveles de colesterol en las membranas aceleran la formación de agregados de A β . Es un misterio cómo el colesterol contenido entre las bicapas de las membranas celulares puede producir agregados celulares con la proteína beta-amiloide por encima de la membrana. Recientemente, se ha demostrado que el A β 42 monomérico es capaz de extraer el colesterol de la membrana, el colesterol extraído interactúa con A β 42 y acelera su agregación en la membrana (Baral y col., 2025). Por otro lado, se ha demostrado que el A β (1-42) induce la producción de metaloproteinasas, la citocina IL-6 y radicales libres de oxígeno en una línea celular de glioma, proceso que se inhibe mediante la incubación previa de la línea celular con pravastatina (Sun y col., 2003).

Los astrocitos y la microglía son las principales fuentes de apoE en el cerebro. Estas células secretan apoE, lo que requiere la isoprenilación de proteínas clave. El colesterol, a través del ácido mevalónico, genera los isoprenoides necesarios para la síntesis de ApoE4. Se ha establecido que los cambios en el colesterol plasmático total provocan variaciones en los niveles de ARNm de ApoE en el cerebro y pueden aumentar el riesgo de desarrollar EA, en parte debido al efecto del colesterol sobre la expresión

cerebral de ApoE. Las estatinas inhiben la síntesis de mevalonato, la secreción de apoE y reducen los niveles celulares y secretados de apoE, previniendo así la formación de placas seniles y mejorando la función cognitiva (Petanceska y col., 2003).

ESTATINAS Y EL RIÑÓN

La enfermedad renal crónica, definida como una depuración de creatinina inferior a 60 mL/min/1,73 m², tiene una incidencia global del 13,4% y estos pacientes tienen un alto riesgo de sufrir eventos coronarios agudos, que se incrementan de forma lineal a medida que disminuye la tasa de filtración glomerular. El 50% de los pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 4 y 5 presentan enfermedad arterial coronaria, y la mortalidad cardiovascular representa entre el 40% y el 50% de todas las causas de muerte en estos pacientes. Dado que las estatinas disminuyen la mortalidad por eventos cardiovasculares agudos, es razonable que estos fármacos se utilicen en pacientes con enfermedad renal crónica a fin de mejorar su sobrevida. Sin embargo, la dislipidemia en la enfermedad renal crónica típicamente se caracteriza por hipertrigliceridemia con niveles de colesterol-LDL normal o bajo y colesterol-HDL bajo, aunque se ha establecido que la insuficiencia renal cambia la calidad de las lipoproteínas en especial las HDL haciéndolas más aterogénicas. Esta alteración de las HDL se debe básicamente a un remodelado de las partículas proteicas, causado por productos urémicos, estrés oxidativo y un microambiente proinflamatorio (Jankowski y col., 2021).

Los efectos de las estatinas sobre el riñón también han sido motivo de controversia. Se ha planteado que tienen un efecto nefroprotector, pero también se ha observado que pueden producir lesión renal. Se presentarán algunos trabajos recientes para llegar a una conclusión. En un metaanálisis que incluye 57 estudios y 143.888 participantes, se observó que las estatinas no tienen un efecto beneficioso sobre la incidencia de insuficiencia renal (OR: 0,98; IC 95%: 0,87-1,10; $p=0,7$), ni sobre los eventos de la enfermedad renal terminal (OR: 0,98; IC 95%: 0,90-1,07; $p=0,7$). Pero la diferencia de medias para la tasa de disminución de la TFGe (0,41; IC del 95%, 0,11-0,70 mL/min/1,73 m² por año) es más lenta en los pacientes tratados con estatinas, y la diferencia de medias estandarizada para el cambio en la proteinuria o la albuminuria (-0,65; IC del 95%, -0,94 a -0,37) unidades de desviación estándar en pacientes tratados con estatinas frente a controles fue estadísticamente significativa. Además, el uso de estatinas redujo la tasa de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad renal crónica (OR: 0,69; IC 95%: 0,61-0,79; $p < 0,001$). Estos hallazgos indican que en pacientes con enfermedad renal crónica que no están en diálisis, las estatinas disminuyen ligeramente el declive de la tasa de filtración glomerular y del grado de proteinuria (Su y col., 2016).

En otro estudio en el que se intentó establecer si existía variación en los efectos beneficiosos de las estatinas sobre la función renal, se analizaron 43 estudios y más de 110.000 pacientes. Realizando un metaanálisis por pares, se encontró que el uso de estatinas durante un año frente al grupo control redujo el

deterioro de la función renal en 0,61 mL/min/1,73 m² (IC 95 %: 0,27-0,95), es decir, mejoró la filtración glomerular en los pacientes que toman estatinas en 0,61 mL/min/1,73 m² por año. En el caso de la proteinuria, se obtuvo una diferencia de medias estandarizada de -0,58 (IC 95 %: -0,88; -0,29): en el caso de la diferencia de las medias estandarizadas, cuando el valor es mayor que 0,5 se considera el efecto como moderado y cuando es mayor que 0,8 se considera el efecto como grande, siendo 0,58 el efecto de moderado a grande en la reducción de la proteinuria. En este estudio se demuestra un efecto nefroprotector, pero no se pudo demostrar diferencia entre las diversas estatinas en cuanto su efecto renal (Esmeijer y col., 2019)

En otro metaanálisis se evaluaron 55 ensayos y 30 trabajos sobre pacientes con enfermedad renal crónica no sometidos a trasplante. Se utilizó la herramienta *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) para evaluar la certeza de la evidencia. Se analizaron diversas modalidades terapéuticas empleadas para tratar la dislipidemia en pacientes con enfermedad renal crónica. El objetivo del estudio era evaluar el efecto del tratamiento sobre la mortalidad general, mostrándose que la mejor terapia para alcanzar este objetivo fue la constituida por los inhibidores de la PCSK9 más estatinas, que redujo en un 38% la mortalidad por todas las causas, OR 0,62 (IC 95% 0,40-0,93) (GRADE: moderado), un resultado bastante significativo y altamente confiable para la práctica clínica. Las estatinas de alta a moderada potencia reducen la mortalidad en un 24% (OR: 0,76; IC 95%: 0,60-0,93). A dosis bajas o moderadas, las estatinas,

más ezetimiba y los fibratos disminuyen la frecuencia de los eventos cardiovasculares compuestos. Las estatinas no mostraron un efecto beneficioso en el grupo de pacientes en diálisis, en relación con la mortalidad y la frecuencia de eventos cardiovasculares compuestos. En cuanto a los efectos adversos reportados, en 23 de los estudios de calidad moderada-alta se observó que los principales efectos adversos fueron las miopatías y la elevación de las enzimas hepáticas, en los grupos de PCSK9 estatina, estatina a dosis altas o moderadas, estatina a dosis baja, estatina a dosis baja + ezetimiba y la frecuencia de estos efectos adversos no fue estadísticamente significativa cuando se comparó con el grupo placebo o sin tratamiento (Liao y col., 2023).

En un estudio prospectivo de doce meses, se comparó el efecto de las estatinas sobre la función renal en pacientes mayores (65-85 años) con diagnóstico de enfermedad coronaria y enfermedad renal crónica (ERC), la mayoría en estadio 3, 893 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos, los que recibieron atorvastatina 80 mg, divididos en 2 subgrupos con ERC y sin ERC y otro grupo que recibió pravastatina 40 mg, que también se dividió con ERC y sin ERC. En ambos grupos mejoró la función renal, evaluada mediante la filtración glomerular (GFR_e). La atorvastatina mejoró la filtración glomerular en 2,38 mL/min en los pacientes con ERC, mientras que la pravastatina tuvo un efecto prácticamente neutro, de 0,18 mL/min. En pacientes sin enfermedad renal, la atorvastatina también incrementó la filtración glomerular en 2,08 mL/min. La atorvastatina disminuyó significativamente los niveles séricos de

ácido úrico en 0,52 mg. Los cambios en la concentración sérica de ácido úrico se correlacionaron negativamente con la filtración glomerular; es decir, la disminución se atribuye a un incremento de la excreción y no a una disminución de la producción de ácido úrico (Deedwania y col., 2015).

En conclusión, es evidente que las estatinas tienen un efecto nefroprotector. La asociación, aunque en muchos casos débil, entre la mejoría de la filtración glomerular y la disminución del colesterol LDL sugiere que el colesterol está involucrado en la formación de la lesión renal. Sin embargo, otra evidencia sugiere que la protección renal es consecuencia del efecto pleiotrópico de las estatinas. Un soporte para esta afirmación es que los estudios PLANET I y II (de Zeeuw y col., 2015) demuestran que la atorvastatina tiene un efecto nefroprotector más significativo que la rosuvastatina, reduciendo de manera más significativa la relación creatinina/proteína en la orina, a pesar de que la rosuvastatina es un reductor más potente de los niveles de colesterol.

En modelos animales, las estatinas han mostrado un efecto nefroprotector, mejorando la producción de óxido nítrico endotelial (ONe) y la relajación de la fibra muscular lisa dependiente del endotelio, y recuperando la respuesta vascular a la endotelina-1. Disminuyen el estrés oxidativo y la proteinuria (Zhou y col., 2004). Del mismo modo, en animales se ha demostrado el efecto nefroprotector de las estatinas en modelos de isquemia-reperfusión, el cual se debe al aumento de la expresión de moléculas protectoras, como la IL-6 (Yokota y col., 2003).

Se ha observado que el efecto nefroprotector es mayor en pacientes con enfermedad renal crónica que en personas sin enfermedad renal. La razón probable para esto, es que los pacientes con enfermedad renal crónica tienen niveles más elevados de marcadores inflamatorios, proteína C reactiva (PCR), IL-1 β , TNF- α , que las personas sanas de su mismo sexo y edad y el tratamiento con atorvastatina es capaz de disminuir los altos niveles de marcadores inflamatorios en los pacientes con enfermedad renal crónica y mejorar la respuesta endotelial al óxido nítrico y podría mejorar el flujo plasmático renal, lo que es controversial, y la RFG (Goicoechea y col., 2005).

En una conclusión global, se puede establecer que las estatinas son fármacos seguros que han cambiado la historia

de muchos pacientes, en especial por su capacidad de disminuir significativamente la incidencia de eventos cardiovasculares, en muchos casos fatales y en otros incapacitantes. Las estatinas suelen presentar efectos adversos generalmente infrecuentes y de carácter leve. No obstante, uno de los eventos adversos de mayor relevancia clínica es la inducción de diabetes mellitus, especialmente en mujeres y durante el periodo de transición menopáusica. Dado este riesgo, es fundamental que el médico mantenga una vigilancia estrecha para detectar tempranamente alteraciones en el metabolismo de la glucosa. Asimismo, resulta prioritario que la investigación farmacológica continúe orientada al desarrollo de estatinas que conserven su eficacia hipolipemiante y, al mismo tiempo, minimicen este efecto metabólico indeseable (Tabla I).

Tabla I.
Cuadro comparativo del impacto sistémico de las estatinas

Área de Efecto	Indicador Estadístico	Magnitud del Efecto	Calidad de la Evidencia (GRADE)	Conclusión Clínica
Cerebro (Demencia)	RR 0,81	-19% de riesgo	Alta (Metaanálisis 3.3M)	Efecto neuroprotector sólido, especialmente en la prevención del Alzheimer
Riñón (Función TFG)	MD +0,61	+0,61 ml/min	Moderada (41 estudios)	Preserva el filtrado glomerular y reduce la progresión de la enfermedad renal.
Riñón (Daño/ Fuga)	SMD -0,58	Reducción moderada	Alta (110k pacientes)	Reduce significativamente la proteinuria (pérdida de proteínas en la orina)
Diabetes (Mujeres)	HR 1,48	+48% de riesgo	Moderada/Alta (Estudio WHI)	Riesgo metabólico importante en postmenopáusicas; requiere monitoreo de glucosa
Hígado (Enzimas)	4,4% vs 0,2%	Riesgo aumentado	Alta (Estudio GREACE)	El riesgo hepático es dosis-dependiente (atorvastatina 80 mg es la que más eleva)
Músculo (Mialgia)	~4% - 5%	Bajo/Similar a placebo	Alta (NMA 23 Trials)	En ensayos controlados, el dolor muscular no es mayor que con placebo
Neuropatía	OR 14,2	Riesgo elevado	Baja (Casos raros)	Asociación fuerte, pero incidencia muy baja en la población general

Conflicto de interés

Los autores declaran que este trabajo no genera ningún tipo de conflicto de intereses.

Referencias Bibliográficas

- Abraldes JG, Albillos A, Bañares R, Turnes J, González R, García-Pagán JC, Bosch J. 2009. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 136:1651-8.
- Ahmed W, Khan N, Glueck CJ, Pandey S, Wang P, Goldenberg N, Uppal M, Khanal S. 2009. Low serum 25 (OH) vitamin D levels (<32 ng/mL) are associated with reversible myositis-myalgia in statin-treated patients. *Transl Res* 153(1):11-6.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition, Text Revision (DSM-5-TR). Washington, DC: APA Publishing; 2022.
- Arca, M. 2007. Atorvastatin. *Drugs* 67 (Suppl 1): 63-69.
- Arias-Mira D; Leal J. 2020. Tratamiento de la miopatía inflamatoria asociada al uso de estatinas. *Rev Arg Me* 8(3):268-271.
- Bader T. 2010. The myth of statin-induced hepatotoxicity. *Am J Gastroenterol* 105(5):978-80.
- Baral R, van Deventer R, Lyubchenko YL. 2025. Amyloid β interaction with membranes: Removal of cholesterol from the membranes to catalyze aggregation and amyloid pathology. *bioRxiv* 2025.08.20.671368.
- Bhardwaj S, Selvarajah S, Schneider EB. 2013. Muscular effects of statins in the elderly female: a review. *Clin Interv Aging* 8:47-59.
- Calori G, Lattuada G, Ragona F. 2011. Fatty liver index and mortality: the cremona study in the 15th year of follow-up. *Hepatology* 54:145-152.
- Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. 2003. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 361(9374):2005-16.
- Collins R, Peto R, Armitage J. 2002. The MRC/BHF Heart Protection Study: preliminary results. *Int J Clin Pract* 56(1):53-6.
- Corao G, Zambon A, Bertu L, Botteri E, Leoni O, Contiero P. 2004. Lipid lowering drugs prescription and the risk of peripheral neuropathy: an exploratory case-control study using automated databases. *J Epidemiol Community Health* 58:1047-51.
- Cui J, Zhou R, Han S, Wang T, Wang L, Xie X. 2018. Statin therapy on glycemic control in type 2 diabetic patients: A network meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 43(4):556-70.
- Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, Olendzki BC, Sepavich DM, Wactawski-Wende J, Manson JE, Qiao Y, Liu S, Merriam PA, Rahilly-Tierny C, Thomas F, Berger JS, Ockene JK, Curb JD, Ma Y. 2012. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 172(2):144-52.
- Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. 2024. Effects of statin therapy on diagnoses of new-onset diabetes and worsening glycaemia in large-scale randomised blinded statin trials: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 12: 306-19.
- Deedwania PC, Stone PH, Fayyad RS, Laskey RE, Wilson DJ. 2015. Improvement in Renal Function and Reduction in Serum Uric Acid with Intensive Statin Therapy in Older Patients: A Post Hoc Analysis of the SAGE Trial. *Drugs Aging* 32(12):1055-65.
- de Denu S, Spinler SA, Miller K, Peterson AM. 2004. Statins and liver toxicity: a meta-analysis. *Pharmacotherapy* 24(5):584-91.
- de Zeeuw D, Anzalone DA, Cain VA, Cressman MD, Heerspink HJ, Molitoris BA, Monyak JT, Parving HH, Remuzzi G, Sowers JR, Vidt DG. 2015. Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET I): a randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3(3):181-90.
- Dzien A, Winner H, Theurl E, Dzien-Bischinger C, Lechleitner M. 2013. Fat-free mass and fasting glucose values in patients with and without statin therapy assigned to age groups between <60 and >75 years. *Obes Facts* 6(1):9-16.
- Erqou S, Lee CC, Adler AI. 2014. Statins and glycaemic control in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 57:2444-52.
- Esmeijer K, Dekkers OM, Fijter JW, Dekker FW, Hoogeveen EK. 2019. Effect of different types of statins on kidney function decline and

- proteinuria: a network metaanalysis. *Scientific Reports* 9:16632.
- Farmer JA, Torre-Amione G. 2000. Comparative tolerability of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Drug Saf* 23(3):197-213.
- Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely D, Cobbe S, Ford I, Isles C, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard ChJ, Shepherd J. 2001. Gaw A, Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 103:357-362.
- Feng Q, Wilke RA, Baye TM. 2012. Individualized risk for statin-induced myopathy: current knowledge, emerging challenges and potential solutions. *Pharmacogenomics* 13(5):579-94.
- Gaist D, Rodríguez LA, Huerta C, Hallas J, Sindrup SH. 2001. Lipid-lowering drugs and risk of myopathy: a population-based follow-up study. *Epidemiology* 12(5):565-9.
- Gaist D, Jeppesen U, Andersen M, García Rodríguez LA, Hallas J, Sindrup SH. 2002. Statins and risk of polyneuropathy: a case-control study. *Neurology* 58:1333-7.
- García-Rodríguez LA, Luján Massó-González E, Wallander MA, Johansson S. 2008. The safety of rosuvastatin in comparison with other statins in over 100000 statin users in UK primary care. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 17:943-52.
- Glueck CJ, Budhani SB, Masineni SS, Abuchaibe C, Khan N, Wang P, Goldenberg N. 2011. Vitamin D deficiency, myositis-myalgia, and reversible statin intolerance. *Curr Med Res Opin* 27(9):1683-90.
- Goicoechea M, de Vinuesa SG, Lahera V, Cachofeiro V, Gómez-Campderá F, Vega A, Abad S, Luño J. 2006. Effects of atorvastatin on inflammatory and fibrinolytic parameters in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* (12 Suppl 3):S231-5.
- Goodarzi M, Li X, Krauss R, Rotter J, Chen Y. 2013. Relationship of sex to diabetes risk in statin trials. *Diabetes Car.* 36:100-1.
- Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ, Stricker BH, Breteler MM. 2009. Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer's disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80(1):13-7.
- Hansen KE, Hildebrand JP, Ferguson EE, Stein JH. 2005. Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy. *Arch Intern Med* 165(22):2671-6.
- Haque T, Sasatomi E, Hayashi PH. 2016. Drug-Induced Liver Injury: Pattern Recognition and Future Directions. *Gut Liver* 10(1):27-36.
- Hidalgo-Luque EM, Álvarez de Sotomayor M. 2021. Estatinas y riesgo de diabetes tipo 2: resumen de las evidencias clínicas y factores que podrían favorecer la incidencia. *Rev Esp Cien Farm* 1(2):183-95.
- Hoffman KB, Kraus C, Dimbil M, Golomb BA. 2012. A Survey of the FDA's AERS Database Regarding Muscle and Tendon Adverse Events Linked to the Statin Drug Class. *PLoS One* 7(8): e42866.
- Hotamisligil G, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, Spiegelman B. 1996. IRS-1-Mediated Inhibition of Insulin Receptor Tyrosine Kinase Activity in TNF- α - and Obesity-Induced Insulin Resistance. *Science* 271:665-670.
- Hyogo H, Tazuma S, Arihiro K, Iwamoto K, Nabeshima Y, Inoue M, Ishitobi T, Nonaka M, Chayama K. 2008. Efficacy of atorvastatin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis with dyslipidemia. *Metabolism* 57:1711-8.
- Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. 2021. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation* 143:1157-1172.
- Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. 2000. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 11;356(9242):1627-31.
- Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Ko DT, Krumholz HM. 2006. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation* 114(25):2788-97.
- Kurnik D, Hochman I, Vesterman-Landes J, Kenig T, Katzir I, Lomnicki Y, Halkin H, Loebstein R. 2012. Muscle pain and serum creatine kinase are not associated with low serum 25(OH) vitamin D levels in patients receiving statins. *Clin Endocrinol (Oxf)* 77(1):36-41.
- Lado Lado FL, Rodríguez Moreno C, Cinza Sanjurjo S, Durán Parrondo C, Pazo Núñez M, Lois Pernas A, Masa Vázquez L. 2004. Rabdomiolisis y fallo renal por estatinas: también con fluvastatina. *An. Med. Interna (Madrid)* 21(5): 235-237.
- Liao G, Wang X, Li Y, Chen X, Huang K, Bai L, Ye Y, Peng Y. 2023. Antidyslipidemia Pharmacotherapy in Chronic Kidney Disease:

- A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis. *Pharmaceutics* 15:6.
- Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. 1998. *N Engl J Med* 339(19):1349-57.
- Mabuchi H, Higashikata T, Kawashiri M, Katsuda S, Mizuno M, Nohara A, Inazu A, Koizumi J, Kobayashi J. 2005. Reduction of serum ubiquinol-10 and ubiquinone-10 levels by atorvastatin in hypercholesterolemic patients. *J Atheroscler Thromb* 12:111-119.
- McManis P, Windebank AJ, Kiziltan M. 1994. Neuropathy associated with hyperlipidemia. *Neurology* 44:2185-6.
- Madhoun MF, Bader T. 2010. Statins improve ALT values in chronic hepatitis C patients with abnormal values. *Dig Di Sci* 55:870-1.
- Marcianti KD, Durda JP, Heckbert SR, Lumley T, Rice K, McKnight B, Totah RA, Tamraz B, Kroetz DL, Fukushima H, Kaspera R, Bis JC, Glazer NL, Li G, Austin TR, Taylor KD, Rotter JI, Jaquish CE, Kwok PY, Tracy RP, Psaty BM. 2011. Cerivastatin, genetic variants, and the risk of rhabdomyolysis. *Pharmacogenet Genomics* 21(5):280-8.
- Michael B. Jacobs. 1994. HMG-CoA Reductase Inhibitor Therapy and Peripheral Neuropathy. *Ann Intern Med* 120:970.
- Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, Eyawo O, Guyatt G, Berwanger O, Briel M. 2011. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM* 104(2):109-24.
- MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative Group. 2009. Effects of simvastatin 40 mg daily on muscle and liver adverse effects in a 5-year randomized placebo-controlled trial in 20,536 high-risk people. *BMC Clinical Pharmacology* 9:1-10.
- Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I, Matsuoka H, Ishibashi S, Yada T. 2006. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control. *Diabetologia* 49(8):1881-92.
- Nielsen, SF, Nordestgaard BG. 2014. Statin use before diabetes diagnosis and risk of microvascular disease: a nationwide nested matched study. *The Lancet* 2(11):894-900.
- Omar MA, Wilson JP. 2002. FDA adverse event reports on statin-associated rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother* 36(2):288-95.
- Oscanoa TJ, Paredes-Pérez N, Lizaraso-Soto F. 2016. Seguridad de las estatinas. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas* 73(4):263-278.
- Otruba P, Kanavosky P, Hlustik P. 2007. Treatment with statins and involvement of the peripheral nervous system: results of a prospective clinical and neurophysiological follow-up. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 151:307-10.
- Özdemir IH, Copkiran O, Tıkız H, Tıkız C. 2019. Peripheral polyneuropathy in patients receiving long-term statin therapy. *Türk Kardiyol Dern Ars* 47(7):554-563.
- Pasternak R, Smith S, Bairey-Merz N, Grundy S, Cleeman J, Lenfant. 2002. C.ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Circulation* 106:1024-1028.
- Petanceska SS, DeRosa S, Sharma A, Diaz N, Duff K, Tint SG, Refolo LM, Pappolla M. 2003. Changes in apolipoprotein E expression in response to dietary and pharmacological modulation of cholesterol. *J Mol Neurosci* 20(3):395-406.
- Pollard JD, Peiris O, Rohan A, Halpern JP. 1995. Peripheral neuropathy associated with simvastatin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58(5):625-8.
- Perdices E, Medina-Cáliz I, Hernando S, Ortega A, Martín-Ocaña F, Navarro JM, Peláez G, Castiella A, Hallal H, Romero-Gómez M, González-Jiménez A, Robles-Díaz M, Lucena MA, Andrade R, on behalf of the Spanish Hepatotoxicity Registry. 2014. Hepatotoxicity associated with statin use: Analysis of the cases included in the Spanish Hepatotoxicity Registry. *Rev Esp Enferm Dig (Madrid)* 106(4):246-254.
- Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, Barzilai N, Alderman M, Ridker PM. 2009. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 32:1924-9.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca F, Genest J, Gotto AM, Kastelein J, Koenig W, M +7 JUPITER Study Group. 2008. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 359:2195-2207.
- Rius J, Millán J, Pedro-Botet J, Pintó X. 2015. La diabetogenicidad de las estatinas. ¿Son todas iguales? Estado de la cuestión. *Clin Invest Arterioscl* 27(3):148-58.
- Santos Neiva MS, Delgado-Rodrigues RN. 2013. Estatinas e neuropatias periféricas: uma revisão da literatura. *Brasília Med* 50(2):118-121.
- Sasaki J, Iwashita M, Kono S. 2006. Statins: Beneficial or adverse for glucose metabolism. *J*

- Atheroscler Thromb 13:123-129.
- Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchioli R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I. 2010. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 375(9716):735-42.
- Scott D, Blizzard L, Fell J, Jones G. 2009. Statin therapy, muscle function and falls risk in community-dwelling older adults. *QJM* 102(9):625-33.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen S, Kristinsson A, McInnes G, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Östergren J. 2003. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet* 361(9364):1149-1158.
- Shepherd J, Hunninghake DB, Stein EA, Kastelein J, Harris S, Pears J, Hutchinson H. 2004. Safety of rosuvastatin. *Am J Cardio* 94:882-888.
- Shi XQ, Lim TK, Lee S, Zhao YQ, Zhang J. 2011. Statins alleviate experimental nerve injury-induced neuropathic pain. *Pain* 152:1033-43.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Östergren J; ASCOT investigators. 2003. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 361:1149-58.
- Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, Tataronis GR. 2006. Statin-related adverse events: a meta-analysis. *Clin Ther* 28(1):26-35.
- Solomon A, Kivipelto M, Wolozin B, Zhou J, Whitmer RA. 2009. Midlife serum cholesterol and increased risk of Alzheimer's and vascular dementia three decades later. *Dement Geriatr Cogn Disord* 28(1):75-80.
- Staffa JA, Chang J, Green L. 2002. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 346(7):539-40.
- Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, Holmes M, Engmann J, Shah T, Sofat, Reecha, Stender S, Johnson PCD, Scott RA, Leusink M, Verweij N, Sharp SJ, Guo Y, Giambartolomei C, Chung C, Peasey A, Amuzu A, Li K, Palmen J, Howard P, Cooper JA, Drenos F, Li YR, Lowe G, Gallacher J, Stewart MCW, Tzoulaki I, Buxbaum SG, van der A DL, Forouhi NG, Onland-Moret NC, van der Schouw YT, Schnabel RB, Hubacek JA, Kubinova R, Baceviciene M, Tamosiunas A, Pajak A, Topor-Madry R, Stepaniak U, Malyutina S, Baldassarre D, Sennblad B, Tremoli E, de Faire U, Veglia F, Ford I, Jukema JW, Westendorp RGJ, de Borst GJ, de Jong PA, Algra A, Spiering W, der Zee AH Maitland-van, Klungel OH, de Boer A, Doevendans PA, Eaton CB, Robinson JG, Duggan D, Kjekshus J, Downs JR, Gotto AM, Keech AC, Marchioli R, Tognoni G, Sever PS, Poulter NR, Waters DD, Pedersen TR, Amarengo P, Nakamura H, McMurray JJV, Lewsey JD, Chasman DI, Ridker PM, Maggioni AP, Tavazzi L, Ray KK, Seshasai Sreenivasa Rao Kondapally, Manson JE, Price JF, Whincup PH, Morris RW, Lawlor DA, Smith George D, Ben-Shlomo Y, Schreiner PJ, Fornage M, Siscovick DS, Cushman M, Kumari M, Wareham NJ, Verschuren WMM, Redline S, Patel SR, Whittaker JC, Hamsten A, Delaney JA, Dale C, Gaunt TR, Wong A, Kuh D, Hardy R, Kathiresan S, Castillo BA, van der Harst P, Brunner EJ, Tybjaerg-Hansen A, Marmot MG, Krauss RM, Tsai M, Coresh J, Hoogeveen RC, Psaty BM, Lange LA, Hakonarson H, Dudbridge F, Humphries, SE, Talmud PJ, Kivimäki M, Timpson NJ, Langenberg C, Asselbergs FW, Voevoda M, Bobak M, Pikhart H, Wilson JG, Reiner AP, Keating BJ, Hingorani A, Sattar N. 2015. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet* 385(9965):351-61.
- Su X, Zhang L, Lv J, Wang J, Hou W, Xie X, Zhang H. 2016. Effect of Statins on Kidney Disease Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 67(6):881-92.
- Sun B, Zhong Z, Wang F, Xu J, Xu F, Kong W, Ling Z, Shu N, Li Y, Wu T, Zhang M, Zhu L, Liu X, Liu L. 2018. Atorvastatin impaired glucose metabolism in C2C12 cells partly via inhibiting cholesterol-dependent glucose transporter 4 translocation. *Biochem Pharmacol* 150:108-19.
- Sun YX, Crisby M, Lindgren S, Janciauskiene S. 2003. Pravastatin inhibits pro-inflammatory effects of

- Alzheimer's peptide Abeta(1-42) in glioma cell culture *in vitro*. *Pharmacol Res* 47(2):119-26.
- Thakker D, Nair S, Pagada A, Jamdade V, Malik A. 2016. Statin use and the risk of developing diabetes: a network meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 25(10):1131-49.
- Tolman K. 2000. Defining patient risks from expanded preventive therapies. *Am J Cardiol* 85:15E- 19E.
- Ucar M, Mjörndal T, Dahlqvist R. 2012. HMG-CoA Reductase Inhibitors and Myotoxicity. *Drug-Safety* 22:441-457.
- Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. 1997. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature* 389(6651):610.
- Wallace CS, Mueller BA. 1992. Lovastatin-induced rhabdomyolysis in the absence of concomitant drugs. *Ann Pharmacother* 26(2):190-2.
- Wang S, Cai R, Yuan Y, Varghese Z, Moorhead J, Ruan XJ. 2017. Association between reductions in low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy and the risk of new-onset diabetes: a meta-analysis. *Sci Rep* 7:39982.
- Wenger NK, Lewis SJ, Herrington DM, Bittner V, Welty FK. 2007. Treating to New Targets Study Steering Committee and Investigators. Outcomes of using high or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease. *Ann Intern Med* 3;147(1):1-9.
- Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchioli R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I. 2010. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 27;375(9716):735-42.
- Wong WB, Lin VW, Boudreau D, Devine EB. 2013. Statins in the prevention of dementia and Alzheimer's disease. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 22 (4):345-358.
- Xia F, Xie L, Mihic A, Gao X, Chen Y, Gaisano HY, Tsushima RG. 2008. Inhibition of cholesterol biosynthesis impairs insulin secretion and voltage-gated calcium channel function in pancreatic beta-cells. *Endocrinology* 149(10):5136-45.
- Yamazaki T, Kishimoto J, Ito C, Noda M, Odawara M, Terauchi Y, Shiba T, Kitazato H, Iwamoto Y, Akanuma Y, Kadowaki T. 2011. Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance (the J-PREDICT study): rationale, study design, and clinical characteristics of 1269 patients. *Diabetol Int* 2:134-40.
- Yokota N, O'Donnell M, Daniels F, Burne-Taney M, Keane W, Kasiske B, Rabb H. 2003. Protective effect of HMG-CoA reductase inhibitor on experimental renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Nephrol* 23(1):13-7.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanus F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L, 2004. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364(9438):937-52.
- Zafra C, Abrales JG, Turnes J, Berzigotti A, Fernández M, Garca-Pagán JC, Rodés J, Bosch J. 2004. Simvastatin enhances hepatic nitric oxide production and decreases the hepatic vascular tone in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 126:749-55.
- Zamrini E, McGwin G, Roseman JM. 2004. Association between statin use and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 23(1-2):94-8.
- Zangiabadi N, Shafiee K, Alavi KH, Assadi AR, Damavandi M. 2012. Atorvastatin treatment improves diabetic polyneuropathy electrophysiological changes in non-insulin dependent diabetic patients: a double blind, randomized clinical trial. *Minerva Endocrinol* 37(2):195-200.
- Zhang X, Wen J, Zhang Z. 2018. Statins use and risk of dementia: A dose-response meta analysis. *Medicine* 97(30):e11304.
- Zhou Y, Yuan Y, Cai RR, Huang Y, Xia WQ, Yang Y, Wang P, Wei Q, Wang SH. 2013. Statin therapy on glycaemic control in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother* 14:1575-84.
- Zhou MS, Jaimes EA, Raj L. 2004. Atorvastatin Prevents End-Organ Injury in Salt-Sensitive Hypertension: Role of eNOS and Oxidant Stress. *Hypertension* 44(2):186-196.



Efecto del bloqueo del receptor AT_1 sobre los niveles de interleucinas proinflamatorias salivales en la enfermedad periodontal experimental

Effect of AT_1 receptor blockade on salivary proinflammatory interleukin levels in experimental periodontal disease

MARÍA GABRIELA MATOS^{1*}, ANITA ISRAEL^{2*}, MARÍA DEL ROSARIO GARRIDO^{3*}

Resumen

La enfermedad periodontal, es una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial, asociada con un biofilm disbiótico, caracterizada por la destrucción progresiva del aparato de soporte dental, que puede llevar a la pérdida de dientes como resultado de la interacción entre el biofilm subgingival y la respuesta inmunoinflamatoria del huésped. La medición de interleucinas en la saliva ha emergido como una herramienta no invasiva para evaluar la actividad inflamatoria periodontal. Biomarcadores como IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 e IL-17 han mostrado una correlación con la severidad clínica y la progresión de la enfermedad. Este estudio tuvo como objetivo determinar los niveles salivares de las interleucinas proinflamatorias en ratas a las que se les indujo periodontitis experimental mediante la inyección de lipopolisacárido (LPS). Se utilizaron ratas macho *Sprague-Dawley* de 280-300 g p.c., a las que se les indujo la periodontitis bajo anestesia con ketamina. Se inyectó directamente en la encía vestibular, entre el primer y el segundo molar, 10 μ L (1 mg/mL) de LPS de *Escherichia coli* cada dos días, para un total de 4 inyecciones en un período de 7 días de tratamiento y de 8 inyecciones en el grupo de 14 días de tratamiento. La inflamación periodontal se indujo 24 horas antes del inicio del tratamiento con valsartán. La determinación de la Proteína C Reactiva (PCR), se realizó mediante un kit comercial (DRG® C-Reactive Protein, ELISA (EIA-1952)). Se determinó el perfil inflamatorio completo mediante inmunoensayo multiplex. La administración de LPS a los 7 y 14 días produjo un incremento significativo en los niveles salivares de PCR y de citocinas proinflamatorias (IL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18 y TNF α); en todos los casos, este efecto fue inhibido por el pretratamiento con valsartán. La modulación farmacológica del sistema renina-angiotensina, en particular mediante el bloqueo del receptor AT_1 , constituye una estrategia prometedora para intervenir en procesos inflamatorios complejos, como el que ocurre en la enfermedad periodontal.

Palabras clave: Interleucina, proinflamatoria, periodontitis, receptor AT_1 , valsartán, saliva

Abstract

Periodontal disease is a chronic, multifactorial inflammatory disease associated with a dysbiotic biofilm, characterized by the progressive destruction of the dental support apparatus, leading to tooth loss due to interactions between the subgingival biofilm and the host's immunoinflammatory response. Salivary interleukin measurement has emerged as a non-invasive tool for assessing periodontal inflammatory activity. Biomarkers such as IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, and IL-17 have been associated with clinical severity and disease progression. This study aimed to determine salivary levels of pro-inflammatory interleukins in rats in which experimental periodontitis was induced by lipopolysaccharide (LPS) injection. Male *Sprague-Dawley* rats weighing 280–300 g (body weight) were used, and periodontitis was induced under ketamine anesthesia. Ten μ L (1 mg/mL) of *Escherichia coli* LPS was injected directly into the buccal gingiva between the first and second molars every two days, for a total of four injections in the seven-day treatment group and eight injections in the 14-day treatment group. Periodontal inflammation was induced 24 hours before the start of valsartan treatment. C-reactive protein (CRP) levels were determined using a commercial kit (DRG® C-Reactive Protein, ELISA (EIA-1952)). The complete inflammatory profile was determined by multiplex immunoassay. LPS administration at 7 and 14 days resulted in a significant increase in salivary CRP levels and proinflammatory cytokines (IL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18, and TNF α). In all cases, this effect was inhibited by pretreatment with valsartan. Pharmacological modulation of the renin-angiotensin system, particularly by blocking the AT_1 receptor, is a promising strategy for intervening in complex inflammatory processes, such as those that occur in periodontal disease.

Keywords: Interleukin, pro-inflammatory, periodontitis, AT_1 receptor, valsartan, saliva

* Laboratorio de Neuropeptidos, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela. Caracas - Venezuela. Correspondencia: gbielamatos@hotmail.com

Orcid: [0000-0001-7290-5237](https://orcid.org/0000-0001-7290-5237)

²[0000-0003-1812-0759](https://orcid.org/0000-0003-1812-0759)

³[0000-0001-9662-4405](https://orcid.org/0000-0001-9662-4405)

DOI: [10.54305/RFFUCV.2026.89.1.5](https://doi.org/10.54305/RFFUCV.2026.89.1.5)

Disponible: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff

Recepción: 10/05/2026

Aprobación: 02/06/2026

Rev. Fac. Farmacia 89(1): 53-62. 2026

Introducción

La enfermedad periodontal es una patología inflamatoria crónica de origen multifactorial, caracterizada por la destrucción progresiva de los tejidos de soporte dental como resultado de la interacción entre el biofilm subgingival y la respuesta inmunoinflamatoria del huésped (Kinane y col., 2017). La disbiosis microbiana desencadena una activación sostenida de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo, promoviendo la liberación de mediadores que perpetúan el daño tisular y la resorción ósea alveolar (Hajishengallis, 2020). Dentro de esta red molecular, citocinas proinflamatorias y quimiotácticas (como IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-17) desempeñan un papel central en la amplificación de la lesión, induciendo la síntesis de metaloproteinasas y la activación del ligando RANKL para la diferenciación osteoclástica (Graves y col., 2019; Gaffen y Moutsopoulos, 2020), mientras que mediadores como la IL-10 intentan modular negativamente este microambiente destructivo (Shao y col., 2020).

Recientemente se ha demostrado que el Sistema Renina-Angiotensina (SRA) tisular local interactúa estrechamente con estas cascadas inmunitarias; en particular, la activación del receptor AT₁ actúa como un potente amplificador de la señalización inflamatoria y del estrés oxidativo en el periodonto. En este contexto, la saliva ha emergido como una matriz biológica e instrumento diagnóstico no invasivo ideal para el monitoreo en tiempo real de estos perfiles moleculares y su respuesta a intervenciones farmacológicas (Bui y col., 2019). Por ello, el presente estudio tuvo como objetivo determinar el impacto del bloqueo farmacológico del receptor

AT₁ sobre los niveles de interleucinas proinflamatorias en la saliva en un modelo experimental de enfermedad periodontal inducida por lipopolisacárido (LPS).

Materiales y Métodos

ANIMALES Y PROTOCOLOS DE EXPERIMENTACIÓN

Como animales de experimentación se utilizaron ratas macho, de la cepa *Sprague-Dawley*, de 280-300 g de peso corporal, provenientes del Bioterio del Instituto de Medicina Experimental (U.C.V., Caracas), mantenidas con libre acceso al agua y a la comida (Ratarina®) hasta el momento del experimento.

INDUCCIÓN DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

La enfermedad periodontal se indujo mediante inyecciones repetidas de endotoxina en el tejido gingival, según el método de Ramamurthy y col. (1985). La inflamación periodontal se indujo 24 horas antes del inicio del tratamiento con el antagonista de los receptores AT₁ (valsartán; VAL). Las ratas fueron anestesiadas con ketamina al 10% (60 mg/kg) y se inyectó directamente en la encía vestibular entre el primer y el segundo molar 10 μ L (1 mg/mL) de LPS de *Escherichia coli* (*E. coli*), purificado cromatográficamente (Sigma, St. Louis), cada dos días, para un total de 4 inyecciones en un período de 7 días de tratamiento, y de 8 inyecciones en el grupo de 14 días de tratamiento. Las ratas control recibieron 4 y 8 inyecciones de solución salina durante el mismo período de tiempo. Las ratas fueron distribuidas en los siguientes grupos: (1) CONTROL, (2) LPS, (3) VALSARTÁN (VAL), (4) LPS+VAL

(L+V). Veinticuatro horas posteriores a la inyección de la solución salina o del LPS se administró el valsartán por vía oral a una dosis de 10 mg/kg. Se recolectó saliva para la determinación de proteína C reactiva (PCR) y de citocinas proinflamatorias, aproximadamente 500 μ L, tanto a los 7 como a los 14 días de tratamiento; esta se congeló a -20 °C hasta el momento de realizar los ensayos.

Los experimentos fueron realizados siguiendo las buenas prácticas de manejo de animales de laboratorio y previa aprobación del comité de bioética de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela.

DETERMINACIÓN DE LA PROTEÍNA C REACTIVA

La PCR es una proteína plasmática que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación (reactante de fase aguda). El papel fisiológico de esta proteína consiste en unirse a la fosfocolina expresada en la superficie de las células moribundas o muertas y a algunos tipos de bacterias, con el fin de activar el sistema del complemento por la vía del complejo C1Q (Thompson y col., 1999). Se realizó la determinación de PCR mediante un kit comercial (DRG® C-Reactive Protein (CRP) ELISA (EIA-1952)), basado en una tira de microtitulación revestida con anticuerpo anti-PCR, que se incubó con suero estándar diluido y con las muestras de saliva. Durante esta etapa de incubación, la PCR se une específicamente a los pocillos. Después de eliminar las proteínas no fijadas de la saliva mediante un procedimiento de lavado, el complejo antígeno-anticuerpo de cada pocillo se detecta mediante anticuerpos conjugados con peroxidasa. Después de separar el conjugado no unido, las tiras se

incubaron con una solución cromógena que contenía tetrametilbenzidina y peróxido de hidrógeno, lo que provocó un cambio de color a azul. La reacción enzimática se detuvo mediante la adición de H_2SO_4 0,5 M y los valores de absorbancia se determinaron a 450 nm. La curva estándar se obtuvo al representar los valores de absorbancia frente a los valores normales correspondientes. La concentración de PCR en las muestras se determinó por interpolación a partir de la curva estándar y se expresó en $\mu\text{g/mL}$.

DETERMINACIÓN DE LOS MARCADORES DE INFLAMACIÓN

Se determinó un perfil inflamatorio completo mediante un inmunoensayo multiplex. Para la determinación de las citocinas se utilizaron $N = 5$ para cada grupo experimental de 7 y de 14 días de tratamiento y se determinaron las citocinas proinflamatorias en la saliva de la rata (IL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18 y TNF α (Bio-Plex Pro Assays Cytokine 23-plex, Bio-Rad, Hercules, CA). Este sistema se basa en la tecnología xMAP, que permite la multideterminación de citocinas presentes en una sola muestra mediante la unión específica del analito a esferas de poliestireno marcadas con un amplio espectro de fluorescencias, identificables y cuantificables con un láser acoplado al equipo Bio-PLEX (Bio-Rad®).

Este ensayo emplea el método inmunoenzimático de sándwich estándar (utilizando placas de 96 pozos para la captura de anticuerpos acoplados a esferas fluorescentes, que reaccionan con la muestra que contiene la proteína de interés). Después de la incubación, se realiza una serie de lavados para eliminar

los analitos no unidos y se adiciona a las esferas un anticuerpo de detección biotinilado específico para un epítipo distinto del analito. Esto da lugar a la formación de un sándwich de anticuerpos alrededor del analito específico. Para la detección, se adiciona un conjugado de estreptavidina-ficoeritrina, que se une a los anticuerpos biotinilados. El contenido de cada pozo se carga en el lector Bio-Plex, que identifica y cuantifica cada reacción específica en función del color y de la intensidad de la señal fluorescente. Esta intensidad es proporcional a la concentración de la proteína a analizar y se mide mediante espectrofotometría a 450 nm. Las muestras fueron ajustadas a una concentración de 10-20 μ g de proteína/10 μ L, por lo que se expresaron en pg/mg de proteína.

Resultados

DETERMINACIÓN DE LA PROTEÍNA C REACTIVA

En la Figura 1 se observa que la PCR, reactante de fase aguda, se encuentra en niveles significativamente elevados en la saliva del grupo LPS, en comparación con el grupo control ($p < 0,001$), tanto a los 7 como a los 14 días de tratamiento. Sin embargo, el incremento a los 14 días fue mayor que el de los 7 días. El efecto del LPS se revierte en los grupos tratados con LPS+VAL, tanto en el de 7 como en el de 14 días de tratamiento.

EFFECTO SOBRE EL PERFIL DE CITOCINAS PROINFLAMATORIAS SALIVALES

El análisis multiplex (xMAP) reveló una elevación estadísticamente significativa en las concentraciones salivales de los

marcadores proinflamatorios de perfil quimiotáctico, Th1 y Th17 (TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-17 e IL-18) en el grupo con enfermedad periodontal inducida por LPS en comparación con el grupo control ($p < 0,05$). De manera sistemática, la administración del antagonista AT₁ valsartán atenuó significativamente la expresión de esta red de citocinas inflamatorias, revirtiendo sus niveles salivales hacia rangos cercanos a la basal. Este comportamiento se detalla de forma individual para cada interleucina de las Figuras 2 a la 8, lo que confirma el efecto protector de la terapia sobre el microambiente periodontal.

Discusión

La enfermedad periodontal se caracteriza por una reacción inflamatoria sostenida en el periodonto, en la que la disbiosis bacteriana rompe el equilibrio homeostático entre los mediadores proinflamatorios y los reguladores (Cekici y col., 2023). En este estudio, la inducción experimental con lipopolisacárido (LPS) provocó un incremento simultáneo y robusto en las concentraciones salivales de siete mediadores clave: TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-17 e IL-18. Este patrón confirma la activación concurrente de múltiples vías inmunitarias y ratifica la utilidad de la saliva como matriz diagnóstica no invasiva de alta fidelidad, capaz de reflejar el microambiente molecular local mediante plataformas multiplex.

Dentro de esta red, la elevación de las isoformas de IL-1 (predominantemente IL-1 β) y del TNF- α es crucial, debido a su papel sinérgico en el reclutamiento leucocitario, la inducción de metaloproteinasas y la

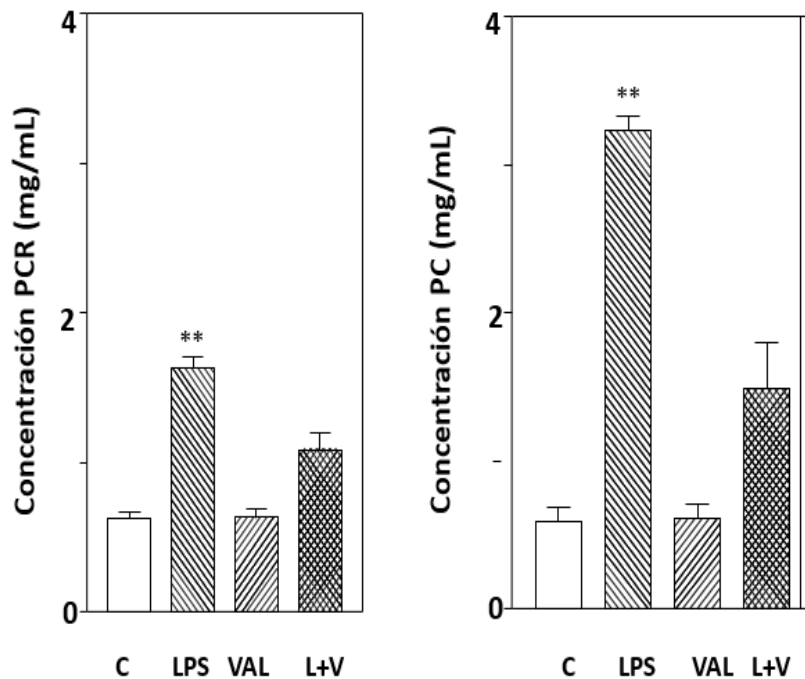


Figura 1. Determinación de la concentración de PCR en la saliva de la rata en los grupos de 7 (panel izquierdo) y 14 (panel derecho) días de tratamiento. Cada barra representa la media $\pm$ E.E.M. N=9-10. $p < 0,001$ respecto al grupo control

sobreexpresión de RANKL, eventos que conducen a la destrucción del tejido conectivo y a la resorción ósea alveolar (Belibasakis y Hajishengallis, 2021; Hajishengallis y Chavakis, 2021). Asimismo, la IL-6 actúa como un amplificador central de esta cascada, enlazando la respuesta inmunitaria local con los reactantes de fase aguda y promoviendo, junto con la IL-17 —producida por el linaje Th17 y perpetuada por la agresión de patógenos como *Porphyromonas gingivalis*—, una marcada diferenciación osteoclástica y pérdida ósea (Dutzan y col., 2021; Kinane y col., 2023).

Por otra parte, nuestros hallazgos muestran un aumento concomitante de IL-12 e IL-18 a los 14 días posinducción. Interesantemente, aunque la IL-18 participa en la degradación tisular dependiente del inflammasoma (Bostanci y Belibasakis,

2022), su interacción con la IL-12 favorece la polarización hacia un fenotipo Th1. Dado que la IL-12 ha demostrado limitar la osteoclastogénesis mediante la reducción de RANKL (Bertolini y col., 2022), la coexpresión de ambas citocinas en esta fase del modelo podría representar un circuito inmunorregulador adaptativo del huésped frente al daño tisular crónico.

Un hallazgo relevante de este trabajo fue el incremento significativo de los niveles de PCR en la saliva de las ratas tratadas con LPS. Clásicamente, la respuesta de fase aguda se ha considerado un fenómeno de síntesis casi exclusivamente hepática (Gabay y Kushner, 2023). Sin embargo, la evidencia actual confirma que los tejidos periféricos sometidos a estrés inflamatorio crónico, tales como los fibroblastos gingivales y las células epiteliales orales, secretan

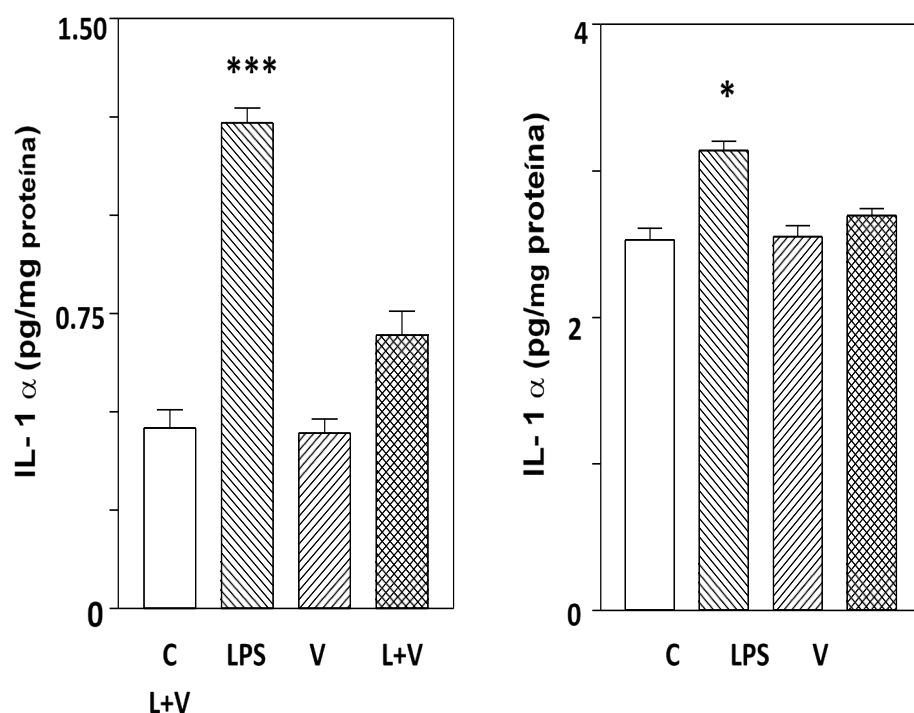


Figura 2. Concentración de IL-1 α en la saliva de los grupos tratados durante 7 y 14 días (paneles izquierdo y derecho, respectivamente). Cada barra representa la media $\pm$ E.E.M. $p < 0,001$ respecto al control

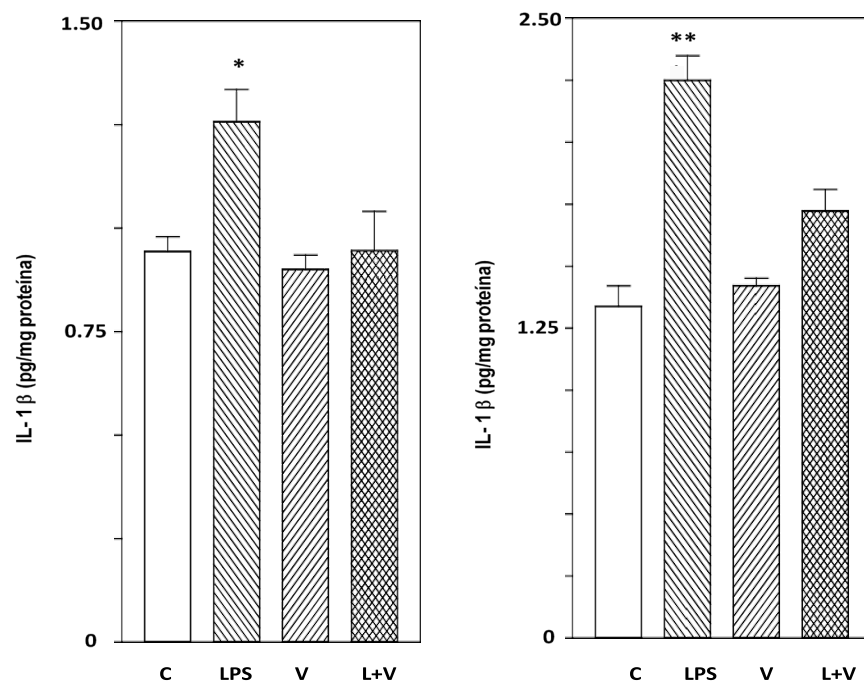


Figura 3. Concentración de IL-1 β en la saliva de los grupos tratados durante 7 y 14 días (paneles izquierdo y derecho, respectivamente). Cada barra representa la media $\pm$ E.E.M. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ respecto al control

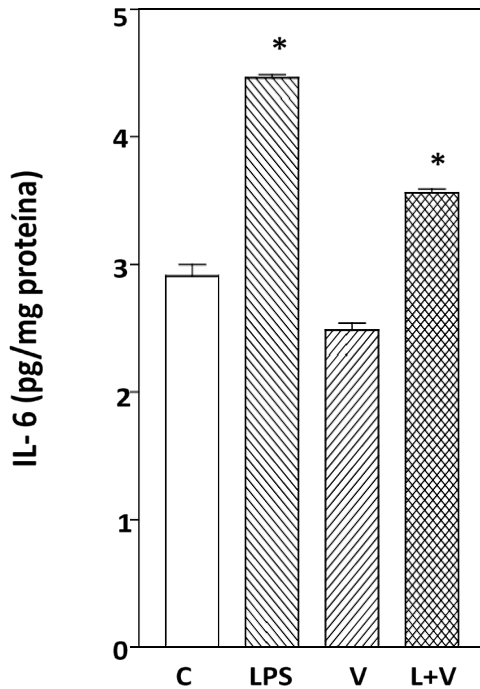


Figura 4. Concentración de IL-6 en la saliva del grupo tratado durante 14 días. Cada barra representa la media $\pm$ E.E.M. * $p < 0,05$

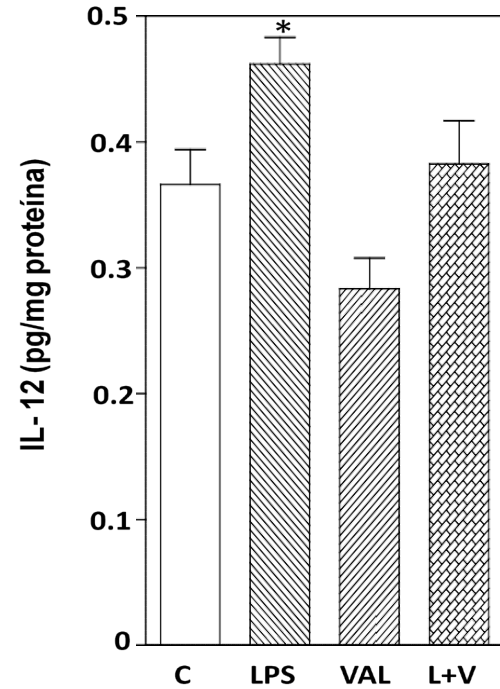


Figura 6. Concentración de IL-12 en la saliva del grupo tratado durante 14 días. Cada barra representa la media $\pm$ E.E.M. * $p < 0,05$

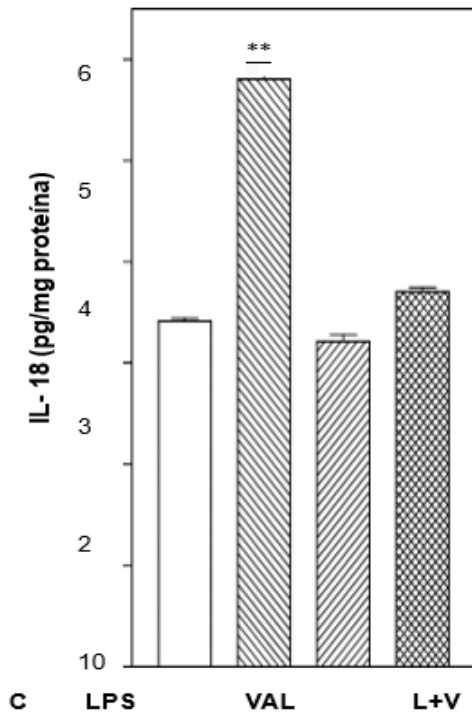


Figura 5. Concentración de IL-18 en la saliva del grupo tratado durante 14 días. Cada barra representa la media $\pm$ E.E.M. ** $p < 0,001$ respecto al control

activamente PCR cuando son estimulados localmente por citocinas como IL-6 y TNF- α (Zhou y col., 2022).

Aunque históricamente existieron discrepancias metodológicas en la detección de este reactante en matrices orales, la tendencia científica actual respalda firmemente que la PCR salival aumenta de forma proporcional a la severidad clínica y a la destrucción ósea (Christodoulides y col., 2007; Aral y col., 2023). El aumento observado en nuestro modelo experimental no solo valida el uso de la PCR salival como biomarcador dinámico y como objetivo de la actividad periodontal, sino que también refuerza el estrecho vínculo biológico entre la carga inflamatoria oral y el estado de alerta inmunológico sistémico.

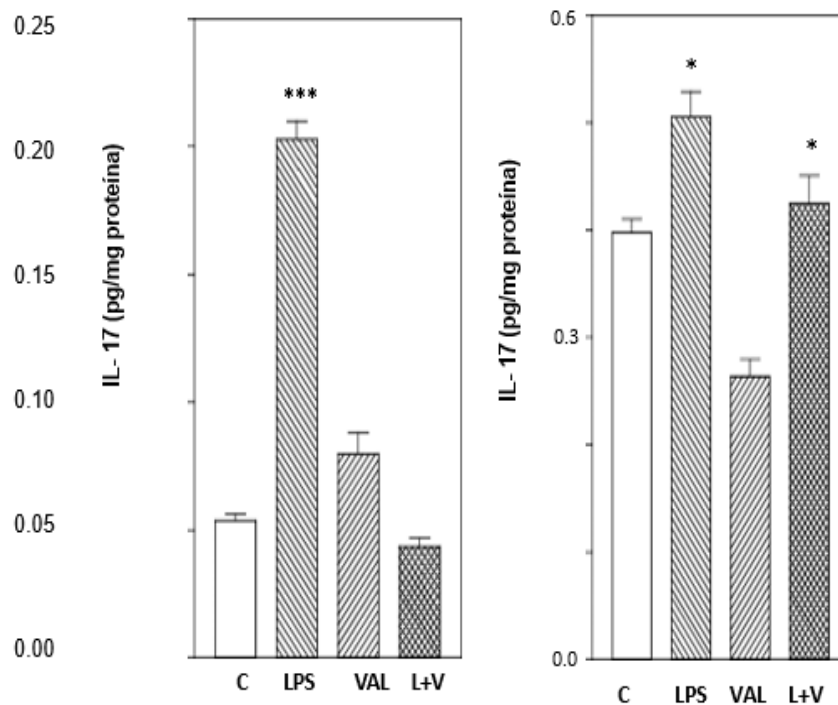


Figura 7. Concentración de IL-17 en saliva en los animales con 7 y 14 días de tratamiento (panel izquierdo y derecho, respectivamente). Cada barra representa la media $\pm$ E.E.M.

*** $p < 0,001$; * $p < 0,05$ respecto al control

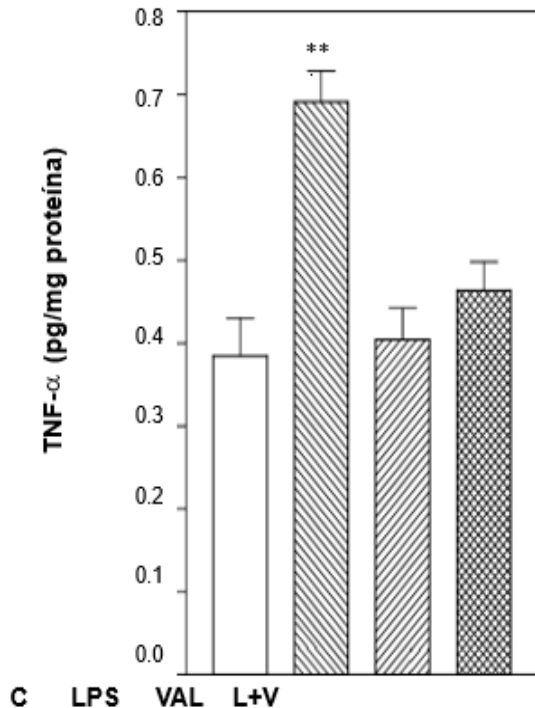


Figura 8. Concentración de TNF- α en la saliva del grupo tratado durante 14 días. Cada barra representa la media $\pm$ E.E.M. *** $p < 0,001$ respecto al control

La migración y activación leucocitaria observadas en la periodontitis guardan una estrecha analogía con los procesos inmunopatológicos de enfermedades cardiovasculares crónicas, como la hipertensión y la aterosclerosis. En tales escenarios, el antagonista selectivo del receptor AT_1 , valsartán, ha demostrado ejercer potentes efectos pleiotrópicos antiinflamatorios independientes de su acción hemodinámica (Burnier, 2020). En el ámbito estomatológico, se ha comprobado que las células inflamatorias y los fibroblastos del tejido gingival enfermo presentan una marcada regulación al alza del receptor AT_1 (Nakamura y col., 2011). Cuando la angiotensina II se une a este receptor local, se produce una sinergia crítica con el receptor Toll-like 4 (TLR_4), lo que activa las vías de señalización intracelular NF- κ B y p38 MAPK, que orquestan la transcripción masiva de mediadores proinflamatorios y

la estimulación del eje RANK/RANKL para la resorción ósea (Santos y col., 2019; Matos y col., 2020).

Los resultados del presente estudio demuestran de manera contundente que la administración de valsartán bloqueó la tormenta de citocinas salivales inducida por LPS, lo que disminuyó los niveles de TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-17 e IL-18. Este efecto protector se alinea con investigaciones previas de nuestra línea de investigación, las cuales demostraron mediante inmunofluorescencia que el bloqueo de AT₁ revierte la sobreexpresión de receptores tisulares, inhibe la activación de p38 MAPK/NF- κ B, reduce quimiocinas como RANTES y MIP-3 α , y restaura la actividad de enzimas antioxidantes endógenas como SOD y CAT, favoreciendo simultáneamente la expresión de citocinas reguladoras como IL-4 e IL-10 (Matos y col., 2013; 2015; 2019).

Históricamente, diversas estrategias farmacológicas de modulación del huésped han buscado atenuar la cascada periodontal mediante compuestos heterogéneos (Preshaw y Taylor, 2011). Sin embargo, la capacidad demostrada del valsartán para interrumpir selectivamente la diafonía molecular entre el sistema renina-angiotensina tisular y la respuesta inmune innata frente al LPS posiciona firmemente a los antagonistas del receptor AT₁ como candidatos terapéuticos de primera línea en la medicina periodontal traslacional.

En conclusión, la modulación farmacológica del sistema renina-angiotensina local representa una estrategia altamente prometedora para limitar la amplificación de la respuesta inflamatoria y mitigar la consecuente destrucción tisular en la enfermedad periodontal crónica.

Referencias Bibliográficas

- Aral K, Milward MR, Chapple ILC. 2023. The role of inflammasome-related cytokines in periodontal disease: Focus on IL18 and IL33. *Journal of Clinical Periodontology* 50(2): 240-252.
- Belibasakis GN, Hajishengallis G. 2021. Advances in periodontal disease pathogenesis: The host response and its modulation. *Periodontology* 87(1): 1-10.
- Bertolini M, Bostanci N, Belibasakis GN. 2022. Cytokine networks in periodontal disease: Emerging roles of IL12 family members. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 66: 1-12.
- Biomarkers Definitions Group. 2001. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 69: 89-95.
- Bostanci N, Belibasakis GN. 2022. Inflammasome activation and its regulation in periodontal disease. *Periodontology* 89(1): 123-140.
- Bui FQ, Almeida-da-Silva CLC, Huynh B, Trinh A, Liu J, Woodward J, Ojcius DM. 2019. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomedical Journal* 42(1): 27-35.
- Burnier M. 2020. Angiotensin II type 1 receptor blockers. *Circulation Research* 126(6): 846-865.
- Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. 2023. Inflammatory and immune pathways in periodontal disease. *Periodontology* 91(1): 25-45.
- Christodoulides N, Floriano P, Miller C, Ebersole J, Mohanty S, Dharshan P, Griffin M, Lennart A, Ballard KL, King CP Jr, Langub MC, Kryscio RJ, Thomas MV, McDevitt JT. 2007. Lab-on-a-chip methods for point-of-care measurements of salivary biomarkers of periodontitis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1098: 411-428.
- Dutzan N, Abusleme L, Konkel JE. 2021. Th17 cells and IL17 in periodontal disease: New insights into a complex network. *Periodontology* 87(1): 80-102.
- Gabay C, Kushner I. 2023. Acute-phase proteins and the innate immune response. *New England Journal of Medicine* 388(5): 439-452.
- Gaffen SL, Moutsopoulos NM. 2020. Regulation of host-microbial interactions at oral mucosal barriers. *Current Opinion in Immunology* 66: 103-111.
- Graves DT, Corrêa JD, Silva TA. 2019. The oral microbiota is modified by systemic diseases. *Journal of Dental Research* 98(2): 148-156.

- Hajishengallis G. 2020. New developments in neutrophil biology and periodontitis. *Periodontology* 82(1): 78-92.
- Hajishengallis G, Chavakis T. 2021. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nature Reviews Immunology* 21(7): 426-440.
- Kawai T, Akira S. 2023. Innate immune recognition and osteoimmunology: Implications for periodontal disease. *Nature Reviews Immunology* 23(4): 258-272.
- Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. 2017. Periodontal diseases. *Nature Reviews Disease Primers* 3: 17038.
- Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. 2023. Periodontal diseases. *Nature Reviews Disease Primers* 9: 1-22.
- Larrayoz I, Pang T, Benicky J, Pavel J, Sánchez-Lemus E, Saavedra J. 2009. Candesartan reduces the innate immune response to lipopolysaccharide in human monocytes. *Journal of Hypertension* 27(12): 2365-2376.
- Matos MG, Israel A, Garrido MR. 2013. Bloqueo de los receptores AT₁ de angiotensina II y la cascada inflamatoria local en un modelo de periodontitis experimental. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica* 32(3): 45-52.
- Matos MG, Israel A, Garrido MR. 2015. Efecto del valsartán sobre la expresión local de quimiocinas y citocinas reguladoras en la enfermedad periodontal inducida por LPS. *Revista de la Facultad de Farmacia* 78(2): 14-22.
- Matos MG, Israel A, Garrido MR. 2019. Participación de las vías MAPK y NF-κB en la periodontitis experimental y su modulación por antagonistas de los receptores AT₁. *Avances en Biomedicina* 8(1): 29-38.
- Matos MG, Israel A, Garrido MR. 2020. Sinergia molecular entre el receptor TLR4 y el sistema renina-angiotensina tisular en el periodonto enfermo. *Journal of Dental Research and Oral Health* 4(2): 112-119.
- Nakamura T, Hasegawa-Nakamura K, Sakoda K, Matsuyama T, Noguchi K. 2011. Involvement of angiotensin II type 1 receptors in interleukin1β-induced interleukin6 production in human gingival fibroblasts. *Eur J Oral Sci* 119(5):345-351.
- Preshaw PM, Taylor JJ. 2011. Host-modulation agents in the treatment of periodontal disease. *Periodontology* 56(1): 114-131.
- Ramamurthy NS, Xu JW, Chapple CC, McNamara TF, Golub LM. 1985. Inhibition of alveolar bone resorption by tetracyclines in rats with experimental periodontitis. *Journal of Periodontal Research* 20(4): 386-393.
- Santos CF, Morandini AC, Dionísio TJ, Faria FA, Lima MC, Figueiredo CM, Colombini-Ishikiriama BL, Sipert CR, Garlet GP. 2019. Angiotensin II and bone resorption. *Journal of Dental Research* 98(6): 705-713.
- Shao J, Zhang Y, Fan W, Zhang H. 2020. Regulatory role of IL10 in periodontitis. *Journal of Immunology Research* 2020: 1-8.
- Thompson D, Pepys MB, Wood SP. 1999. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure* 7(2): 169-177.
- Zhou Y, Li X, Zhang J, Wang L, Chen Y, Liu H, Xu S. 2022. C-reactive protein expression in periodontal tissues and its role in periodontitis-associated systemic inflammation. *Journal of Periodontal Research* 57(6):1183-1194.



Evaluación de la actividad antimalárica de la cloroquina en combinación con extracto etanólico de *Curcuma longa* sp. en ratones infectados con *Plasmodium berghei*

Evaluation of the antimalarial activity of chloroquine in combination with aqueous extract of *Curcuma longa* sp. in mice infected with *Plasmodium berghei*

MARÍA E ACOSTA^{1*}, NEIRA GAMBOA DE DOMÍNGUEZ^{2*}, MARÍA A OSUNA^{3**}

Resumen

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda el uso de combinaciones de fármacos antimaláricos con compuestos de mecanismos terapéuticos complementarios, incluidos los derivados de plantas medicinales. En concordancia con estas directrices, se evaluó el potencial de la cloroquina (CQ) y de su combinación con el extracto etanólico de *Curcuma longa* (ECL) para potenciar la actividad antimalárica de la CQ. Se emplearon modelos de infección patente y no patente (Test de Peter) en ratones de la cepa INH infectados con *Plasmodium berghei*. Se administraron las combinaciones CQ 20 mg/kg + ECL 200 mg/kg y CQ 20 mg/kg + ECL 400 mg/kg. Durante 30 días se cuantificó la parasitemia, se registraron los días de sobrevivencia postinfección (DSP) y se monitoreó el peso corporal de los animales, comparándolos con controles infectados no tratados. Asimismo, se determinaron los niveles séricos de las enzimas ALT, AST y GGT con el fin de evaluar posibles efectos hepatotóxicos o hepatoprotectores. Los resultados demostraron que las combinaciones CQ20 + ECL200 y CQ20 + ECL400 resultaron significativamente más efectivas que la CQ20 sola para reducir la parasitemia y prolongar la sobrevivencia de los animales infectados. Estos hallazgos indican que el ECL posee actividad antimalárica intrínseca y actúa sinérgicamente con la CQ. El mantenimiento del peso corporal y de los valores séricos de ALT, AST y GGT dentro de rangos fisiológicos sugiere que el ECL no induce toxicidad aguda, ejerce un efecto hepatoprotector y no altera la ingesta alimentaria, el metabolismo ni la función intestinal. Además, sus propiedades antiinflamatorias podrían contribuir a mitigar el daño en los órganos blancos afectados por la infección malárica.

Palabras clave: *Plasmodium berghei*, cloroquina, extracto etanólico, *Curcuma longa* sp., actividad antimalárica

Abstract

The World Health Organization (WHO) recommends the use of combinations of antimalarial drugs with compounds that have complementary therapeutic mechanisms, including those derived from medicinal plants. In accordance with these guidelines, the potential of chloroquine (CQ) and its combination with the ethanolic extract of *Curcuma longa* (ECL) to enhance the antimalarial activity of CQ was evaluated. Patent and non-patent infection (Peter Test) models were used in INH-strain mice infected with *Plasmodium berghei*. The combinations CQ 20 mg/kg + ECL 200 mg/kg and CQ 20 mg/kg + ECL 400 mg/kg were administered. Parasitemia, post-infection survival (PIS), and body weight were monitored for 30 days and compared with untreated infected controls. Serum levels of the enzymes ALT, AST, and GGT were also determined to evaluate potential hepatotoxic or hepatoprotective effects. The combinations CQ20 + ECL200 and CQ20 + ECL400 were significantly more effective than CQ20 alone in reducing parasitemia and prolonging survival in infected animals. These findings indicate that ECL possesses intrinsic antimalarial activity and acts synergistically with CQ. The maintenance of body weight and serum ALT, AST, and GGT levels within physiological ranges suggests that ECL does not induce acute toxicity, exert a hepatoprotective effect, or alter food intake, metabolism, or intestinal function. Furthermore, its anti-inflammatory properties could help mitigate damage to target organs affected by malaria infection.

Keywords: *Plasmodium berghei*, chloroquine, aqueous etanolic, *Curcuma longa* sp., antimalarial activity

*Unidad de Bioquímica. Facultad de Farmacia. UCV. Caracas-Venezuela. Correspondencia: mariuacosta0103@gmail.com **Escuela José María Vargas. Facultad de Medicina. UCV. Caracas-Venezuela

Orcid: ¹[0000-0003-0721-0046](https://orcid.org/0000-0003-0721-0046)
²[0009-0007-7077-7658](https://orcid.org/0009-0007-7077-7658)
³[0000-0001-9662-4405](https://orcid.org/0000-0001-9662-4405)

DOI: [10.54305/RFFUCV.2026.89.1.6](https://doi.org/10.54305/RFFUCV.2026.89.1.6)
Disponible: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff

Recepción: 01/04/2026

Aprobación: 30/04/2026

Introducción

Los parásitos del género *Plasmodium* spp. producen una enfermedad infecciosa aguda y crónica de carácter endemo-epidémico, conocida como malaria. Existen más de 175 especies. Sin embargo, hasta el presente se ha reportado que sólo doce (12), infectan al hombre: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium knowlesi*, *Plasmodium cynomolgi*, *Plasmodium brasilianum* y *Plasmodium simium*, siendo el *Plasmodium falciparum* el causante de la forma más letal de la enfermedad (Oghenesuvwe y col., 2021; Gozalo y col., 2024; Jeyaprakasam y col., 2025).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó en su World Malaria Report 2024 que, para el año 2023, se estimaron 263 millones de casos de malaria y 597.000 muertes a nivel mundial, cifras que reflejan un incremento aproximado de 11 millones de casos respecto a 2022, con una mortalidad prácticamente estable. Cerca del 95% de las muertes ocurrieron en la Región de África de la OMS, donde persisten brechas críticas en el acceso a las medidas de prevención, diagnóstico y tratamiento. En la Región de las Américas, la OMS registró 568.000 casos de malaria y alrededor de 220 muertes, lo que mantiene una carga significativa en zonas amazónicas y en poblaciones rurales de difícil acceso. Se estima que 132 millones de personas continúan viviendo en áreas de riesgo de transmisión, lo que subraya la necesidad de fortalecer las intervenciones de vigilancia, control vectorial y acceso oportuno al tratamiento. En respuesta a este escenario, la OMS mantiene vigente la Estrategia Técnica

Mundial contra la Malaria 2016-2030, que orienta los esfuerzos globales hacia la reducción sostenida de la incidencia y la mortalidad. Entre sus directrices prioritarias se incluyen: el desarrollo y despliegue de vacunas antimaláricas más eficaces, la intensificación del control vectorial, la síntesis y evaluación de nuevos fármacos antimaláricos seguros y efectivos, el reposicionamiento de medicamentos con potencial antimalárico, la identificación de nuevos blancos terapéuticos, y el uso racional de combinaciones farmacológicas para potenciar la eficacia, garantizar sinergismo y retrasar la aparición de resistencia a los tratamientos convencionales.

En este sentido se han evaluado las combinaciones entre antimaláricos convencionales con antibióticos (Siribhadra y col., 2022), antihistamínicos (George y col., 2022), bloqueantes de los canales de calcio (Martiney, 1995) antipiréticos (Deharo y col., 2003; Acosta y Gamboa, 2017) y el uso de plantas medicinales con propiedades antioxidantes (Acosta y col., 2025); con la finalidad de revertir la resistencia a las aminoquinolinas, fundamentalmente, o potenciar el efecto antimalárico empleado en la combinación. Además de ser más accesibles y de menor costo.

La *Cúrcuma longa* sp. pertenece a la familia Zingiberaceae, del género *Cúrcuma*, que comprende aproximadamente 130 especies, distribuidas ampliamente en zonas tropicales y subtropicales, incluyendo países asiáticos como China, Tailandia, Indonesia y Japón, entre otros. Esta especie se cultiva en climas cálidos. Morfológicamente, la cúrcuma es una hierba perenne que alcanza una altura

aproximada de 1 a 1,5 m. Sus hojas son generalmente oblongas a elípticas, de 30 a 50 cm de largo y de 15 a 18 cm de ancho, de color verde oscuro en el haz y verde pálido en el envés. Las flores presentan pétalos de color amarillo pálido con una cubierta violácea, complementados por brácteas verdes de color púrpura. Los rizomas (tallos subterráneos) están bien desarrollados y agrupados, con numerosas ramas, ovalados o cilíndricos, de color naranja o amarillo, con aroma balsámico y sabor amargo (Tian y col., 2025) (Figura 1).

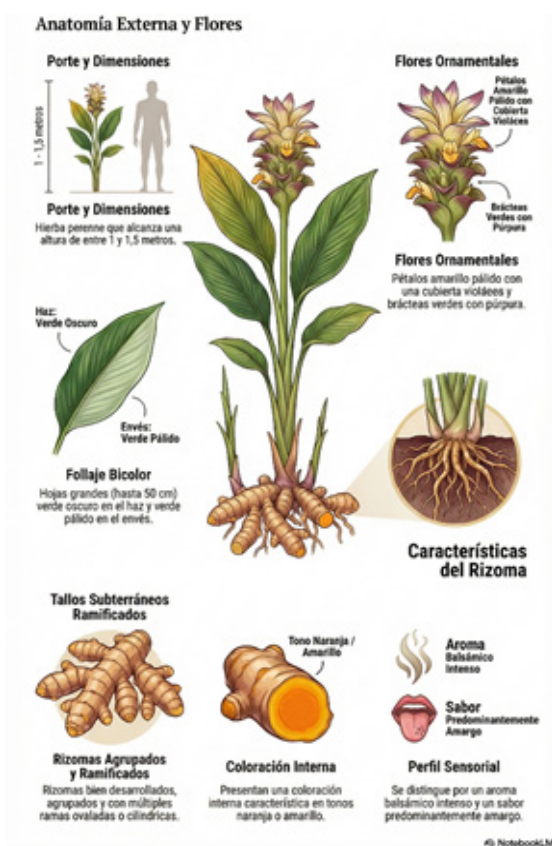


Figura 1. *Curcuma longa* sp. Creado en Google Notebook con descripciones detalladas del autor

La *Curcuma longa* sp. contiene curcumina, principal metabolito con una

composición de 77% bisdemetoxicurcumina, 3% bisdemetoxicurcumina y 17% demetoxicurcumina, además de otros componentes activos, aceites esenciales, fenoles, taninos, terpenos y alcaloides. Estudios *in vivo* e *in vitro* han señalado que los extractos alcohólicos de *Curcuma longa* sp. presentan actividad antimalárica al disminuir en más del 80% la densidad parasitaria frente a la cepa de *Plasmodium berghei* en ratones (Fahira y col., 2023; Arroyo-Acevedo y col., 2016).

Además de su efecto antimalárico, la cúrcuma actúa como antiinflamatorio, antioxidante, antidiabético, neuroprotector, antimicrobiano y antitumoral, demostrando su uso contra bacterias, hongos, virus y parásitos; inhibe la resistencia a fármacos, y los procesos de transcripción y replicación del material genético, actúa sobre la síntesis del ergosterol en la membrana celular causando alteraciones morfológicas y lisis celular, impiden la formación de trofozoitos en el ciclo de vida del *Plasmodium* y aumenta las especies reactivas de oxígeno y por ende, el estrés oxidativo causando la muerte de los microorganismos. La curcumina activa la c-Jun N-terminal quinasa (JNK) y la quinasa p38, mientras que inhibe la quinasa regulada por ERK (ERK) y el factor nuclear kappa β (NF- $\kappa\beta$), lo que causa una disminución de la masa tumoral (Tian y col., 2025).

Por ello, el objetivo del presente trabajo es evaluar la actividad antimalárica de la combinación del extracto etanólico de *Curcuma longa* sp. (ECL) con el fármaco antimalárico cloroquina (CQ). La selección de ECL se basó en sus numerosos efectos farmacológicos.

Materiales y Métodos

ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

Se utilizaron ratones macho de la cepa INH, con pesos comprendidos entre 18 y 20 g, provenientes del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel (MPPS, Caracas). Los animales fueron mantenidos en cajas de plexiglás, con 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad, y se les proporcionó agua y alimento (Ratarina®) *ad libitum*. La investigación cumplió con las normas de bioética contenidas en la Guía "Principles of Laboratory Animal Care" (Principios de cuidados de animales de laboratorio) (Anónimo, 1985).

Se utilizó *Plasmodium berghei* (cepa ANKA) sensible a CQ, la cual se mantuvo mediante pasajes sucesivos de ratones infectados a ratones sanos.

La dosis de Cloroquina (CQ) SIGMA-Aldrich Chemical Co. Lote 109H1097. La dosis de CQ fue seleccionada con base en un estudio *in vivo* en ratones (Acosta y col., 2022), en el que la CQ mostró efectos antimaláricos a una dosis de 20 mg/kg de peso por vía i.p.

Las muestras de rizomas de *Curcuma longa* sp. fueron obtenidas en la población de Carrizal, estado Miranda.

Procedimiento para la preparación del extracto el extracto etanólico liofilizado de *Curcuma longa* sp.

Los rizomas seleccionados (500 g), se lavaron, y sin la corteza externa, se cortaron en trozos pequeños y se maceraron en 820 mL de etanol a 96 °C durante 48 horas. Posteriormente, la solución fue filtrada a través de papel de filtro Whatman

No.1 y sometida a liofilización para obtener un polvo amarillo intenso (325 g). Este extracto fue denominado extracto etanólico de *Curcuma longa* sp. (ECL). Se prepararon concentraciones de 200 y 400 mg/kg disueltos en una solución agua/etanol (3:1) y se inyectaron en ratones para determinar el efecto antimalárico de *Curcuma longa* sp. (Bahir y col., 2012). Se seleccionaron las dosis de 200 y 400 mg/kg porque coinciden con estudios *in vivo* en ratones a dichas dosis (Olanlokun y col., 2021). Para el estudio se utilizaron las siguientes dosis, expresadas en mg/kg de peso, CQ 20 (mg/kg) y ECL (200 y 400 mg/kg). Ambos compuestos se administraron a los animales por vía i.p. de forma separada.

INFECCIÓN DE RATONES

Los ratones fueron infectados por vía i.p. con 1×10^6 eritrocitos parasitados, diluidos en solución fisiológica (NaCl 0,9%). El curso de la parasitemia se monitoreó mediante el conteo de la sangre periférica de animales infectados, la cual se coloreó con Giemsa y se observó al microscopio de luz.

PREPARACIÓN DE EXTENDIDOS DE SANGRE PERIFÉRICA Y DETERMINACIÓN DE PARASITEMIA

Una gota de sangre extraída de una incisión transversal en el extremo de la cola del ratón infectado se colocó sobre una lámina portaobjetos. Con la ayuda de otra lámina, se realizó el extendido fino y uniforme de la sangre a lo largo de la misma, mediante desplazamiento, con una inclinación de 45°. El extendido seco, fue fijado con metanol y calor, se coloreó con Giemsa (1:1) (Alger, 1999) mediante la

técnica de inversión durante 20 minutos; se lavó con agua destilada para retirar el exceso de colorante y se dejó secar. Las láminas se observaron al microscopio de luz con un objetivo de 100X en aceite de inmersión. Se contaron al menos 5 campos (aproximadamente 500 glóbulos rojos), se determinó la parasitemia y se expresó en porcentaje (eritrocitos infectados por cada 100 eritrocitos).

de sangre extraída de la cola del animal. Adicionalmente, se llevó un registro de los días posinfección (DSP).

3. Grupos infectados con tratamiento:

Los subgrupos incluidos y los tratamientos administrados a los ratones infectados fueron los siguientes:

ACTIVIDAD ANTIMALÁRICA

Tratamiento de animales con infección no patente. Prueba de Peter

Este ensayo se realizó mediante el método descrito por Peter y col. (1975). La Prueba de Peter (o *Peter's 4-day suppressive test*) es un modelo *in vivo* clásico para evaluar la actividad antimalárica de compuestos en roedores infectados con *Plasmodium berghei*. Se emplea específicamente para medir el efecto supresor del crecimiento parasitario durante la infección patente temprana.

En el diseño experimental se incluyeron los siguientes grupos:

1. Grupo control sano: animales sanos que recibieron 0,1 mL de solución fisiológica (NaCl 0,9%) por vía i.p., durante 5 días.
2. Grupos de control infectados: animales infectados con *Plasmodium berghei* según el protocolo, que recibieron 0,1 mL de solución fisiológica (NaCl 0,9%) por vía i.p. El día 5 posinfección se determinó la densidad parasitaria mediante el examen microscópico de extendidos

No.	Tratamientos	TRATAMIENTO (i.p. / día)
1	CQ20	CQ 20 mg/kg
2	ECL 200	ECL 200 mg/kg
3	ECL 400	EAN 400 mg/kg
4	CQ20 + ECL 200	CQ 20 mg/kg + ECL 200mg/kg
5	CQ 20 + ECL 400	CQ 20 mg/kg + ECL 400mg/kg

Cada ratón fue tratado con 0,1 mL del tratamiento indicado.

Ratones macho, de la cepa INH de peso comprendido entre 18 y 20 g se infectaron mediante inoculación por vía i.p. con una densidad parasitaria de 1×10^6 y, dos horas después de la infección, se inició el tratamiento de los ratones de cada subgrupo, una vez al día, durante 5 días. Cada ratón fue tratado con 0,1 mL del tratamiento indicado. El día 5 de posinfección y postratamiento, se determinó la densidad parasitaria mediante el examen microscópico de extendidos de sangre extraída de la cola del animal. Adicionalmente, se llevó un registro de los días posinfección (DSPI).

Tratamiento de animales con infección patente

En el diseño experimental se incluyeron los siguientes grupos:

1. Grupo control sano: animales sanos que recibieron 0,1 mL de solución fisiológica (NaCl 0,9%) por vía i.p.
2. Grupos control infectados: Animales infectados con *Plasmodium berghei* de acuerdo con el protocolo, que recibieron 0,1 mL de solución fisiológica (NaCl 0,9%) por vía i.p. El día 4 posinfección se determinó la densidad parasitaria mediante el examen microscópico de extendidos de sangre extraída de la cola del animal. Adicionalmente, se llevó un registro de los días posinfección (DSP).
3. Grupos infectados con tratamiento:

Los subgrupos incluidos y los tratamientos administrados a los ratones infectados fueron los siguientes:

No.	Tratamientos	TRATAMIENTO (i.p. / día)
1	CQ20	CQ 20 mg/kg
2	ECL 200	ECL 200 mg/kg
3	ECL 400	EAN 400 mg/kg
4	CQ20 + ECL 200	CQ 20 mg/kg + ECL 200mg/kg
5	CQ 20 + ECL 400	CQ 20 mg/kg + ECL 400mg/kg

Cada ratón fue tratado con 0,1 mL del tratamiento indicado. Ratones macho, de la cepa INH de peso comprendido entre 18–

20 g se infectaron mediante inoculación por vía i.p. con una densidad parasitaria de 1×10^6 y, al 4^{to} día postinfección, se inició el tratamiento de los ratones de cada subgrupo, una vez al día, durante 10 días. Cada ratón fue tratado con 0,1 mL del tratamiento indicado. El día 10 de posinfección y posttratamiento, se determinó la densidad parasitaria mediante el examen microscópico de extensos de sangre extraída de la cola del animal. Adicionalmente, se llevó un registro de la mortalidad durante los días posinfección (DSPI). Se realizaron exámenes post mortem para detectar cualquier cambio observable en el aspecto del hígado y del bazo, tanto en los ratones control como en los infectados. Se extrajeron el bazo y el hígado de cada animal, se retiró el exceso de sangre adherida, se lavó con solución salina (NaCl 0,9%) y se secó el órgano con papel absorbente para eliminar el exceso de humedad antes de pesar (Basir y col., 2012).

Los órganos fueron pesados en una balanza analítica y registrados en una tabla de datos, en comparación con los órganos blancos de un control sano. En estudios de malaria con *Plasmodium berghei*, este índice es relevante porque la infección suele causar esplenomegalia y hepatomegalia debido a la respuesta inmune y a la acumulación de eritrocitos infectados (Ghosh y Stumhofer, 2021).

La eficacia de los tratamientos ensayados fue evaluada calculando el porcentaje de reducción de la parasitemia de acuerdo a la relación (Cui y col., 2015):

$$\% \text{ Reducción} = \frac{C - I}{C} \times 100$$

C = % Parasitemia del control infectado
(Control negativo)

T= % Parasitemia del grupo tratado

Tratamiento y sacrificio de los animales

Los animales fueron tratados por vía i.p. una vez al día durante 5 días consecutivos. En el día 5° de tratamiento, se tomaron al azar 5 ratones de cada uno de los grupos experimentales establecidos. Una vez anestesiados con éter, se procedió a obtener muestras de sangre del plexo axilar para su separación en suero sanguíneo.

Determinación de marcadores de hepatotoxicidad en suero

La determinación en suero de la actividad de algunas isoenzimas específicas del hígado (enzimas marcadoras) se utiliza como medida de la hepatotoxicidad. Entre estas enzimas se encuentran: la aspartato aminotransferasa (AST), la alanina aminotransferasa (ALT), la lactato deshidrogenasa (LDH) y la gamma-glutamil transpeptidasa (GGT). Esta última es un marcador de citotoxicidad.

Determinación de la alanina aminotransferasa (ALT/SGPT)

La actividad de la enzima alanina aminotransferasa (ALT) se determinó mediante el método cinético UV descrito por Wroblewski y LaDue (1956), utilizando un kit comercial de STANBIO Laboratory. La ALT cataliza la transaminación reversible del grupo amino de la L-alanina hacia el α -cetoglutarato, generando piruvato

y L-glutamato. El piruvato formado es reducido posteriormente a lactato por la lactato deshidrogenasa (LDH), una reacción acoplada que consume NADH. La disminución de la absorbancia del NADH a 340 nm es proporcional a la actividad de ALT en la muestra.

Para la determinación, se incubó 1,0 mL de mezcla de reacción compuesta por 67 mM Tris-HCl (pH 7,5), 200 mM L-alanina, 0,5 U de LDH, 10 mM α -cetoglutarato y 0,15 mM NADH (sal disódica) durante 3 minutos a 37 °C. Posteriormente, se añadió 0,1 mL de suero (muestra problema). El cambio de absorbancia a 340 nm se registró a intervalos de 1 minuto durante 3 minutos utilizando un espectrofotómetro STAT FAX. La actividad enzimática se calculó a partir de la pendiente de disminución de la absorbancia por minuto.

Determinación de aspartato aminotransferasa (AST/SGOT)

La actividad de la enzima aspartato aminotransferasa (AST) se determinó mediante el método cinético UV descrito por Wroblewski y LaDue (1956), utilizando un kit comercial de STANBIO Laboratory. La AST cataliza la transaminación reversible del grupo amino de la L-aspartato hacia el α -cetoglutarato, produciendo oxalacetato y L-glutamato. El oxalacetato generado es reducido posteriormente a malato por la malato deshidrogenasa (MDH), una reacción acoplada que consume NADH. La disminución de la absorbancia del NADH a 340 nm es proporcional a la actividad de AST en la muestra.

Para la determinación, se incubó 1,0 mL de mezcla de reacción compuesta por 67 mM Tris-HCl (pH 7,5), 200 mM L-aspartato,

0,5 U de MDH, 10 mM α -cetoglutarato y 0,15 mM NADH (sal disódica) durante 3 minutos a 37 °C. Posteriormente, se añadió 0,1 mL de suero. El cambio de absorbancia a 340 nm se registró a intervalos de 1 minuto durante 3 minutos utilizando un espectrofotómetro STAT FAX. La actividad enzimática se calculó a partir de la pendiente de disminución de la absorbancia por minuto.

Determinación de γ -glutamyl transferasa (GGT)

La actividad de la γ -glutamyl transferasa (GGT) se determinó mediante el método descrito por Tietz (1976), adaptado para microplacas. Este método se basa en la capacidad de la GGT presente en la muestra para catalizar la transferencia del grupo γ -glutamyl desde el sustrato L- γ -glutamyl-3-carboxi-4-nitroanilida hacia el aceptor glicilglicina, generándose p-nitroanilina, un producto coloreado cuya formación es proporcional a la actividad enzimática. La concentración de p-nitroanilina se cuantificó espectrofotométricamente a 405 nm.

Para la determinación, se utilizaron los reactivos del kit comercial de STANBIO Laboratory. Se incubaron 200 μ L de la mezcla de reacción, compuesta por 0,032 mM de L- γ -glutamyl-3-carboxi-4-nitroanilida, 4 mM de Tris-HCl (pH 8,5) y 4 mM de glicilglicina, durante 3 minutos a 37 °C. Posteriormente, se añadieron 20 μ L de suero. El cambio de absorbancia a 405 nm se registró cada 1 minuto durante 3 minutos utilizando un lector de microplacas. La actividad enzimática se calculó a partir de la pendiente de incremento de la absorbancia por minuto.

Análisis Estadístico

Los resultados se expresaron como media $\pm$ error estándar de la media (E.E.M.). Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba t de Student para muestras independientes, seguida de un análisis de varianza (ANOVA) de una vía cuando correspondía. Se consideró un nivel de significación del 95 % ($p \leq 0,05$). El procesamiento estadístico y la elaboración de las gráficas se realizaron con el programa GraphPad Prism, versión 9.

Resultados

ACTIVIDAD ANTIMALÁRICA

Para la determinación de la actividad antimalárica de las combinaciones de CQ con ECL a diferentes concentraciones/dosis, respecto a sus controles, se realizaron los siguientes ensayos: actividad antimalárica *in vivo*, mediante la Prueba de Peter (modelo de infección no patente) y un modelo de infección patente. En estas pruebas se sometieron a estudio los compuestos individuales y sus combinaciones: CQ20, ECL200, ECL400, CQ20+ECL200 y CQ20+ECL400.

Curva del curso temporal de la infección de ratones INH con *Plasmodium berghei*

Se realizó una curva de parasitemia para observar el curso temporal de la infección experimental por *Plasmodium berghei* y el comportamiento de la cepa de ratones INH empleados, según las condiciones de laboratorio, con la finalidad de obtener valores de referencia para los experimentos subsiguientes.

En la Figura 2 se muestra la evolución de la parasitemia diaria de los animales administrados por vía i.p. con 10^6 eritrocitos infectados. La primera fase de la curva, correspondiente a la fase de crecimiento aritmético, tuvo una duración de 4 días. Entre los días 7 y 12 se observa un crecimiento exponencial de la parasitemia, hasta un valor máximo de $96,05\% \pm 0,54$, tras lo cual se produce la muerte de los ratones a partir del día $8 \pm 0,22$.

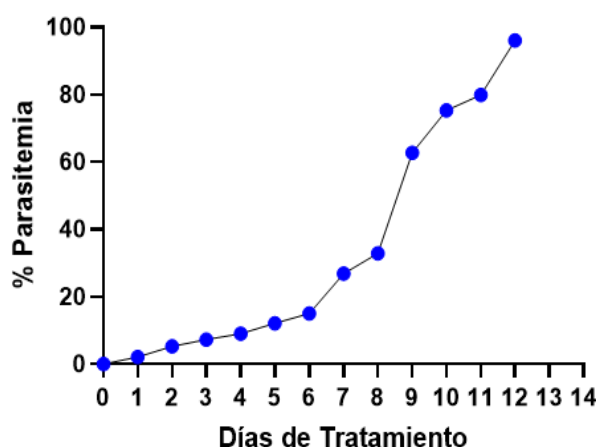


Figura 2. Curso temporal de la infección de ratones INH por *Plasmodium berghei*. Los ratones ($n=5$) se inocularon por vía i.p. con 10^6 eritrocitos infectados. Los puntos representan la media $\pm$ E.E.M. La parasitemia máxima fue de $96,05\% \pm 0,23\%$

Evaluación del efecto antimalárico en modelo de infección patente (Prueba de Peter)

En la Tabla I se muestran las modificaciones del porcentaje de parasitemia al 5° día posinfección y de sobrevivencia de los ratones de los grupos de tratamiento, respecto al grupo control (Tabla I, Figura 3).

El tratamiento con CQ, ECL y sus combinaciones redujo significativamente la parasitemia y aumentó la sobrevivencia

Tabla I.

Efecto del tratamiento con CQ, ECL y sus combinaciones sobre los días de sobrevivencia posinfección (DSPI) y la parasitemia (%) en ratones infectados con *Plasmodium berghei*

Grupo	DSPI $\pm$ EEM	% Parasitemia $\pm$ EEM
Control Infectado	7,6 $\pm$ 0,12	94,58 $\pm$ 0,86
CQ20	27,90 $\pm$ 0,22**	0,95 $\pm$ 0,01**
ECL 200	14,50 $\pm$ 0,13**	30,15 $\pm$ 0,14**
ECL 400	19,60 $\pm$ 0,19**	28,32 $\pm$ 0,10**
CQ20 + ECL 200	28,90 $\pm$ 0,40**	0,22 $\pm$ 0,03**
CQ 20 + ECL 400	29,89 $\pm$ 0,15**	0,12 $\pm$ 0,01**

Los resultados se expresan como media $\pm$ E.E.M. CQ 20: cloroquina 20 mg/kg. ECL200: extracto etanólico 200 mg/kg; ECL 400: extracto etanólico 400 mg/kg. ** $p < 0,05$ con respecto al grupo control infectado

de los ratones infectados con *Plasmodium berghei*, de al menos 14 a 30 días posinfección y postratamiento. El hecho de que ECL tuvo, por sí mismo, un efecto significativo sobre DSPI y el % de parasitemia sugiere que es un potencial antimalárico.

La eficacia de los tratamientos, en función del porcentaje de reducción de la parasitemia se muestra en la Tabla II.

Los resultados de eficacia mostraron que CQ20 y ECL a las 2 dosis evaluadas reducen en un 98,99 % y en 68,12 % y 70,05 %, respectivamente. Las combinaciones de CQ20+ECL200 (99,87%) y CQ20+ECL400 (99,76%) superaron la actividad de los tratamientos

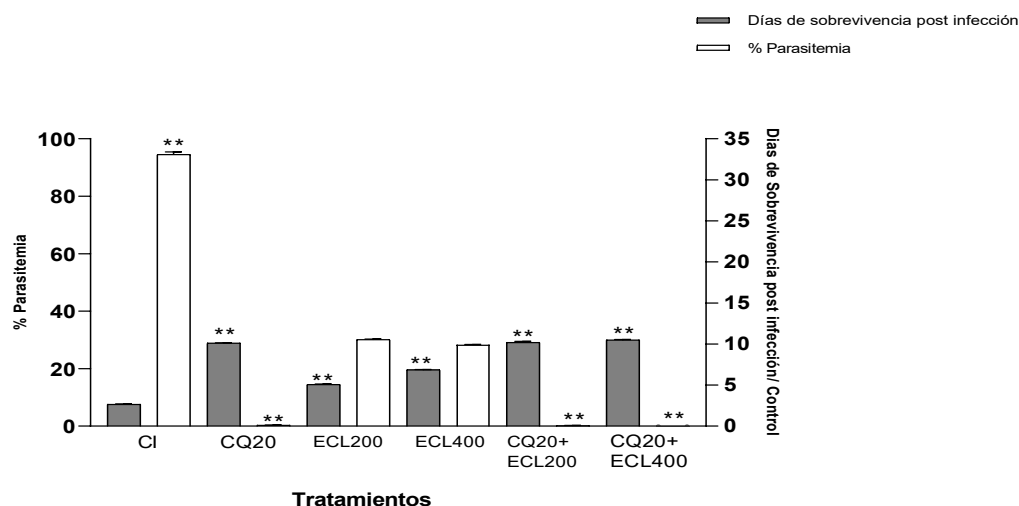


Figura 3. Efecto del tratamiento con CQ, ECL y sus combinaciones sobre los días de sobrevivencia posinfección (DSPI) y la parasitemia (%) en ratones infectados con *Plasmodium berghei*. Las barras representan la media $\pm$ E.E.M. CQ 20: cloroquina 20 mg/kg; ECL200: extracto etanólico 200 mg/kg; ECL 400: extracto etanólico 400 mg/kg. ** $p < 0,05$ con respecto al grupo control infectado

Tabla II.

Porcentaje de reducción (Eficacia) de los tratamientos ensayados, solos o en combinación

Tratamientos	% Reducción
CQ20	98,99
ECL200	68,12
ECL400	70,05
CQ20 +ECL200	99,76
CQ20 +ECL400	99,87

CQ 20: Cloroquina 20 mg/kg, ECL200: extracto etanólico 200 mg/kg; ECL400: extracto etanólico 400 mg/kg

individuales. Dada la diferencia marginal entre los resultados de las combinaciones (0,11%), la dosis de 200 mg/kg se perfila como la opción más viable para optimizar el índice terapéutico y minimizar el riesgo de toxicidad.

Evaluación del efecto antimalárico en modelo de infección patente

En esta fase, se evaluó la capacidad de CQ20, ECL200 y ECL400, así como de las combinaciones CQ20+ECL200 y CQ20+ECL400, para controlar una infección establecida por *Plasmodium berghei*, al reducir los niveles de parasitemia en comparación con el grupo control infectado sin tratamiento. Los tratamientos se iniciaron cuando la parasitemia de los animales alcanzaba valores de aproximadamente el 16%.

Como puede observarse en la Figura 4, el tratamiento de ratones con parasitemia cercana al 16% con las combinaciones CQ20+ECL200 y CQ20+ECL400 redujo significativamente la parasitemia en todos los casos, en comparación con los controles infectados y no tratados.

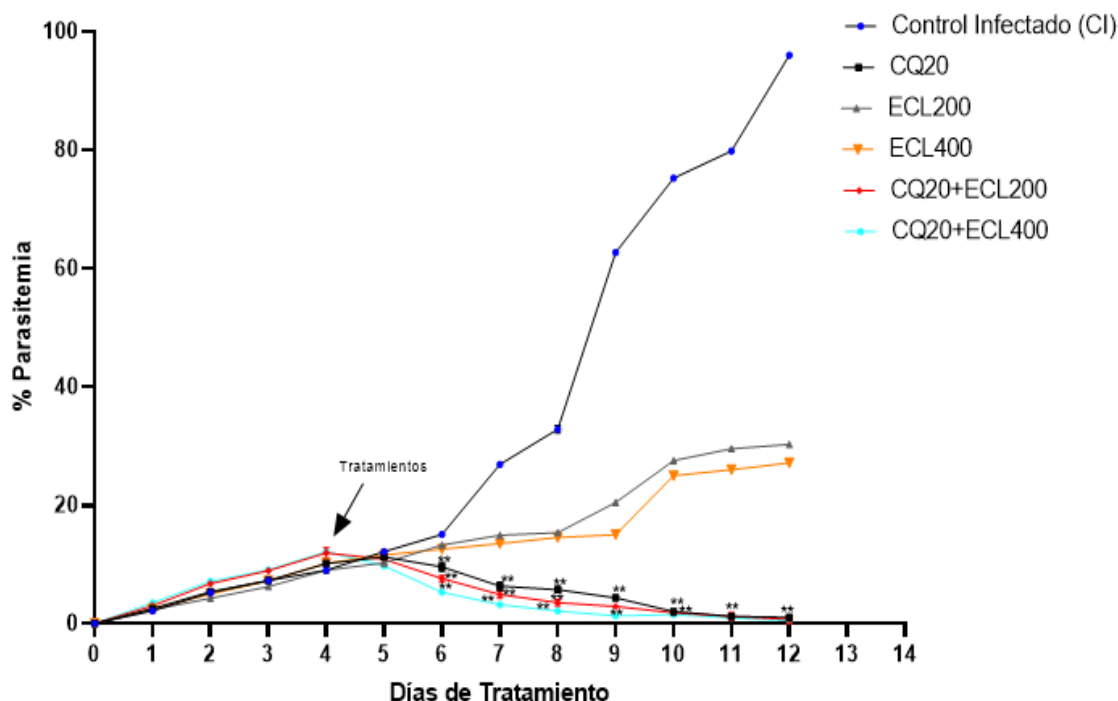


Figura 4. Efectos de los tratamientos CQ y ECL y de las combinaciones CQ20+ECL200 y CQ20+ECL400 sobre la parasitemia en ratones infectados con *Plasmodium berghei*. Los compuestos se administraron diariamente por vía i.p. a partir del cuarto día posinfección durante 10 días. CQ20 mg/kg (CQ20); cloroquina 20 mg/kg; ECL200, extracto etanólico 200 (200 mg/kg); ECL400, extracto etanólico 400 (400 mg/kg); cloroquina 20 mg/kg + ECL200 (CQ20 + ECL200); cloroquina 20 mg/kg + ECL400 (CQ20 + ECL400). ** $p < 0,05$ con respecto al grupo control infectado

Determinación de ALT, AST y GGT

Se evaluaron los niveles de las enzimas marcadoras de daño hepático (ALT, AST y GGT) en el suero de animales infectados con *Plasmodium berghei*, tratados con CQ, ECL y sus combinaciones. Estos indicadores permiten determinar si los tratamientos incluidos en el diseño tienen efectos hepatotóxicos y/o hepatoprotectores.

Los resultados obtenidos muestran que la infección malarica produce un aumento significativo de los niveles de ALT, AST y GGT sérico, por lo que se evidencia la alteración del tejido hepático durante la infección. El tratamiento de los animales infectados durante 5 días produce una disminución estadísticamente

significativa de los niveles de ALT, AST y GGT en comparación con el grupo control infectado, con tendencia a la normalización (Tabla III y Figura 5).

Determinación de la Masa Corporal (MC) e Índice Organosomático (IOS) de ratones infectados con *Plasmodium berghei* tratados con CQ y ECL y sus combinaciones.

Como se observa en la Figura 6, en el grupo control sano, los valores promedio de la masa corporal de los ratones aumentaron de forma significativa ($p < 0,05$) y de manera progresiva hasta el final del experimento. En los ratones infectados con *Plasmodium berghei*, la masa corporal disminuyó significativamente en

Tabla III.

Niveles de ALT, AST y GGT en suero de ratones infectados con *Plasmodium berghei* tratados con los compuestos CQ, ECL y sus combinaciones

Grupo	ALT $\pm$ EEM	AST $\pm$ EEM	GGT $\pm$ EEM
Control Sano	100,25 $\pm$ 0,23	42,13 $\pm$ 0,11	77,62 $\pm$ 0,15
Control Infectado	187,16 $\pm$ 0,13**	79,42 $\pm$ 0,39**	131,33 $\pm$ 1,20**
CQ20	104,50 $\pm$ 0,13	39,75 $\pm$ 0,31	98,70 $\pm$ 0,25**
ECL 200	117,21 $\pm$ 0,10	44,16 $\pm$ 0,55	84,56 $\pm$ 0,67**
ECL 400	153 $\pm$ 0,22**	42,40 $\pm$ 0,13	116,48 $\pm$ 0,58**
CQ20 + ECL 200	134 $\pm$ 0,25**	40,30 $\pm$ 0,18	89,43 $\pm$ 0,10**
CQ 20 + ECL 400	103,50 $\pm$ 0,43	40,10 $\pm$ 0,23	87,83 $\pm$ 0,25**

Los resultados expresan la media $\pm$ E.E.M, **p<0,05 con relación al control sano. CQ20: Cloroquina 20 mg/kg, ECL200: Extracto etanólico 200 mg/kg, ECL400: Extracto etanólico 400 mg/kg; CQ20+ECL200: cloroquina 20 mg/kg+extracto etanólico 200 mg/kg; CQ20+ECL400: Cloroquina 20+extracto etanólico 400 mg/kg

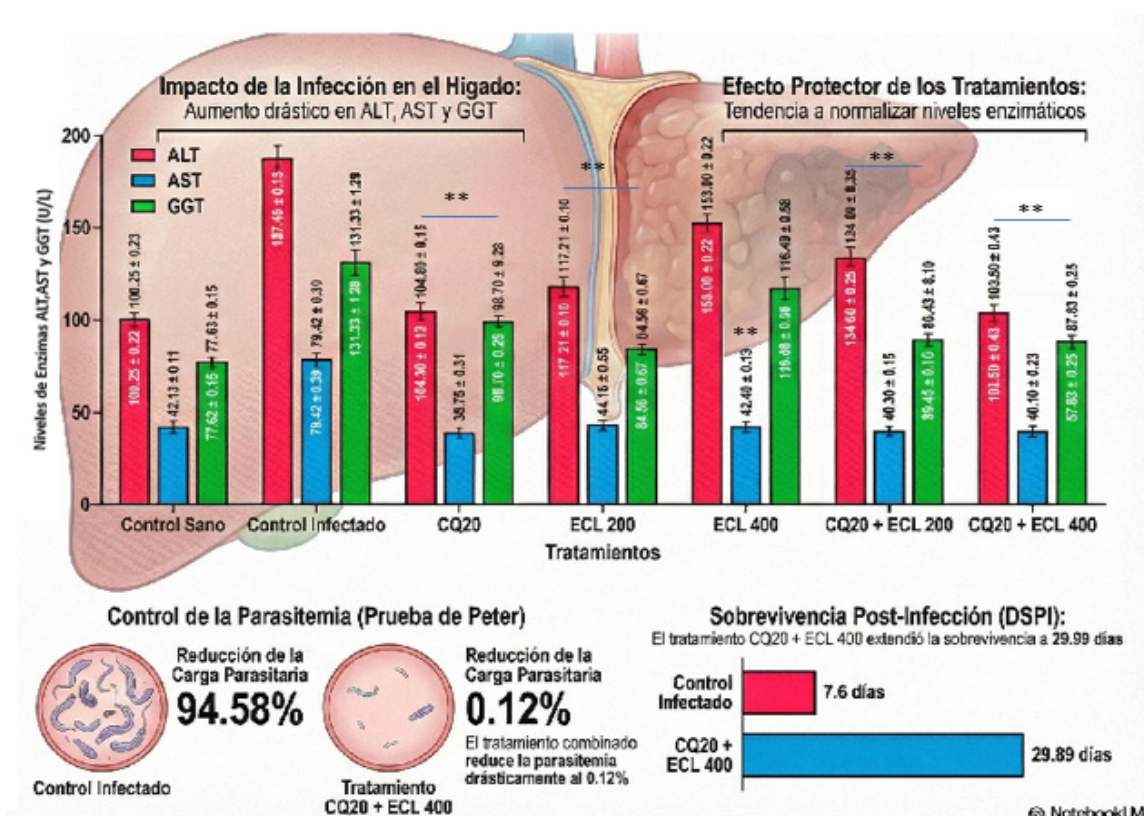


Figura 5. Niveles de ALT, AST y GGT en suero de ratones infectados con *Plasmodium berghei* tratados con los compuestos CQ, ECL y las combinaciones CQ20+ECL200 y CQ20+ECL400. CQ20: cloroquina 20 mg/kg; ECL200: extracto etanólico 200 mg/kg; ECL400: extracto etanólico 400 mg/kg; CQ20+ECL200: cloroquina 20 mg/kg + extracto etanólico 200 mg/kg; CQ20+ECL400: cloroquina 20 mg/kg + extracto etanólico 400 mg/kg. **p<0,05 con respecto al grupo control infectado. Creado en Google Notebook con descripciones detalladas del autor

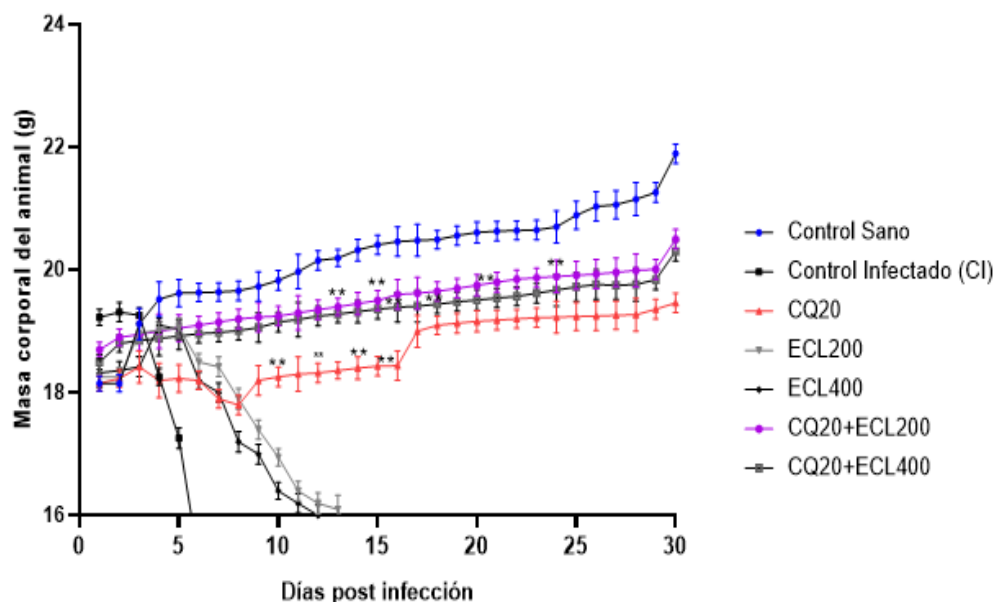


Figura 6. Masa corporal (MC) de ratones infectados con *Plasmodium berghei* tratados con los compuestos CQ y ECL, así como con las combinaciones CQ20+ECL200 y CQ20+ECL400. CQ20: cloroquina 20 mg/kg; ECL200: extracto etanólico 200 mg/kg; ECL400: extracto etanólico 400 mg/kg; CQ20+ECL: cloroquina 20 mg/kg + extracto etanólico 200 mg/kg; CQ20+ECL400: cloroquina 20 mg/kg + extracto etanólico 400 mg/kg. **p < 0,05 con respecto al grupo control infectado

comparación con el grupo control sano; esta reducción fue progresiva hasta el día 6, cuando los ratones murieron. La masa corporal de los animales tratados con CQ20 o con combinaciones fue significativamente menor que la de los animales controles sanos.

Determinación de la masa de órganos blancos en ratones infectados con *Plasmodium berghei* tratados con CQ, ECL y sus combinaciones

La masa de todos los órganos blanco (hígado, bazo y cerebro) aumentó gradualmente durante la infección malárica en comparación con los controles sanos. Este aumento en órganos como el hígado (hepatomegalia) y el bazo (esplenomegalia) es un indicador directo de la severidad de la infección y la

respuesta inflamatoria (Tabla IV). Las combinaciones CQ20 + ECL logran revertir casi por completo la organomegalia. Como se puede apreciar, la infección malárica duplica la masa del hígado (1543,20 mg) con respecto al control sano, y los tratamientos combinados mostraron una tendencia a normalizar los valores.

Discusión

Los resultados obtenidos indican que los compuestos CQ20, ECL200 y ECL400, administrados de forma individual o en combinación (CQ20+ECL200 y CQ20+ECL400), exhiben una marcada actividad antimalárica en el modelo murino de infección patente por *Plasmodium berghei*. Esta actividad se evidencia por una reducción significativa

Tabla IV.

Masa de órganos blancos (hígado, bazo y cerebro) de ratones infectados con *Plasmodium berghei* tratados con los CQ, ECL y sus combinaciones

Tratamientos	Hígado (mg)	Bazo (mg)	Cerebro (mg)
Control Sano	789,5 ± 2,22	67,40 ± 1,26	243,50 ± 0,95
Control Infectado	1543,20 ± 1,35**	206,40 ± 1,30**	386,40 ± 2,30**
CQ20	1240,30 ± 3,20**	150,47 ± 1,30**	302,40 ± 3,20**
ECL 200	1430,20 ± 1,28**	194,34 ± 0,30**	302,12 ± 1,52**
ECL 400	1380,40 ± 3,20**	178,40 ± 0,40**	344,70 ± 2,50**
CQ20 + ECL 200	949,20 ± 1,50**	98,40 ± 2,01**	270,78 ± 1,30
CQ 20 + ECL 400	832,15 ± 1,20**	89,77 ± 1,30**	250,14 ± 2,30

Los resultados se expresan como media ± E.E.M. **p<0,05 en relación con el control sano. CQ20: Cloroquina 20 mg/kg, ECL200: Extracto etanólico 200 mg/kg, ECL400: Extracto etanólico 400 mg/kg; CQ20+ECL200: cloroquina 20 mg/kg+extracto etanólico 200 mg/kg; CQ20+ECL400: Cloroquina 20+extracto etanólico 400 mg/kg

de la parasitemia, la consecución de la cura parasitológica a los 30 días de seguimiento y un incremento en los días de sobrevivencia posinfección. Estos hallazgos confirman que tanto la cloroquina (CQ) como el extracto evaluado (ECL) poseen un potencial terapéutico relevante en este modelo experimental.

En particular, la combinación CQ20+ECL200 alcanzó una eficacia del 99,76%, muy similar a la observada con CQ20+ECL400 (99,87%). La proximidad de estos valores sugiere que el incremento de la dosis de ECL de 200 a 400 mg/kg no se traduce en una ganancia terapéutica clínicamente relevante, pese a producir el valor numérico de eficacia más alto. Desde una perspectiva farmacológica, esta relación apoya la existencia de un posible efecto sinérgico entre la CQ y el ECL, dado que las combinaciones alcanzan niveles de supresión parasitaria y de cura parasitológica superiores a los esperados

de la suma de sus efectos individuales.

La ausencia de diferencias sustanciales entre las combinaciones CQ20+ECL200 y CQ20+ECL400 adquiere especial importancia en términos de seguridad y optimización del índice terapéutico. El uso de dosis más elevadas de extracto vegetal podría asociarse con un mayor riesgo de toxicidad aguda o subaguda, así como con efectos adversos a largo plazo, sin aportar un beneficio adicional significativo en la eficacia antimalárica. En consecuencia, la combinación CQ20+ECL200 se perfila como el esquema de tratamiento de elección, al ofrecer una eficacia prácticamente máxima con la menor dosis posible de ECL, lo que optimiza la relación beneficio/riesgo y resulta coherente con los principios de racionalidad terapéutica.

Los resultados observados en la infección malárica, en comparación con el grupo control sano, son congruentes con lo

reportado por Basir y col. (2012), quienes describen que determinados extractos vegetales con actividad antioxidante e inmunomoduladora pueden reducir la parasitemia y mejorar la supervivencia en modelos murinos de malaria. Esta concordancia refuerza la validez del modelo experimental empleado y sugiere que el ECL podría compartir mecanismos de acción relacionados con la modulación de la respuesta inflamatoria, la protección frente al daño oxidativo inducido por el parásito y/o la interferencia con etapas críticas del ciclo eritrocítico de *Plasmodium*.

En relación con el uso de la cúrcuma en la infección malárica, diversos estudios han señalado que los extractos etanólicos de *Curcuma longa* sp. presentan una actividad antimalárica comparable a la de la CQ y la primaquina, caracterizada por una reducción significativa de la parasitemia y un aumento de los días de supervivencia posinfección (Dawet y col., 2024). Estos hallazgos sitúan a la cúrcuma y a sus derivados como candidatos prometedores para el desarrollo de terapias combinadas, especialmente en contextos de resistencia emergente a los antimaláricos convencionales. La similitud de los patrones de respuesta—baja parasitemia, prolongación de la supervivencia y posible modulación de la respuesta inmune—permite plantear, a título de hipótesis, que el ECL podría compartir dianas farmacodinámicas o vías de señalización con otros extractos de origen vegetal de reconocida actividad antimalárica.

Diversas investigaciones han demostrado que la curcumina, un polifenol

bioactivo derivado de *Curcuma longa* sp., ejerce una potente actividad antimalárica tanto *in vitro* como *in vivo*. En cultivos de *Plasmodium falciparum* resistente a la cloroquina, la curcumina inhibe el crecimiento parasitario de manera dependiente de la dosis, lo que sugiere la capacidad de interferir con procesos celulares esenciales del parásito. De forma concordante, la administración oral de curcumina en ratones infectados con *Plasmodium berghei* reduce la parasitemia entre un 80 % y un 90 % y prolonga significativamente la supervivencia (Corrêa Carvalho y col., 2024). Estos resultados guardan una estrecha similitud con los hallazgos del presente estudio, en el que las combinaciones CQ20+ECL200 y CQ20+ECL400 lograron una supresión casi completa de la parasitemia y una recuperación sostenida durante el periodo de observación.

Estudios morfológicos mediante microscopía electrónica de barrido han aportado evidencia adicional sobre los mecanismos de acción de *Curcuma longa* sp. Rangel-Castañeda y col. (2018) describieron alteraciones estructurales profundas en *P. falciparum* expuesto a extractos de cúrcuma, incluyendo daño en la membrana parasitaria, pérdida de componentes intracelulares, reducción del tamaño y pérdida de integridad estructural. Estos cambios sugieren que los compuestos bioactivos de la cúrcuma podrían actuar mediante la desestabilización de las membranas, la generación de estrés oxidativo o la interferencia con rutas metabólicas críticas del parásito. La similitud entre estos efectos y los observados con el ECL en nuestro estudio refuerza la hipótesis de

que este extracto comparte mecanismos antiplasmodiales con la curcumina.

En relación con los parámetros bioquímicos, la infección por *P. berghei* indujo un aumento significativo de las transaminasas hepáticas (ALT y AST), lo que refleja daño hepatocelular asociado a la infección malárica. Sin embargo, los animales tratados con las combinaciones CQ20+ECL200 y CQ20+ECL400 mostraron una tendencia clara a la normalización de estos valores, lo que sugiere un efecto hepatoprotector o, al menos, una reducción del daño hepático secundario a la disminución de la carga parasitaria. Este comportamiento es coherente con estudios previos que reportan que los extractos de *Curcuma longa sp.* no generan hepatotoxicidad en modelos murinos, incluso tras 28 días de administración continua (Arroyo-Acevedo y col., 2016), lo que respalda la seguridad del uso de extractos derivados de esta planta.

Otro aspecto relevante evaluado fue la variación en la masa corporal de los animales. La pérdida progresiva de peso observada en los ratones infectados es un hallazgo esperado en la malaria experimental y puede atribuirse a una combinación de factores: disminución del consumo de alimentos, alteraciones metabólicas inducidas por la infección, hipoglucemia y aumento del catabolismo energético. De manera paralela, se observaron cambios en la masa de órganos blanco, particularmente hígado, bazo y cerebro. La hepatomegalia y la esplenomegalia son manifestaciones clásicas de la malaria, asociadas a la acumulación de hemozoína, a la hiperplasia de células fagocíticas y a procesos inflamatorios. El aumento de la masa cerebral, aunque menos pronunciado,

puede relacionarse con edema y con procesos inflamatorios característicos de la malaria cerebral.

La administración de las combinaciones CQ20+ECL200 y CQ20+ECL400 contrarrestó tanto la pérdida de masa corporal como el aumento de la masa de los órganos blanco, siendo este efecto más marcado con la dosis más alta del extracto. Estos resultados coinciden con lo reportado por Basir y col. (2012), quienes describen que los extractos vegetales con propiedades antioxidantes e inmunomoduladoras pueden atenuar las alteraciones sistémicas inducidas por la infección malárica. La capacidad del ECL para revertir estos cambios sugiere que su acción no se limita a un efecto directo sobre el parásito, sino que podría modular la respuesta inflamatoria, reducir el estrés oxidativo o mejorar la homeostasis metabólica del hospedador.

En conjunto, este estudio preliminar aporta evidencia sólida sobre el potencial terapéutico de las combinaciones CQ+ECL como estrategia antimalárica. La combinación CQ20+ECL200 destaca como la opción más racional, al ofrecer una eficacia prácticamente máxima con una dosis reducida del extracto, lo que optimiza el índice terapéutico y minimiza el riesgo de toxicidad. Estos hallazgos abren la posibilidad de desarrollar terapias combinadas basadas en compuestos naturales que contribuyan a prolongar la vida útil de los antimaláricos disponibles, a reducir la expansión de la resistencia y a disminuir los efectos adversos asociados a los tratamientos convencionales.

Futuros estudios deberán profundizar en la caracterización de los mecanismos de acción del ECL, evaluar otras vías

de administración, explorar diferentes partes de la planta y determinar su perfil toxicológico a largo plazo, con miras a su eventual integración en programas de desarrollo farmacológico antimalárico.

Conclusiones

Las combinaciones CQ20+ECL200 y CQ20+ECL400 resultaron ser efectivas para disminuir la parasitemia y aumentar la sobrevivencia de los animales infectados con *Plasmodium berghei*. Por lo tanto, la combinación CQ+ECL es eficaz como antimalárico y como potenciador de la actividad de la CQ, especialmente la combinación CQ20+ECL200, además de prevenir la hepatotoxicidad, la hepatomegalia, la esplenomegalia y el edema cerebral generados por la infección malarica.

Referencias Bibliográficas

- Acosta ME, Gamboa de Domínguez N. 2017. Potenciación del efecto antimalárico de combinaciones de cloroquina y mefloquina con acetaminofeno *in vivo* y de los niveles de glutatión total hepático. *Revista de la Facultad de Farmacia* 80(1-2):68-82.
- Alger J. 1999. Diagnóstico microscópico de la malaria: gota gruesa y extensión fina. *Revista Médica Hondureña* 67:216-218.
- Arroyo-Acevedo J, Franco-Quino C, Chávez-Asmat R, Anampa-Guzmán A, Rojas-Armas J, Cabanillas-Coral J. 2016. Estudio de toxicidad a 28 días del extracto atomizado de *Curcuma longa*, *Cordia lutea* y *Annona muricata* en un modelo murino. *Revista Peruana de Medicina Integrativa* 1(1):31-37.
- Basir R, Rahiman SF, Hasballah K, Chong WC, Talib H, Yam MF, Shamsudin MN, Ahmad Z. 2012. *Plasmodium berghei* ANKA infection in ICR mice as a model of cerebral malaria. *Iranian Journal of Parasitology* 7(4):62-74.
- Corrêa Carvalho G, Marena GD, Gaspar Gonçalves Fernandes M, Ricci Leonardi G, Santos HA, Chorilli M. 2024. Curcuma longa: nutraceutical use and association with nanotechnology. *Advanced Healthcare Materials* 13:2400506.
- Gozalo AS, Robinson CK, Holdridge J, Mahecha OFL, Elkins WR. 2024. Overview of *Plasmodium spp.* and animal models in malaria research. *Comparative Medicine* 74(4):205-230.
- Cui L, Mharakurwa S, Ndiaye D, Rathod PK, Rosenthal PJ. 2015. Antimalarial drug resistance: literature review and activities and findings of the ICEMR network. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 93:57-68.
- Dawet A, Golnaan CH, Yusuf K, Lengnen ET, Kamji NB, Yakubu DP. 2024. Evaluation of the antiplasmodial activity of Curcuma longa on *Plasmodium berghei* in laboratory mice. *Nigerian Journal of Parasitology* 45(1):1-8.
- Deharo E, Barhkan D, Krugliak M, Golenser J, Ginsburg H. 2003. Potentiation of the malarial action of chloroquine in rodent malaria by drugs known to reduce cellular glutathione levels. *Biochemical Pharmacology* 66:809-817.
- Dkhil MA, Al-Quraishy S, Al-Shaebi EM, Abdel-Gaber R, Thagfan FA, Qasem MA. 2021. Medicinal plants as a fight against murine blood-stage malaria. *Saudi Journal of Biological Sciences* 28(3):1723-1730.
- Fahira M, Darmawan MA, Pratama MRIY, Irawan MR, Safira N, Andanalusia M. 2023. Potensi kurkumin pada kunyit (*Curcuma longa* sp.) dalam penatalaksanaan malaria. *Lombok Medical Journal* 2(3):142-147.
- George UO, Ebong NO, Adikwu E, Adikwu MU. 2022. Antiplasmodial activity of ratadine-dihydroartemisinin-piperaquine in *Plasmodium berghei*-infected mice. *Journal of Applied Biology and Biotechnology* 9(2):169-173.
- Ghosh D, Stumhofer JS. 2021. The spleen: "epicenter" in malaria infection and immunity. *Journal of Leukocyte Biology* 110(4):753-769.
- Jeyaprakasam NK, Phang WK, Shahari S, Mohd-Ridzuan MA, Mohd-Zin F, Mohd-Zawawi ZM, Mohd-Ali AS, Mohd-Salleh NA, Mohd-Yusof N, Mohd-Rashid N, Mohd-Nor SN, Mohd-Hanafiah K. 2025. *Plasmodium cynomolgi*: potential emergence of new zoonotic malaria in Southeast Asia. *Parasites & Vectors* 18:151.
- Martiney J, Cerami A, Slater A. 1995. Verapamil reversal of chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum* is specific for resistant

- parasites and independent of the weak base effect. *Journal of Biological Chemistry* 270(38):22393-22398.
- Oghenesuvwe EE, Chidozie I, Okeke AI, Chukwudike OC, Ukamaka MN, Maryann CU, Okonkwo OB. 2021. Antimalarial herbal drugs: a review of their interactions with conventional antimalarial drugs. *Clinical Phytoscience* 7:1-12.
- Olanlokun JO, Olorunsogo OO. 2021. Azadirachta indica and Curcuma longa modulate immunoglobulin and cytokine levels in *Plasmodium berghei*-infected mice. *Comparative Clinical Pathology* 30(6):871-880.
- World report 2024. Addressing inequity in the global malaria response. Disponible: <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2024>.
- Peters W, Portus JH, Robinson BL. 1975. The chemotherapy of rodent malaria, XXII: the value of drug-resistant strains of *Plasmodium berghei* in screening for blood schizontocidal activity. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 69(2):155-171.
- Rangel-Castañeda IA, Hernández-Hernández JM, Pérez-Rangel A, González-Pozos S, Carranza-Rosales P, Charles-Niño CL, Castillo-Romero A. 2018. Amoebicidal activity of curcumin on *Entamoeba histolytica* trophozoites. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 70(3):426-433.
- Siribhadra A, Ngamprasertchai T, Rattanaumpawan P, Lawpoolsri S, Luvira V, Pitisuttithum P. 2022. Antimicrobial stewardship in tropical infectious diseases: focusing on dengue and malaria. *Tropical Medicine and Infectious Diseases* 7(8):159.
- Tian WW, Liu L, Chen P, Yu DM, Li QM, Hua H, Zhao JN. 2025. *Curcuma longa* (turmeric): from traditional applications to modern plant medicine research hotspots. *Chinese Medicine* 20(1):76.
- Wroblewski F, Ladue JS. 1956. Serum glutamic pyruvic transaminase in cardiac patients with hepatic disease. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 91(4):569-572.



Manejo farmacológico de las infecciones odontogénicas. Propuesta de protocolo de tratamiento en base al espectro antimicrobiano de distintos fármacos

Pharmacological management of odontogenic infections:
Proposed treatment protocol based on the antimicrobial
spectrum of different drugs

ALVEN ARREAZA

Resumen

El artículo desarrolla un análisis riguroso del uso racional de antibióticos en odontología, estableciendo una distinción conceptual y operativa entre la antibioticoterapia profiláctica y la terapéutica. A partir de una revisión crítica de la evidencia, se enfatiza que la microbiota humana, y en particular la microbiota oral, constituye un ecosistema altamente dinámico, diverso y funcional, cuya estabilidad es esencial para la homeostasis inmunológica y metabólica. La exposición innecesaria o repetida a antimicrobianos altera esta ecología microbiana mediante disbiosis, reducción de la biodiversidad y selección de cepas resistentes, lo que subraya la necesidad de una prescripción prudente y basada en criterios clínicos estrictos. Se destaca que, en escenarios en los que la prescripción empírica es inevitable, la elección farmacológica debe orientarse hacia agentes con espectro de acción dirigido principalmente a anaerobios, dado su papel predominante en las infecciones odontogénicas. Sin embargo, se insiste en que la antibioticoterapia no sustituye el tratamiento local de la causa, el drenaje, el desbridamiento y el control del foco infeccioso, y que su indicación solo es justificable ante signos de compromiso sistémico, diseminación de la infección o condiciones clínicas específicas que aumenten el riesgo de complicaciones. Aborda estrategias de optimización, como la rotación cíclica de antibióticos, que podrían disminuir la presión selectiva y favorecer la recuperación de la susceptibilidad bacteriana en determinados contextos. No obstante, se advierte que estas intervenciones deben implementarse dentro de programas formales de vigilancia y stewardship (administración), o conjunto de estrategias, políticas y prácticas institucionales orientadas a garantizar el uso óptimo de los antimicrobianos. Su objetivo es maximizar la eficacia clínica del tratamiento, minimizar los efectos adversos—incluidos la disbiosis y la toxicidad—y reducir la emergencia y la diseminación de la resistencia bacteriana, evitando interpretaciones simplistas o aplicaciones indiscriminadas.

Palabras clave: Microbiota oral, infecciones odontogénicas, profilaxis antibiótica, rotación cíclica de antibióticos

Abstract

This article presents a rigorous analysis of the rational use of antibiotics in dentistry, establishing a conceptual and operational distinction between prophylactic and therapeutic antibiotic therapy. Based on a critical review of the evidence, it emphasizes that the human microbiota, particularly the oral microbiota, constitutes a highly dynamic, diverse, and functional ecosystem whose stability is essential for immunological and metabolic homeostasis. Unnecessary or repeated exposure to antimicrobials alters this microbial ecology through dysbiosis, reduced biodiversity, and the selection of resistant strains, underscoring the need for prudent prescribing based on strict clinical criteria. It is emphasized that, in scenarios where empirical prescribing is unavoidable, the choice of pharmacology should be oriented toward agents with a spectrum of action that primarily targets anaerobes, given their predominant role in odontogenic infections. However, it is emphasized that antibiotic therapy does not replace local treatment of the underlying cause, drainage, debridement, and control of the infectious focus, and that its use is only justified in the presence of signs of systemic involvement, dissemination of the infection, or specific clinical conditions that increase the risk of complications. The article addresses optimization strategies, such as cyclical antibiotic rotation, that could reduce selective pressure and promote the restoration of bacterial susceptibility in certain contexts. Nevertheless, it cautions that these interventions must be implemented within formal surveillance and stewardship programs, or a set of institutional strategies, policies, and practices aimed at ensuring the optimal use of antimicrobials. Their objective is to maximize the clinical efficacy of treatment, minimize adverse effects—including dysbiosis and toxicity—and reduce the emergence and spread of bacterial resistance, avoiding simplistic interpretations or indiscriminate applications.

Keywords: Oral microbiota, odontogenic infections, antibiotic prophylaxis, cyclical rotation of antibiotics

Introducción

La microbiota humana, incluida la microbiota bucal, constituye el conjunto de microorganismos que habitan de manera fisiológica en diversas regiones anatómicas y mantienen relaciones simbióticas con el hospedador humano (Taş y col., 2021). Esta comunidad puede organizarse en una microbiota central, caracterizada por una composición relativamente estable entre distintas poblaciones independientemente de factores geográficos, culturales o étnicos, y una microbiota variable, cuya estructura se ve modulada por hábitos, dieta, condiciones ambientales y variabilidad genética. A pesar de la heterogeneidad taxonómica observada entre individuos y poblaciones, los estudios metagenómicos y metaproteómicos han demostrado que la expresión funcional microbiana es altamente conservada, lo que sugiere la existencia de un núcleo funcional común que sustenta procesos metabólicos esenciales para la homeostasis del hospedador (Lai y col., 2019; Baker y col., 2024). El metagenoma—entendido como la expansión del genoma humano por la enorme dotación genética microbiana— multiplica de forma exponencial la capacidad metabólica del sistema humano microbiano y se expresa en un metaproteoma que participa en rutas bioquímicas fundamentales. Sin embargo, esta biodiversidad, un atributo crítico de una microbiota sana, se ve amenazada por la exposición a fármacos antimicrobianos, los cuales reducen la diversidad, alteran la estabilidad ecológica y favorecen la selección de genes de resistencia.

En la cavidad bucal, la microbiota presenta una organización ecológica altamente estructurada basada en la formación de biopelículas, un sistema complejo de comunidades microbianas adheridas a

superficies y embebidas en una matriz extracelular que regula su comunicación, metabolismo y resistencia ambiental (Baker y col., 2024). En condiciones de salud, estas biopelículas se caracterizan por una notable diversidad de especies, lo que constituye un marcador ecológico de estabilidad y resiliencia. Los estudios de microbiomas orales en individuos sanos muestran que entre el 50% y el 60% de los microorganismos presentes son aeróbicos, predominantemente procariotas—bacilos y cocos, tanto grampositivos como gramnegativos—, aunque también se identifica una amplia variedad de arqueas, protoctistas, virus y hongos, lo que evidencia la complejidad taxonómica del ecosistema oral.

Esta biodiversidad, característica de bocas con baja incidencia de caries y adecuado estado gingival y periodontal, disminuye progresivamente cuando el ambiente bucal se vuelve sacarolítico y acidógeno. En estas condiciones, se favorece la proliferación de un número reducido de especies acidúricas y acidogénicas, fenómeno que constituye el punto de partida de los procesos patológicos más prevalentes de la cavidad bucal: la caries dental y la enfermedad periodontal (Zhang y col., 2018; Yamashita y Takeshita, 2017).

La saliva desempeña un papel determinante en la regulación de este ecosistema. Su capacidad buffer se ve reforzada por el metabolismo de las especies aeróbicas propias de la microbiota de la boca sana; las glicosidasas y proteasas producidas por estos microorganismos contribuyen tanto a la digestión inicial como al mantenimiento de un pH cercano a la neutralidad (Li y col., 2023; Madison y col., 2024). Este pH neutro, a su vez, favorece la proliferación de microorganismos

neutrofílicos, mientras que un ambiente salival ácido inhibe su crecimiento y altera la composición ecológica de la biopelícula (Baker y col., 2024; Zhang y col., 2018; Li y col., 2023; Madison y col., 2024).

En este contexto, el uso indiscriminado de agentes antimicrobianos tópicos, como la clorhexidina, resulta contraproducente. Aunque se trata de un antiséptico de amplio espectro, no puede considerarse un enjuague de uso rutinario, sino un fármaco que debe ser prescrito por el profesional de la odontología con una posología específica, aun cuando su adquisición no requiera receta farmacológica (Brookes y col., 2021; Liu y col., 2023). La alteración innecesaria de la microbiota neutrofílica mediante antimicrobianos sin indicación clínica precisa puede generar disbiosis y, en consecuencia, resultar más perjudicial que beneficiosa para la salud oral.

Los antibióticos sistémicos deben prescribirse con estricta responsabilidad clínica y pleno conocimiento de sus implicaciones terapéuticas y epidemiológicas. La resistencia antimicrobiana constituye actualmente uno de los mayores desafíos de salud pública a nivel mundial, y cualquier error diagnóstico que conduzca a la selección de un antibiótico inadecuado no solo compromete la eficacia del tratamiento, sino que también contribuye a la expansión de cepas resistentes y al deterioro del panorama global de susceptibilidad (Contaldo y col., 2023). Este riesgo subraya la necesidad de que la indicación antibiótica en odontología se base en criterios clínicos sólidos, evitando prescripciones empíricas innecesarias y priorizando intervenciones locales cuando sean suficientes para controlar el proceso infeccioso.

Otro aspecto fundamental a considerar en la administración de antimicrobianos es la posibilidad de efectos adversos. La evidencia disponible indica que entre el 4% y el 6% de los antimicrobianos prescritos generan algún tipo de reacción adversa, que incluye desde manifestaciones gastrointestinales leves hasta eventos de mayor relevancia clínica (Kyonen y col., 2021; Rouveix, 2003). Este dato adquiere especial importancia en el contexto odontológico, donde la mayoría de las infecciones pueden resolverse mediante tratamiento local y la indicación sistémica debe reservarse para situaciones con compromiso sistémico, riesgo de diseminación o condiciones específicas del paciente.

ANTIBIOTICOTERAPIA PROFILÁCTICA

La antibioticoterapia profiláctica tiene como objetivo prevenir las infecciones metastásicas derivadas de la bacteriemia transitoria que se produce durante procedimientos odontológicos que generan sangrado. Esta bacteriemia inicial, aunque generalmente autolimitada en individuos sanos, puede representar un riesgo significativo en pacientes con condiciones predisponentes y también interferir con procesos biológicos críticos como la regeneración y la cicatrización ósea (Rouveix, 2003). Para que la profilaxis sea eficaz, el antibiótico debe alcanzar concentraciones séricas adecuadas antes de que se produzca la bacteriemia inducida por el procedimiento, lo que justifica su administración previa a la intervención (Wilson y col., 2022).

El protocolo actualizado de la *American Heart Association* (AHA) de 2021 para la

prevención de la endocarditis infecciosa constituye actualmente la referencia principal para la práctica odontológica. Este documento ha sido adoptado ampliamente por diversas especialidades, especialmente en cirugía bucal, como guía para determinar cuándo y cómo realizar la profilaxis antibiótica (Wilson y col., 2022). La Tabla I resume las recomendaciones de la AHA para adultos y niños, diferenciando entre pacientes con y sin alergia a las penicilinas, así como las alternativas según la vía de administración.

El protocolo de profilaxis antibiótica utiliza amoxicilina como primera elección debido a su eficacia demostrada para controlar la bacteriemia transitoria asociada a procedimientos odontológicos que generan sangrado. Una dosis única de 2 gramos, administrada entre 30 y 60 minutos antes de la intervención, alcanza concentraciones séricas suficientes para neutralizar la mayoría de las especies bacterianas de origen odontogénico implicadas en infecciones

metastásicas (Wilson y col., 2022). Cuando se opta por ampicilina, la vía preferida es la parenteral, fundamentalmente por sus propiedades farmacocinéticas, que permiten una biodisponibilidad más predecible y concentraciones plasmáticas adecuadas en el momento crítico de la bacteriemia. En pacientes alérgicos a las penicilinas, las alternativas recomendadas en odontología incluyen macrólidos como azitromicina y claritromicina, así como tetraciclinas como la doxiciclina, todas administradas en dosis única previa al procedimiento (Wilson y col., 2022).

¿En qué pacientes está indicada la antibioticoterapia profiláctica?

En individuos inmunocompetentes, la exposición habitual a la microbiota oral genera una estimulación antigénica que confiere una protección natural frente a la mayoría de los microorganismos odontogénicos. Sin embargo, existen grupos de pacientes

Tabla I.

Propuesta de la Asociación Cardíaca Americana (AHA, 2021) para prevenir la endocarditis infecciosa

Situación	Agente	Adultos	Niños < 27 kg (60 lb)
Vía oral	Amoxicilina	2 g	50 mg/kg
Otras vías de administración	Ampicilina	2 g, IM o IV	50 mg/kg, IM o IV
	Cefazolina o Ceftriaxona	1 g, IM o IV	50 mg/kg, IM o IV
Alérgicos a penicilina (vía oral)	Cefalexina*	2 g	50 mg/kg
	Doxiciclina	100 mg	
	Azitromicina o Claritromicina	500 mg	15 mg/kg
Alérgicos a penicilina (otras vías)	Cefazolina o ceftriaxona	1g, IM o IV	50 mg/kg, IM o IV

en los que la bacteriemia transitoria puede desencadenar complicaciones graves, por lo que la profilaxis antibiótica está claramente indicada.

En primer lugar, los pacientes con antecedente de endocarditis infecciosa presentan un riesgo elevado de recaída ante episodios de bacteriemia, lo que justifica la cobertura antibiótica preventiva. Este riesgo se extiende a quienes poseen material protésico valvular, a pacientes con *stent* coronario con menos de seis meses de evolución, a personas con cardiopatías congénitas cianóticas, así como a aquellos con defectos o materiales protésicos intracardíacos que aún no han completado su epitelialización (Wilson y col., 2022; Dammling y col., 2022). Los pacientes trasplantados de corazón también requieren profilaxis debido a la combinación de factores estructurales y farmacológicos que comprometen su respuesta inmunitaria.

Asimismo, los pacientes trasplantados de cualquier órgano sólido reciben tratamientos inmunosupresores que disminuyen su capacidad para controlar bacteriemias transitorias, por lo que deben considerarse candidatos a la antibioticoterapia preventiva (Wilson y col., 2022; Dammling y col., 2022). De manera similar, los pacientes diabéticos, así como aquellos con inmunosupresión farmacológica, discrasias sanguíneas o infecciones, como el VIH/SIDA, pueden beneficiarse de la profilaxis, especialmente cuando se someten a procedimientos con alto riesgo de bacteriemia (Dammling y col., 2022). Finalmente, existe evidencia científica que respalda el uso de profilaxis antibiótica en implantología oral, particularmente en procedimientos que incluyen regeneración tisular guiada o intervenciones que comprometen

la estabilidad inicial del implante. Los estudios muestran resultados favorables en términos de osteointegración y reducción de las complicaciones infecciosas cuando se emplea una dosis única preoperatoria de antibióticos (Esposito y col., 2013).

ANTIBIOTICOTERAPIA CURATIVA

La antibioticoterapia curativa comprende el uso de antimicrobianos a dosis terapéuticas para tratar infecciones ya establecidas, por lo que resulta esencial conocer la composición microbiana característica de las infecciones odontogénicas y seleccionar el fármaco cuyo espectro antimicrobiano se ajuste mejor a las particularidades ecológicas de la infección. A medida que la biopelícula dental se acumula y los hábitos de higiene bucal se deterioran, las dietas ricas en carbohidratos refinados inducen cambios profundos en la microbiota oral, lo que favorece un ambiente disbiótico. En este contexto, la biodiversidad propia de la biopelícula sana disminuye de manera significativa, lo que reduce la variedad de especies presentes, pero incrementa la abundancia relativa de microorganismos adaptados a condiciones patológicas (Di Stefano y col., 2022).

Los microorganismos que proliferan en este ambiente alterado presentan dos perfiles ecológicos distintos según la enfermedad que causan. Por un lado, se encuentran los denominados inflamófilos, microorganismos capaces de activar de forma persistente la respuesta inmunitaria del hospedador, lo que promueve inflamación crónica y daño tisular periodontal. Estas especies, típicamente asociadas a la enfermedad periodontal, utilizan como sustrato los metabolitos presentes en el fluido crevicular y poseen la capacidad de

invadir en profundidad los tejidos gingivales y el ligamento periodontal. Por otro lado, los acidófilos son microorganismos cuya actividad metabólica degrada los azúcares de la dieta, generando ácidos orgánicos que disminuyen progresivamente el pH del medio. Este descenso del pH altera la homeostasis mineral de la superficie dental y constituye el mecanismo central de la patogénesis de la caries dental (Sebastian y col., 2019; Siqueira y Rôças, 2022).

La distinción entre estos dos perfiles microbianos no solo es relevante desde el punto de vista fisiopatológico, sino que también orienta la selección del antibiótico en el contexto terapéutico. Las infecciones periodontales, dominadas por microorganismos anaerobios gramnegativos inflamófilos, requieren antimicrobianos con actividad específica contra anaerobios estrictos y facultativos, mientras que las infecciones endodónticas o cariosas complicadas suelen involucrar comunidades acidófilas con patrones de susceptibilidad distintos. Por ello, la antibioticoterapia curativa debe integrarse siempre al tratamiento local del foco infeccioso, evitando prescripciones empíricas indiscriminadas y priorizando la racionalidad microbiológica.

La mayoría de los microorganismos implicados en infecciones odontogénicas comparten una característica fundamental: son predominantemente anaerobios estrictos o facultativos, lo que representa aproximadamente el 80% de la flora asociada a estas infecciones (Tanner y Stillman, 1993). Esta condición ecológica tiene dos implicaciones clínicas esenciales. En primer lugar, el antibiograma, herramienta básica en infectología, no se utiliza de forma rutinaria en la práctica odontológica debido a las dificultades técnicas y logísticas

que conlleva la recolección, el transporte y el cultivo de muestras anaerobias en un entorno ambulatorio. La obtención de cultivos representativos requiere técnicas estrictamente anaeróbicas y un procesamiento inmediato, lo que resulta poco práctico en el consultorio dental (Tanner y Stillman, 1993). En segundo lugar, la selección del antibiótico debe orientarse hacia fármacos con un espectro antimicrobiano eficaz contra los anaerobios, dado que estos microorganismos constituyen el núcleo patógeno de la mayoría de las infecciones odontogénicas (Tanner y Stillman, 1993; Lockhart y col., 2019).

Las características hemodinámicas del sistema de conductos radiculares añaden otra importante limitación terapéutica. En pulpas inflamadas o necróticas, la circulación apical se encuentra comprometida, lo que impide el paso de antibióticos sistémicos desde el torrente sanguíneo hacia el interior del diente. Por esta razón, los antibióticos sistémicos no alcanzan concentraciones terapéuticas en el sistema de conductos, lo que los hace ineficaces para tratar infecciones endodónticas intrapulpareas (Lockhart y col., 2019). Su utilidad se reserva para infecciones del periápice, infecciones óseas o procesos que se diseminan hacia espacios profundos y regiones extraorales. Cuando el foco infeccioso está localizado dentro del diente, el tratamiento debe ser instrumental y químico-mecánico, con acceso físico al sistema de conductos para su desinfección.

Un principio similar se observa en las infecciones periodontales. Los antibióticos sistémicos no tienen efecto sobre las biopelículas supragingivales, ya que la matriz extracelular y la arquitectura tridimensional de la biopelícula actúan

como barreras que impiden la penetración adecuada del fármaco (Marsh, 2012). Por ello, el tratamiento periodontal requiere la intervención clínica directa mediante raspado, alisado radicular y control de los irritantes locales para restablecer la salud del periodonto.

El uso de antibióticos en infecciones bucales debe reservarse exclusivamente para situaciones en las que exista un compromiso sistémico asociado al proceso infeccioso, ya que en la mayoría de los casos el tratamiento local del foco es suficiente para resolver la infección odontogénica (Siqueira y Rôças, 2022; Lockhart y col., 2019). Esto significa que, en ausencia de manifestaciones sistémicas, los antibióticos sistémicos no aportan beneficios clínicos y pueden incluso contribuir a la disbiosis y a la selección de resistencia antimicrobiana. Ejemplos de situaciones en las que no se requiere antibioticoterapia incluyen pulpitis, lesiones radiolúcidas apicales asintomáticas, edemas localizados, abscesos localizados, fístulas y necrosis pulpar, todos ellos procesos que deben manejarse mediante intervenciones locales dirigidas al foco infeccioso.

Por el contrario, la presencia de compromiso sistémico justifica el uso de antimicrobianos como apoyo terapéutico. Entre los signos que indican esta necesidad se encuentran fiebre, malestar general, pérdida del apetito, linfadenopatía regional dolorosa, edema extraoral, celulitis, osteomielitis y episodios infecciosos recurrentes o reagudizados. En estos escenarios, la antibioticoterapia actúa como complemento indispensable del tratamiento local, contribuyendo a controlar la diseminación bacteriana y a estabilizar al paciente.

Una vez establecido el diagnóstico, la selección del antimicrobiano debe basarse en criterios racionales que incluyan el espectro de acción, la experiencia clínica acumulada, la toxicidad, la eficacia frente a los microorganismos más frecuentes en infecciones odontogénicas y las características farmacocinéticas del fármaco. También deben considerarse el mecanismo de acción y el perfil de reacciones adversas, especialmente en pacientes con comorbilidades o polifarmacia. Sobre esta base, las penicilinas de amplio espectro, en particular las aminopenicilinas, constituyen la primera línea terapéutica en infecciones odontogénicas (Piekarczyk, 1993; Croft y col., 2014). Su baja toxicidad, su eficacia comprobada frente a la mayoría de los anaerobios implicados en estas infecciones y la extensa experiencia clínica acumulada durante casi un siglo de uso y farmacovigilancia respaldan su elección como tratamiento inicial seguro y predecible.

Las aminopenicilinas —ampicilina, amoxicilina y bacampicilina— pueden emplearse con seguridad y eficacia en el paciente odontológico debido a su adecuada absorción y a su espectro antimicrobiano, siendo la ampicilina la más eficiente por vía parenteral. Entre ellas, la amoxicilina es, con diferencia, el antibiótico más prescrito en la práctica odontológica, gracias a su excelente biodisponibilidad oral, su amplia distribución tisular y su mínima interacción con las moléculas del hospedador, características que la convierten en una opción ideal para el tratamiento de infecciones odontogénicas. La combinación de amoxicilina con ácido clavulánico, un inhibidor de betalactamasas, amplía de manera significativa su espectro de acción y mejora su eficacia frente a cepas

resistentes, lo que resulta especialmente útil en infecciones polimicrobianas o en escenarios con sospecha de producción de betalactamasas (Tolksdorf y col., 2022).

Los inhibidores de betalactamasas también se emplean en combinación con ampicilina, como ocurre con el sulbactam, que se administra en forma de profármaco, la sultamicilina. Esta formulación mejora la absorción de la ampicilina y amplía su espectro antimicrobiano de manera comparable a la combinación amoxicilina-ácido clavulánico. Su presentación intramuscular constituye una alternativa terapéutica valiosa para infecciones odontogénicas graves que requieren una respuesta rápida por vía parenteral. Estas combinaciones modernas permiten abordar infecciones complejas con mayor eficacia y seguridad, desplazando el uso de penicilinas benzatínicas y procaínicas, cuyo espectro más limitado y farmacocinética menos favorable las hacen menos adecuadas para el manejo actual de infecciones odontogénicas.

Epidemiológicamente, el problema de la resistencia bacteriana se manifiesta con mayor intensidad en aquellos antibióticos que han sido utilizados con mayor frecuencia y durante más tiempo. Por ello, desde una perspectiva de salud pública y con base en el balance riesgo-beneficio, las penicilinas deben emplearse antes que otros antimicrobianos con mejores perfiles de susceptibilidad comunitaria, con el fin de preservar la presión selectiva sobre los antibióticos más nuevos y mantener su eficacia frente a poblaciones bacterianas susceptibles (Tolksdorf y col., 2022; Holmes y col., 2016). Este principio se integra con el concepto de rotación cíclica de antibióticos, que se fundamenta en la capacidad de los procariotas para modular la expresión de

genes no esenciales, incluidos los genes de resistencia. Plásmidos, transposones e integrones que codifican resistencia pueden dejar de transcribirse en ausencia del antibiótico correspondiente y reactivarse cuando el ambiente vuelve a ejercer presión selectiva. Aunque el tiempo exacto varía según la especie y el tipo de gen, se ha propuesto un promedio de 90 días como criterio para considerar que una población bacteriana previamente resistente puede recuperar la susceptibilidad mediante este mecanismo (Llor y Bjerrum, 2014; Askari y Sawyer, 2005; Sandiumenge y Rello, 2003).

Este marco conceptual conduce a dos consideraciones clínicas fundamentales: reducir la cantidad total de antibióticos sistémicos prescritos a lo largo del año y evitar, siempre que el balance riesgo-beneficio lo permita, la indicación del mismo antibiótico que el paciente haya utilizado en los últimos tres meses. Estas estrategias buscan disminuir la presión selectiva y favorecer la recuperación de la susceptibilidad bacteriana.

En este contexto, los macrólidos —especialmente azitromicina y claritromicina— representan una alternativa adecuada cuando las penicilinas no pueden utilizarse. Su espectro antimicrobiano cubre la mayoría de los microorganismos implicados en infecciones odontogénicas, y su excelente actividad frente a bacilos gramnegativos anaerobios, junto con su efecto antiinflamatorio, los convierte en opciones particularmente útiles en infecciones periodontales. Sin embargo, no deben emplearse como sustitutos cuando la terapia con penicilinas fracasa, ya que no son superiores a estas, especialmente frente a microorganismos productores de betalactamasas. Su uso empírico sin antibiograma debe reservarse

exclusivamente para situaciones en las que las penicilinas estén contraindicadas, manteniéndose como parte de la primera línea únicamente en ese contexto (Cobos Trigueros y col., 2009) (Figura 1).

El uso de macrólidos exige especial precaución debido a su capacidad para inhibir el citocromo P 450, un efecto particularmente marcado en los macrólidos de generaciones anteriores como la eritromicina. Esta inhibición genera múltiples interacciones farmacológicas que pueden resultar peligrosas en pacientes polimedcados o con compromiso hepático. Además, es pertinente advertir al paciente sobre el aumento de la motilidad intestinal que estos fármacos pueden producir como efecto adverso, aunque este síntoma no constituye motivo para suspender la terapia. La diarrea, en cambio, sí representa una razón válida para interrumpir el tratamiento y reevaluar la conducta terapéutica (Cobos Trigueros y col., 2009).

Cuando la primera línea de tratamiento empírico —sin antibiograma— no resulta eficaz, deben considerarse alternativas terapéuticas. Si el antimicrobiano seleccionado es adecuado para el espectro microbiano de la infección, el paciente debería mostrar mejoría clínica en las

primeras 48 a 72 horas de evolución (Arancibia, 2019). Esta rápida respuesta explica por qué muchos pacientes que se automedican abandonan prematuramente la terapia. Sin embargo, la ausencia de mejoría en ese intervalo sugiere con alta probabilidad la presencia de microorganismos resistentes.

En este escenario, se debe avanzar hacia una segunda línea terapéutica encabezada por la clindamicina, vigilando estrechamente la evolución clínica tanto por razones de farmacovigilancia como para detectar cualquier deterioro súbito, que suele ser más agresivo cuando intervienen microorganismos resistentes (Arancibia, 2019). La clindamicina es un antimicrobiano especialmente útil en odontología, ya que su espectro se ajusta de manera óptima a los microorganismos responsables de la mayoría de las infecciones odontogénicas: bacilos gramnegativos, cocos grampositivos, anaerobios estrictos y facultativos, e incluso cepas productoras de betalactamasas (Murphy y col., 2025). Su capacidad para depositarse en tejido óseo la convierte en una opción ideal para infecciones que se extienden a los maxilares y para casos de osteomielitis (Murphy y col., 2025; Segura-Egea y col., 2017).



Figura 1. Primera línea terapéutica: penicilinas y macrólidos. Segunda línea: clindamicina y quinolonas de cuarta generación

No obstante, su perfil de toxicidad — incluyendo hepatotoxicidad, riesgo de sobreinfecciones y una relativamente alta susceptibilidad a la resistencia bacteriana — ha llevado a considerarla una segunda opción, por detrás de las penicilinas y los macrólidos (Segura-Egea y col., 2017; Perry, 2024). Esta toxicidad también motivó a la American Heart Association a retirarla de los protocolos de profilaxis de la endocarditis infecciosa y sustituirla por doxiciclina (Wilson y col., 2022). Entre sus efectos adversos más graves destaca la colitis pseudomembranosa, que, aunque puede presentarse con otros antibióticos, es significativamente más frecuente con la clindamicina y constituye una emergencia médica que requiere atención inmediata (Wilson y col., 2022).

Desde el punto de vista del espectro antimicrobiano, es razonable afirmar que, si la clindamicina no resulta eficaz en una infección odontogénica, lo más adecuado es realizar un antibiograma para orientar la terapia. En los casos en que la clindamicina esté contraindicada, puede recurrirse a una quinolona de cuarta generación, como moxifloxacino o levofloxacino, cuyo espectro es potencialmente útil para infecciones odontogénicas complejas. Sin embargo, no todas las infecciones resistentes a la primera línea responden favorablemente a esta familia, y las quinolonas más antiguas se asocian con un mayor número de fracasos terapéuticos, por lo que su uso se reserva principalmente para infecciones urinarias y respiratorias (Toala Tapia y col., 2024; Ardila Medina, 2009).

El principal problema de esta segunda línea terapéutica no es su eficacia —que suele ser adecuada—, sino su toxicidad y su perfil de efectos adversos. En el caso de las quinolonas, pueden ser particularmente

graves e incluir rabdomiólisis, ruptura de tejido cartilaginoso y tendinoso, así como falla renal, lo que limita su uso en odontología a situaciones muy específicas y bajo estricta supervisión clínica (Ardila Medina, 2009). Otros efectos adversos asociados a esta familia de antimicrobianos incluyen insomnio, pesadillas, fotosensibilidad, ftofobia y neuropatías periféricas, lo que refuerza la necesidad de reservarlas para pacientes en quienes no existan alternativas más seguras (Ardila Medina, 2009).

Existen, por supuesto, otros antibióticos utilizados en odontología. Las tetraciclinas destacan por su efecto inmunomodulador y se emplean como coadyuvantes en la terapia periodontal, especialmente en combinación con el raspado y el alisado radicular. El metronidazol, por su parte, posee actividad exclusiva contra anaerobios estrictos y puede utilizarse como complemento en infecciones mixtas o en combinación con otros antimicrobianos cuando se requiere ampliar el espectro a anaerobios facultativos.

Por su parte, las cefalosporinas constituyen una familia de antibióticos β lactámicos de amplio espectro cuyo uso en odontología ha sido tradicionalmente secundario frente a las penicilinas y aminopenicilinas. Aunque poseen actividad eficaz contra numerosos cocos grampositivos y algunos bacilos gramnegativos, su utilidad en infecciones odontogénicas es limitada, ya que no ofrecen ventajas significativas frente a las penicilinas, especialmente en infecciones dominadas por anaerobios estrictos y facultativos, que representan la mayoría de los patógenos bucales (Brook, 2017; Kuriyama y col., 2005). En este sentido, las penicilinas continúan siendo las más adecuadas para el espectro microbiano propio de la cavidad oral.

En la práctica clínica, las cefalosporinas se emplean principalmente como alternativa en pacientes con alergia no anafiláctica a las penicilinas, ya que la reactividad cruzada entre ambas familias es baja en las generaciones más recientes (Campagna y col., 2012). Las cefalosporinas de primera generación, como la cefalexina, muestran buena actividad frente a cocos grampositivos, pero su eficacia frente a anaerobios es limitada, lo que reduce su utilidad en infecciones odontogénicas profundas (Brook, 2017). Las de segunda generación amplían ligeramente su espectro hacia bacilos gramnegativos, aunque siguen sin superar a las aminopenicilinas en cobertura frente a los anaerobios predominantes en la biopelícula patológica (Kuriyama y col., 2005).

Las cefalosporinas de tercera generación, como la ceftriaxona, poseen una farmacocinética favorable y una excelente actividad frente a bacilos gramnegativos, lo que las convierte en una opción útil para infecciones odontogénicas graves con compromiso sistémico o diseminación hacia espacios profundos, especialmente en contextos hospitalarios (Brook, 2017; Poveda Roda y col., 2007). Sin embargo, incluso en estos escenarios, su uso suele integrarse en un manejo multidisciplinario y no constituye la primera opción en la consulta odontológica ambulatoria.

En el ámbito de la profilaxis, las cefalosporinas tienen un papel bien definido en los protocolos de la American Heart Association, donde se recomiendan como alternativa en pacientes alérgicos a las penicilinas sin antecedentes de anafilaxia. En estos casos, la cefalexina por vía oral y la cefazolina o la ceftriaxona por vía parenteral constituyen opciones seguras y

eficaces, siempre dentro de las indicaciones específicas del protocolo (Wilson y col., 2022).

En síntesis, aunque las cefalosporinas son antibióticos seguros y eficaces, su papel en la odontología es complementario y no sustitutivo de las penicilinas. Su uso debe reservarse para situaciones en las que las penicilinas estén contraindicadas o cuando se requiera una alternativa parenteral de amplio espectro para infecciones graves. La selección racional del antibiótico sigue siendo esencial para evitar la presión selectiva innecesaria y preservar la eficacia de esta familia de antimicrobianos (Holmes y col., 2016).

En términos generales, cualquier antibiótico puede emplearse en una infección odontogénica siempre que su indicación esté respaldada por un antibiograma, lo que garantiza una selección racional y dirigida del fármaco más eficaz para la especie involucrada.

Conclusiones

Los antibióticos deben emplearse únicamente cuando exista un compromiso sistémico asociado a la evolución de la infección odontogénica, ya que, en la mayoría de los casos, el tratamiento local del foco infeccioso constituye la intervención más eficaz y segura. La prescripción empírica debe fundamentarse en el conocimiento del espectro antimicrobiano de cada familia farmacológica, con énfasis en los microorganismos anaerobios estrictos y facultativos que predominan en la etiología de estas infecciones. La selección racional del antibiótico, basada en criterios microbiológicos, farmacocinéticos y de

seguridad, es esencial para garantizar la eficacia terapéutica y minimizar los riesgos asociados a la terapia antimicrobiana.

En este contexto, la estrategia de rotación cíclica de antibióticos cobra relevancia como herramienta para optimizar la respuesta terapéutica y reducir la presión selectiva sobre los plásmidos de resistencia. La capacidad de los microorganismos para modular la expresión de genes de resistencia en función de la presencia o ausencia del antibiótico permite que, tras un periodo adecuado sin exposición al antibiótico, las poblaciones bacterianas recuperen su susceptibilidad. Este enfoque contribuye a preservar la utilidad clínica de los antimicrobianos disponibles y a mitigar el avance de la resistencia bacteriana, un desafío creciente en la práctica odontológica y en la salud pública a nivel global.

El uso prudente, informado y estratégicamente planificado de los antibióticos no solo mejora los resultados clínicos inmediatos, sino que también preserva la eficacia futura de estos fármacos esenciales. La odontología contemporánea debe asumir este compromiso como parte integral de una práctica responsable, basada en evidencia y orientada al bienestar del paciente y de la comunidad.

Conflictos de interés

El autor de la presente revisión manifiesta no tener conflicto de intereses con la redacción de esta.

Referencias Bibliográficas

- Arancibia JM. 2019. Estrategias para el uso de antibióticos en pacientes críticos. *Revista Médica Clínica Las Condes* 30(2):151-159.
- Ardila Medina CM. 2009. Eficacia de la moxifloxacina frente a infecciones odontogénicas. *Av Odontoestomatol* 25(4):215-222.
- Askari R, Sawyer RG. 2005. New antibacterial administration treatment strategies. *Surg Infect (Larchmt)* 6(Suppl 2):S83-S95.
- Baker JL, Mark Welch JL, Kauffman KM, McLean JS, He X. 2024. The oral microbiome: diversity, biogeography and human health. *Nat Rev Microbiol* 22(2):89-104.
- Brook I. 2017. Microbiology and management of endodontic infections in children. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry* 2017:1-?
- Brookes ZLS, Belfield LA, Ashworth A, Casas-Agustench P, Raja M, Pollard AJ, Bescos R. 2021. Effects of chlorhexidine mouthwash on the oral microbiome. *J Dent* 113:103768.
- Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. 2012. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients. *Journal of Emergency Medicine* 2012:1.
- Cobos-Trigueros N, Ateka O, Pitart C, Vila J. 2009. Macrólidos y cetólidos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 27(7):412-418.
- Contaldo M, D'Ambrosio F, Ferraro GA, Di Stasio D, Di Palo MP, Serpico R, Simeone M. 2023. Antibiotics in dentistry: A narrative review of evidence beyond the myth. *Int J Environ Res Public Health* 20(11):6025.
- Croft K, Louie T, Colosi DC. 2014. Management of rapidly progressing periapical pathologies: a case report. *N Y State Dent J* 80(1):22-25.
- Dammling C, Abramowicz S, Kinard B. 2022. Current Concepts in Prophylactic Antibiotics in Oral and Maxillofacial Surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 34(1):157-167.
- Di Stefano M, Polizzi A, Santonocito S, Romano A, Lombardi T, Isola G. 2022. Impact of Oral Microbiome in Periodontal Health and Periodontitis: A Critical Review on Prevention and Treatment. *Int J Mol Sci* 23(9):5142.
- Esposito M, Grusovin MG, Worthington HV. 2013. Interventions for replacing missing teeth: antibiotics at dental implant placement to prevent complications. *Cochrane Database Syst Rev* 7:CD004152.
- Holmes AH, Moore LS, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, Guerin PJ, Piddock LJV. 2016. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet* 387(10014):176-187.
- Holmes AH, Moore LSP, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, Guerin PJ, Piddock LJV. 2016.

- Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet* 387:176–187.
- Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, Saiki Y, Yamamoto E, Nakamura S. 2005. Bacteriologic features and antimicrobial susceptibility in odontogenic infections. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontology* 100(5):527–534.
- Kyonen M, Fica A, Rivas C, Torres F, Reyes D, Scheinost C. 2021. Adverse events associated with antimicrobial compounds in a general hospital in Chile. *Rev Méd Chile* 149(8):1119–1128.
- Lai LA, Tong Z, Chen R, Pan S. 2019. Metaproteomics Study of the Gut Microbiome. *Methods Mol Biol* 1871:123–132.
- Li K, Wang J, Du N, Sun Y, Sun Q, Yin W, Li H, Meng L, Liu X. 2023. Salivary microbiome and metabolome analysis of severe early childhood caries. *BMC Oral Health* 23(1):30.
- Liu T, Chen YC, Jeng SL, Chang JJ, Wang JY, Lin CH, Tsai PF, Ko NY, Ko WC, Wang JL. 2023. Short-term effects of Chlorhexidine mouthwash and Listerine on oral microbiome in hospitalized patients. *Front Cell Infect Microbiol* 13:1056534.
- Llor C, Bjerrum L. 2014. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Ther Adv Drug Saf* 5(6):229–241.
- Lockhart PB, Tampi MP, Abt E, Aminoshariae A, Durkin MJ, Fouad AF, Gopal P, Hatten BW, Kennedy E, Lang MS, Patton LL, Paumier T, Suda KJ, Pilcher L, Urquhart O, O'Brien KK, Carrasco Labra A. 2019. Evidence-based clinical practice guideline on antibiotic use for the urgent management of pulpal- and periapical-related dental pain and intraoral swelling. *J Am Dent Assoc* 150(11):906–921.e12.
- Madison AA, Burd CE, Andridge R, Wilson SJ, Bailey MT, Belury MA, Spakowicz DJ, Malarkey WB, Kiecolt-Glaser JK. 2024. Gut Microbiota Richness and Diversity Track With T Cell Aging in Healthy Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 79(3):glad276.
- Marsh P. 2012. Contemporary perspective on plaque control. *Br Dent J* 212:601–606.
- Murphy PB, Bistas KG, Patel P, Le JK. 2025. Clindamycin. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- Perry T, editor. 2024. Rethink clindamycin for dental patient safety. *Therapeutics Letter* 148. Vancouver (BC): Therapeutics Initiative.
- Piekarczyk J. 1993. Sultamycylina w leczeniu zebopochodnych stanów zapalnych szczek i jamy ustnej. *Pol Tyg Lek* 48(Suppl 2):20–21.
- Poveda Roda R, Bagán JV, Sanchis JM, Carbonell E. 2007. Antibiotic use in dental practice. A review. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal* 12:E186–E192.
- Rouveix B. 2003. Antibiotic safety assessment. *Int J Antimicrob Agents* 21(3):215–221.
- Sandiumenge A, Rello J. 2003. Rotación cíclica de antibióticos: ¿es oro todo lo que reluce? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 21(2):93–100.
- Sebastian A, Antony PG, Jose M, Babu A, Sebastian J, Kunnilathu A. 2019. Institutional microbial analysis of odontogenic infections and their empirical antibiotic sensitivity. *J Oral Biol Craniofac Res* 9(2):133–138.
- Segura-Egea JJ, Gould K, Şen BH, Jonasson P, Cotti E, Mazzoni A, Sunay H, Tjäderhane L, Dummer PMH. 2017. Antibiotics in Endodontics: a review. *Int Endod J* 50(12):1169–1184.
- Siqueira JF Jr, Rôças IN. 2022. Present status and future directions: Microbiology of endodontic infections. *Int Endod J* 55(Suppl 3):512–530.
- Tanner A, Stillman N. 1993. Oral and dental infections with anaerobic bacteria: clinical features, predominant pathogens, and treatment. *Clin Infect Dis* 16(Suppl 4):S304–S309.
- Taş N, de Jong AE, Li Y, Trubl G, Xue Y, Dove NC. 2021. Metagenomic tools in microbial ecology research. *Curr Opin Biotechnol* 67:184–191.
- Toala Tapia A, Buitrón Recalde M, Lara Muñoz A. 2024. Uso de las quinolonas en los tratamientos odontológicos. *Rev Inf Cient* 103(1 Suppl):e4843.
- Tolksdorf K, Freytag A, Bleidorn J, Markwart R. 2022. Antibiotic use by dentists in Germany: a review of prescriptions, pathogens, antimicrobial resistance and antibiotic stewardship strategies. *Community Dent Health* 39(4):275–281.
- Wilson WR, Gewitz M, Lockhart PB, Bolger AF, DeSimone DC, Kazi DS, Couper DJ, Beaton A, Kilmartin C, Miró JM, Sable C, Jackson MA, Baddour LM. 2021. Prevention of Viridans Group Streptococcal Infective Endocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 143(20):e963–e978.
- Yamashita Y, Takeshita T. 2017. The oral microbiome and human health. *J Oral Sci* 59(2):201–206.
- Zhang Y, Wang X, Li H, Ni C, Du Z, Yan F. 2018. Human oral microbiota and its modulation for oral health. *Biomed Pharmacother* 99:883–893.



Novedoso agente dopaminérgico y serotoninérgico del clorhidrato del 4-amino-2a,3,4,5-tetrahidro-5-acenafteno. Síntesis, perfil farmacológico y estudio teórico del funcional de la densidad

Novel dopaminergic and serotonergic agent of 4-amino-2a,3,4,5-tetrahydro-5-acenaphthene hydrochloride. Synthesis, pharmacological profile and theoretical study of its functional density

JORGE ANGEL^{1*}, MARÍA RAMÍREZ^{2*}, ROSNELSY MARTÍNEZ^{3*}, MARIENMY VELÁSQUEZ^{4*},
ALEXANDER ALBARRACÍN^{5*}, LIGIA ANGEL^{6*}, BIAGINA MIGLIORE^{7*}, JAIME CHARRIS^{8**}, MARÍA DEL
ROSARIO GARRIDO^{9***}, ANITA ISRAEL^{10***}, SIMÓN E. LÓPEZ^{11****}, RODOLFO IZQUIERDO^{12*****}

Resumen

La dopamina (DA) es un neurotransmisor presente en las vías nigroestriatales, mesolímbicas, mesocorticales y tuberoinfundibulares, y su desbalance está implicado en las enfermedades neurodegenerativas, neuropsiquiátricas y neurohipofisarias. Con el propósito de contribuir a la búsqueda de nuevos fármacos capaces de restablecer la homeostasis de la transmisión dopaminérgica central, se sintetizó el compuesto **2 (JOGE)** y se realizaron evaluaciones farmacológicas, como el efecto diurético y natriurético inducido por la administración central del compuesto, el comportamiento conductual estereotipado y el estudio teórico-computacional de la densidad funcional. Los resultados farmacológicos preliminares respaldan la hipótesis de que JOGE activa de manera significativa el sistema dopaminérgico y, posiblemente, el sistema serotoninérgico del sistema nervioso central, lo que abre líneas de investigación sobre su perfil de receptores y su potencial aplicación en modelos de disfunción dopaminérgica.

Palabras clave: Profármaco, agonista dopaminérgico, agonista serotoninérgico, cálculos (DFT), momento dipolar

Abstract

Dopamine (DA) is a neurotransmitter present in the nigrostriatal, mesolimbic, mesocortical, and tuberoinfundibular pathways, and its imbalance is implicated in neurodegenerative, neuropsychiatric, and neurohypophyseal diseases. To contribute to the search for new drugs capable of restoring homeostasis in central dopaminergic transmission, compound **2 (JOGE)** was synthesized, and pharmacological evaluations were performed, including the study of the diuretic and natriuretic effects induced by central administration of the compound, stereotyped behavioral responses, and a theoretical-computational study of functional density. Preliminary pharmacological results support the hypothesis that JOGE significantly activates the dopaminergic system and, possibly, the serotonergic system of the central nervous system, opening avenues for research into its receptor profile and potential applications in models of dopaminergic dysfunction.

Keywords: Prodrug, dopamine agonist, serotonergic agonist, calculi (FTD), dipole moment

*Laboratorio de Síntesis Orgánica, Diseño y Evaluación Farmacológica de Nuevos Productos. Departamento de Química, Facultad Experimental de Ciencias, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. **Laboratorio de Síntesis Orgánica, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela. ***Laboratorio de Neuropéptidos, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela. ****Department of Chemistry, University of Florida, Gainesville, Florida, USA. *****Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Engenharia, Caixa Postal 31, 15385-000, Ilha Solteira, SP, Brasil. Correspondencia: ja116ag@gmail.com

Orcid: ¹[0000-0002-2423-3285](https://orcid.org/0000-0002-2423-3285)
²[0000-0001-5894-0706](https://orcid.org/0000-0001-5894-0706)
³[0009-0006-9102-5175](https://orcid.org/0009-0006-9102-5175)
⁴[0000-0001-7327-166X](https://orcid.org/0000-0001-7327-166X)
⁵[0000-0002-5014-2280](https://orcid.org/0000-0002-5014-2280)
⁶[0000-0003-3324-6202](https://orcid.org/0000-0003-3324-6202)

⁷[0000-0002-7993-8389](https://orcid.org/0000-0002-7993-8389)
⁸[0000-0002-2978-8693](https://orcid.org/0000-0002-2978-8693)
⁹[0000-0003-4404-2619](https://orcid.org/0000-0003-4404-2619)
¹⁰[0000-0001-9662-4405](https://orcid.org/0000-0001-9662-4405)
¹¹[0000-0003-1812-0759](https://orcid.org/0000-0003-1812-0759)
¹²[0000-0002-4326-129X](https://orcid.org/0000-0002-4326-129X)

DOI: [10.54305/RFFUCV.2026.89.1.8](https://doi.org/10.54305/RFFUCV.2026.89.1.8)
Disponible: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff

Recepción: 05/05/2026
Aprobación: 02/06/2026

Rev. Fac. Farmacia 89(1): 94-121. 2026

Introducción

La dopamina (DA) 1 (Figura 1) es un neurotransmisor presente en las vías nigroestriatales, mesolímbicas, mesocorticales y tuberoinfundibulares, y su desbalance está implicado en las enfermedades neurodegenerativas, neuropsiquiátricas y neurohipofisarias. La dopamina se encuentra en dos rotámeros, α y β , y su acción está mediada por su interacción con receptores específicos, que se clasifican en cinco subtipos (D1, D2, D3, D4 y D5) (Beaulieu y Gainetdinov, 2011).

La regulación central dopaminérgica de la excreción renal de sodio y agua constituye un eje neuro-renal altamente especializado que participa de manera decisiva en la homeostasis hidroelectrolítica y en el control del volumen extracelular. La evidencia acumulada desde los estudios clásicos (Lokhandwala y col., 1990; Mo y Lokhandwala, 1994; Hussain y Lokhandwala, 1997) ha sido ampliada por investigaciones contemporáneas que demuestran que los receptores dopaminérgicos centrales de las familias D1-like y D2-like ejercen efectos opuestos pero complementarios sobre la natriuresis y la diuresis, integrando mecanismos neuroendocrinos, autonómicos y humorales. En efecto, la activación central de los receptores D1-like (D1 y D5) promueve una respuesta natriurética y diurética, mientras que los receptores

D2-like reducen la señalización mediada por AMPc y ejercen un efecto modulador opuesto sobre la actividad neuronal (Beaulieu y Gainetdinov, 2011).

Los estudios de clonaje molecular y farmacología confirman que los receptores dopaminérgicos se agrupan en dos familias: D1-like (D1 y D5) y D2-like (D2, D3 y D4), acopladas principalmente a las proteínas Gs/olf y Gi/o, respectivamente (Civelli y col., 1993; Richtand y col., 1995; Zhuang y col., 2021). Los receptores D1-like estimulan la adenilil ciclasa, que aumenta los niveles de AMPc, la cual activa la proteína quinasa A (PKA) y las cascadas de fosforilación, lo que favorece la fosforilación de múltiples dianas intracelulares, potenciando la excitabilidad neuronal y aumentando la fosforilación de múltiples dianas intracelulares. El aumento de la actividad de la quinasa dependiente de AMPc modula la actividad neuronal en núcleos hipotalámicos como el paraventricular (PVN) y el supraóptico (SON), así como en áreas del tallo cerebral involucradas en la integración autonómica (Beaulieu y Gainetdinov, 2011). Como consecuencia, se potencia la liberación de hormonas natriuréticas, entre ellas la oxitocina y el péptido natriurético auricular (PNA), que actúan sobre el túbulo renal, inhibiendo la reabsorción de sodio, particularmente mediante la reducción de la actividad de NHE3 (intercambiador sodio-hidrógeno tipo 3 (Na^+/H^+ Exchanger 3)), una proteína de membrana esencial para la regulación

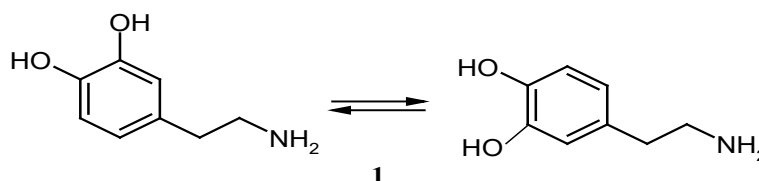


Figura 1. Rotámeros de la dopamina (DA)

del pH intracelular, la absorción de sodio y el equilibrio ácido-base en varios tejidos) y de la Na⁺/K⁺-ATPasa en el túbulo proximal (Olivares-Hernández y col., 2021). Además, la activación central D1-like reduce el tono simpático renal, lo que incrementa el flujo sanguíneo renal y facilita la excreción de sodio. Estudios recientes han demostrado que los receptores D5 desempeñan un papel más relevante de lo previamente reconocido, especialmente en la modulación del estrés oxidativo central y en la inhibición del eje renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), lo que contribuye a una respuesta natriurética más robusta en condiciones de sobrecarga de volumen o de ingesta elevada de sal (Zeng y Jose, 2011–2018).

En contraste, la activación central de los receptores D2-like (D2, D3 y D4) ejerce un efecto antinatriurético y antidiurético. Estos receptores, acoplados a proteínas Gi, inhiben la adenilil ciclasa y reducen los niveles intracelulares de AMPc, lo que atenúa la liberación de hormonas natriuréticas y disminuye la actividad de las vías eferentes que promueven la excreción renal de sodio (Luo y Lokhandwala, 1999). La estimulación de los receptores D2-like en regiones como el hipotálamo lateral y el núcleo del tracto solitario incrementa el tono simpático renal, lo que favorece la reabsorción tubular de sodio y la retención de agua (Van den Buuse, 1997). Investigaciones recientes han mostrado que la activación central D2-like modula la sensibilidad del barorreflejo y participa en la regulación del estrés oxidativo y de la neuroinflamación, procesos que contribuyen al desarrollo de la hipertensión neurogénica (Beaulieu y Gainetdinov, 2023). Asimismo, modelos experimentales de hipertensión sensible

a la sal han demostrado que la inhibición selectiva de los receptores D2-like puede restaurar la natriuresis y mejorar la respuesta renal ante la expansión de volumen (Zeng y Jose, 2011–2018).

Adicionalmente, a nivel central, los receptores D2-like en el hipotálamo, el tronco encefálico y los núcleos del sistema nervioso autónomo modulan el tono simpático y la liberación de vasopresina, influyendo tanto en la resistencia vascular periférica como en el volumen intravascular (Son y col., 2013; Bourque y Olié, 1997). La activación de D2 puede reducir la descarga simpática y la liberación de vasopresina, favoreciendo la vasodilatación y la diuresis; su bloqueo crónico, como ocurre con los antipsicóticos típicos, se ha asociado con aumento de peso, retención de líquidos y elevación de la presión arterial en algunos pacientes (De Hert y col., 2012). En este contexto, la inhibición por haloperidol de la respuesta diurética y natriurética a la DA-IVT es consistente con la interrupción de un circuito dopaminérgico dependiente de D2 que normalmente contribuiría a limitar la presión arterial mediante la reducción del tono simpático y la facilitación de la excreción renal de sodio y agua (Torres y col., 1989). La evidencia indica que la dopamina y la vasopresina se integran en un circuito de osmorregulación en el que los receptores D1-like tienden a favorecer natriuresis y diuresis, reduciendo la respuesta tubular a vasopresina y atenuando la inserción de acuaporina-2 en el túbulo colector (Jose y col., 2016; Pravikova y Ivanova, 2022), mientras que los receptores D2-like pueden ejercer un efecto dual; por un lado, inhiben la liberación de vasopresina desde neuronas magnocelulares, y por otro, modulan la reabsorción tubular y el tono vascular renal, con resultados que dependen del estado de

volumen, la presión arterial y la actividad del RAAS (Cuevas y col., 2013; Zeng y col., 2018).

En conjunto, la activación coordinada de receptores D1-like y D2-like contribuye a limitar la retención de sodio y agua en situaciones de sobrecarga salina o de volumen expandido, actuando como un "freno dopaminérgico" sobre los mecanismos antidiuréticos y presores. La interacción entre los sistemas D1-like y D2-like constituye un mecanismo de control fino que permite ajustar la excreción renal de sodio en función de las demandas fisiológicas. La señalización dopaminérgica central influye no solo en la liberación de péptidos natriuréticos y en la modulación autonómica, sino también en la actividad de sistemas neurohormonales como el SRAA y la vasopresina (UpToDate, 2024). La integración de estos mecanismos ha permitido comprender que la dopamina central actúa como un regulador maestro de la homeostasis hidrosalina, con implicaciones directas en la fisiopatología de la hipertensión arterial, la insuficiencia renal y los trastornos del manejo de sodio.

La literatura reciente ha ampliado este marco conceptual al demostrar que la disfunción de los receptores dopaminérgicos centrales, ya sea por alteraciones genéticas, estrés oxidativo, inflamación neurogénica o cambios inducidos por la dieta, contribuye a un fenotipo de retención de sodio y aumento del tono simpático característico de diversas formas de hipertensión resistente. Estos hallazgos han reavivado el interés en los receptores dopaminérgicos como dianas terapéuticas potenciales para el tratamiento de trastornos cardiovasculares y renales.

Por otra parte, en los ganglios basales, los receptores D1 y D2 se expresan predominantemente en neuronas espinosas medias de la vía directa (D1) y de la vía indirecta (D2), respectivamente (Gerfen y Surmeier, 2011). La activación de D1 en la vía directa facilita la iniciación y la ejecución de programas motores, mientras que la activación de D2 en la vía indirecta reduce la inhibición del movimiento. El equilibrio entre ambas vías es crucial para la selección de acciones y la supresión de movimientos repetitivos.

La administración de agonistas dopaminérgicos potentes o psicoestimulantes (anfetamina, cocaína) produce conductas estereotipadas (lamido, masticación vacía, giros repetitivos) que dependen de la coactivación de los receptores D1 y D2 en el estriado dorsal (Canales y Graybiel, 2000; Bateup y col., 2010). El bloqueo selectivo de D1 reduce de manera marcada la estereotipia inducida por anfetamina, mientras que el bloqueo de D2 la modula de manera más compleja, afectando tanto la intensidad como la organización temporal de los patrones repetitivos (Canales y Graybiel, 2000).

Los antagonistas D2 típicos, como haloperidol, reducen la estereotipia inducida por agonistas dopaminérgicos, pero a dosis altas pueden generar patrones motores anómalos (acinesia, catalepsia, discinesias tardías) que también reflejan una desregulación del equilibrio D1/D2 en los circuitos estriatales (Gerfen y Surmeier, 2011; Bateup y col., 2010). En modelos animales, la manipulación genética del receptor D2 en neuronas de la vía indirecta altera la susceptibilidad a conductas repetitivas y compulsivas,

lo que vincula al receptor D2 con la estereotipia motora y con fenotipos de tipo trastorno obsesivo-compulsivo (Bateup y col., 2010).

Con el propósito de contribuir a la búsqueda de nuevos fármacos que restablezcan la homeostasis de la transmisión dopaminérgica, se han diseñado y sintetizado numerosos compuestos, a los cuales se les han incorporado aproximaciones farmacofóricas necesarias para interactuar con los receptores involucrados en el sistema dopaminérgico central.

Los compuestos **3** y **4** (Figura 2) fueron diseñados, sintetizados y evaluados farmacológicamente como agonistas dopaminérgicos centrales. El compuesto **3** mostró una respuesta conductual estereotipada como agonista, así como actividad diurética y natriurética al ser administrado por vía IVT (intracerebroventricular) mediada por mecanismos dopaminérgicos centrales, además de ser un inhibidor de la enzima MAO. El compuesto **4** indujo un efecto antidiurético y una reducción gradual de las concentraciones de sodio y potasio excretados en la orina (Ángel y col., 2000a,b; Ángel y col., 2020).

A la luz de esta evidencia, se sintetizó el compuesto **2** y se realizaron estudios farmacológicos para evaluar el efecto diurético y natriurético, así como el

comportamiento conductual estereotipado mediado centralmente. Igualmente, se realizó el estudio teórico computacional y funcional de la densidad del compuesto **2**.

PARTE EXPERIMENTAL

2.1 Materiales y Métodos

Todos los reactivos y solventes utilizados en la síntesis fueron de grado analítico; cuando fue necesario, los solventes se sometieron a procesos previos de secado según métodos estándar. Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C se obtuvieron en un espectrómetro Jeol Eclipse 270 (270 MHz/67,9 MHz) ubicado en la Facultad de Farmacia de la UCV. Los desplazamientos químicos se reportan en partes por millón (ppm). Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Stuart Scientific y están sin corregir. Los procesos de hidrogenación catalítica se realizaron con un aparato Parr de baja presión y utilizando Pd/C al 10% como catalizador. El análisis elemental se realizó en un equipo Perkin Elmer 2400 CHN *elemental analyzer*; los resultados están dentro del rango de $\pm 0,4\%$ del valor teórico.

2.2 Sección Síntesis Orgánica

2.2.1 Procedimiento general para la síntesis del compuesto clorhidrato 4-amino-2a,3,4,5-tetrahidroacenaftenona (**2**).

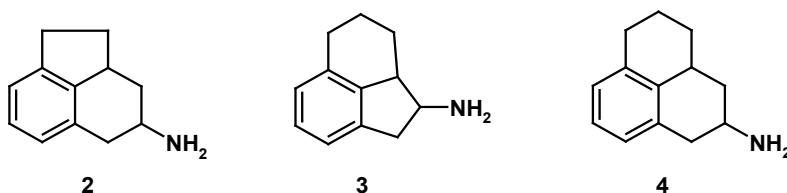
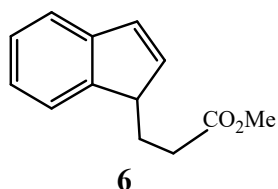


Figura 2. Compuestos **2** - **4**

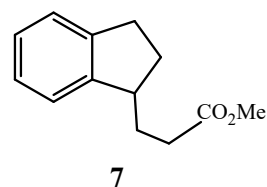
Síntesis del β -(1-indenil)-propionato de metilo (6)

En un balón de 100 mL se disolvieron 1,495 g (65,0 mmol) de sodio metálico en 10 mL de metanol libre de agua; a esto se le añadió, por medio de un embudo de adición, una solución de 5,8 mL (5,61 g - 65,0 mmol) de acrilato de metilo y 10,08 mL (10 g - 86,0 mmol) de indano (5) en 15 mL de metanol, sometiendo la mezcla a agitación y reflujo durante 2 horas. Finalizada la reacción y tras el enfriamiento, se adicionó ácido acético concentrado a la mezcla hasta alcanzar un pH de 6. La fase orgánica se extrajo con cloroformo. El extracto orgánico se lavó sucesivamente con solución saturada de cloruro de sodio y con agua, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida para obtener un aceite amarillo de 7,9 g (60,41%).



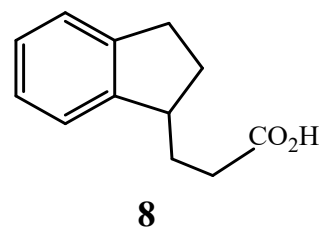
Síntesis del β -(1-indenil)-propionato de metilo (7)

Se tomaron 2,0 g (9,90 mmol) del compuesto (6) y se hidrogenó sobre Pd/C al 5% (0,2 g) al 10 % de etanol. Una vez consumida la cantidad calculada de hidrógeno, el catalizador se removió por filtración y el solvente se evaporó a presión reducida, para obtener 1,98 g (98 %) de un aceite amarillo p.e. 145 °C a mm de Hg.



Síntesis del ácido β -(1-indanil)-propiónico (8)

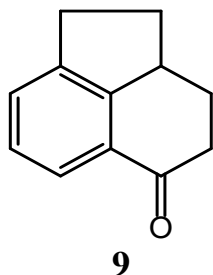
En un balón de 100 mL con 5,15 g (25 mmol) del compuesto (7) disueltos en 60 mL de una solución de NaOH al 20% y 10 mL de etanol. La mezcla se calentó en reflujo a 110 °C durante 1 hora y posteriormente se mantuvo a 90-110 °C durante 5 horas. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo, diluido en agua, se ajustó a pH 5 con ácido sulfúrico concentrado y se extrajo con cloroformo. Los volátiles se evaporaron y se obtuvo un aceite marrón que, al ser destilado al vacío, produjo 4,20 g (87 g %), p.e. 145°C.



Síntesis del 2a, 3, 4, 5-tetrahidro-5-acenaftenona (9)

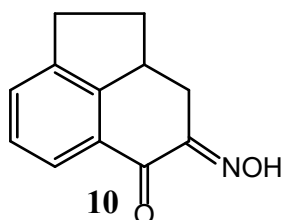
A 15 g de ácido polifosfórico, previamente calentado a 60 °C en un balón de 100 mL, se le añadió 1,0 g (5,2 mmol) del compuesto (8); se agitó manualmente durante 30 minutos, manteniendo la temperatura entre 80 y 120 °C. Luego, se añadió hielo triturado y se agitó vigorosamente, lo que provocó

la solidificación del producto de la reacción, que se extrajo con éter etílico. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y bicarbonato de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Los volátiles fueron evaporados bajo presión reducida, obteniéndose un sólido amarillo que, al ser recrystalizado con etanol-agua, dio 0,65 g (67%) de un sólido blanco, p.f. 85-86°C.



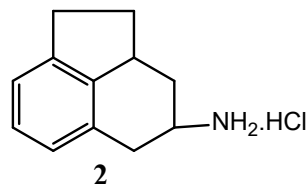
Síntesis del 2a, 3, 4, 5-tetrahidro-4-oximino-5-acenaftenona (10)

Una solución de 2,1 g (12,2 mmol) del compuesto (9), 2,12 g (20,6 mmol) de nitrito de n-butilo y 20 mL de terbutanol fueron añadidos a 0,47 g (20,6 mmol) de sodio metálico y 20 mL de terbutanol. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 5°C, posteriormente, a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se evaporó a presión reducida y el sólido resultante se disolvió en 20 mL de agua. Posteriormente, esta solución acuosa fue lavada con benceno y la fase acuosa se ajustó a pH 6 con una solución de ácido clorhídrico al 10%, lo que provocó la formación de un sólido marrón que, al ser recrystalizado en acetona-agua, produjo 1,45 g (59%) de un sólido verde oliva, p.f. 179-180°C.



Síntesis de la mezcla diasteroisomérica del clorhidrato del 4-amino-2a,3,4,5-tetrahidro-5-acenafteno (2)

Se tomó 1 g (4,97 mmol) del compuesto (10), se hidrogenó sobre Pd/C al 10 % (0,3 g) en 1 mL de ácido sulfúrico y 9 mL de acético. Una vez consumida la cantidad de hidrógeno, el catalizador se retiró mediante filtración y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo fue diluido en agua, neutralizado con una solución saturada de hidróxido de sodio y ajustado a pH 10. Se extrajo con diclorometano, se lavó con agua, se secó el extracto orgánico sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y se obtuvo un aceite verde oscuro, que se disolvió en cloroformo y se trató con una mezcla de éter clorhídrico, obteniéndose un sólido amorfo que se recrystalizó en isopropanol-éter etílico. El sólido se pasó posteriormente por una microcolumna de sílica gel G y se eluyó con cloroformo y metanol. El sólido resultante, amarillo, 0,79 g (77%) p.f. 235 °C.



¹H-RMN (MeOH-d₃) δ ppm: 1,5 (m, 1H, CH₂C_{2p ax}, J= 6,42 Hz); 1,62 (m, 1H, CH₂C_{1p ax}, J= 16,47Hz); 2,4 (m, 2H, CH₂C₁ y C_{2p ec}, J₁= 6,93Hz J₂=6,68 Hz); 2,79 (m, 1H, CH₂C_{3p ax}, J= 16,47Hz); 2,9 (m, 2H, CH₂C_{3p ec} y C_{5p ax}, J=7,42 Hz y J=); 3,09 (m, 1H, CH C_{2a}, J=); 3,2 (dd, 1H, CH₂, C_{5p ec}, J=), C₄, J=); 6,92 (m, 1H, HC₇, J=); 7,06 (m, 1H, HC₈, J=); 7,11 (m, 1H, HC₆, J= 8,16 Hz).

¹³C-RMN (MeOH-d₃) δ ppm: 31,29 (CH₂, C₃); 31,67 (CH₂, C₅); 33,77 (CH₂,

C_2); 34,49(CH_2 , C_1); 40,69 (CH , C_{2a}); 48,68 (CH , C_4); 121,98 (CH , C_7); 124,60 (CH , C_8); 127,13 (CH , C_6). Las señales de los carbonos aromáticos cuaternarios se observan a 129,30; 142,17; 142,82.

RMN-HETCOR: Las señales a 1,5ppm y 2,4 (m, 2H, CH_2) se correlacionan con la señal a 33,77ppm (CH_2 , C_2), a 1,62ppm y 2,4ppm (m, 2H, CH_2) con la señal a 34,49ppm (CH_2 , C_1), se observa la correlación de la señal a 31,29 (CH_2 , C_3) con las señales a 2,79 y 2,9 (m, 2H, CH_2), la señal de ^{13}C a 31,67 (CH_2 , C_5) fue correlacionado con las señales a 2,9 (m, 1H, CH_2) y 3,2 (dd, 1H, CH_2), a 3,09 (m, 1H, CH) y 3,67 (m, 1H, CH) dos señales correlacionados con las que se observan a 40,69 (CH , C_{2a}) y 48,68 (CH , C_4), respectivamente. Los metinos aromáticos se aprecian en la correlación entre las señales 6,92 (m, 1H, HC), 7,06 (m, 1H, HC) y 7,11 (m, 1H, HC) con 127,13 (CH , C_6), 121,98 (CH , C_7) y 124,60 (CH , C_8).

Análisis calculado para $C_{12}H_{16}ClN$:

C, 68,73; H, 7,69; N, 6,68. Encontrado: C, 68,81; H, 7,73; N, 6,92.

SECCIÓN FARMACOLÓGICA

Evaluación del efecto sobre el control hidromineral

Se usaron ratas albinas, *Sprague-Dawley*, machos (220-280 g), $N=24$, con agua y alimento *ad libitum*, en condiciones controladas de temperatura y fotoperíodo (luz desde las 06:00 a.m. hasta las 18:00). Se implantó una cánula en el ventrículo lateral izquierdo bajo anestesia con pentobarbital sódico (40 mg/kg, i.p.), a 1 mm caudal a la sutura coronal y a 1,5 mm lateral a

la sutura sagital del cráneo, con ayuda de un aparato estereotáxico (David Kopf Instruments). La cánula fue sellada al cráneo con silicón adhesivo. Se permitió un período postoperatorio no inferior a 72 horas, durante el cual los animales tuvieron libre acceso al agua y al alimento (Ratarina®), hasta la realización del experimento. La inyección intracerebroventricular (IVT) se realizó con una inyectora Hamilton, acondicionada con un tope para asegurar únicamente la penetración necesaria de la aguja en la cánula. La canulación IVT fue confirmada *post mortem* mediante la inyección, previa a la decapitación, de una solución de colorante (Fast Green, 5 μ L). Sólo se utilizaron los datos experimentales de aquellos animales en los que el colorante se había distribuido en los ventrículos laterales, tercero y cuarto. Tres días después de la canulación, los animales fueron pesados y colocados en jaulas metabólicas. A las 9:00 h, fueron inyectadas IVT, como un bolo en 10 s, con solución salina (10 μ L) o con JOGE (en dosis de 50, 100 y 200 μ g/10 μ L); preparada en solución salina. Inmediatamente se les suministró a los animales una carga oral de agua a 20 mL/kg de peso corporal.

Otro grupo de ratas ($N=24$), con cánula IVT se empleó para evaluar el efecto central de la dopamina sobre la diuresis y la natriuresis (Control y DA). Para ello, un grupo de ratas recibió una dosis subcutánea de haloperidol (H) (2,5 y 1,25 mg/g, $n = 30$) o de vehículo (V) (ácido tartárico al 0,3 %, $n = 24$) a las 18 h y 2 horas antes de la IVT-DA. A las ratas que recibieron cada pretratamiento se les inyectó por vía IVT, en bolo durante 10 segundos, solución salina (S) (5 μ L) o dopamina (100 pg/5 μ L). La orina fue recolectada a las 3 y 6 h; la vejiga fue vaciada suavemente mediante masaje suprapúbico. La cantidad

de sodio y potasio en las muestras de orina recolectadas se determinó mediante fotometría de llama.

Todos los resultados se expresaron como la media más o menos el error estándar de la media ($X \pm E.E.M.$). Las diferencias significativas entre los distintos tratamientos se evaluaron mediante el análisis de varianza (ANOVA) de dos vías y el rango estadístico de Student-Newman-Keuls. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

Evaluación de la conducta estereotipada

Se utilizaron 80 ratas macho *Sprague-Dawley* de 150-300 g, p.c. Los animales se mantuvieron en jaulas metálicas, con suministro de agua potable, una dieta de Ratarina® (Protinal) a libre acceso y ciclos controlados de luz y oscuridad. El modelo animal experimental ha mostrado respuestas intensas a los agentes farmacológicos y ha sido ampliamente utilizado para evaluar compuestos dopaminérgicos, lo que permite determinar si un compuesto actúa como agonista o antagonista.

Se organizaron 5 grupos experimentales:

Grupo 1: Administración del compuesto orgánico (**2**, JOGE) por vía IVT en tres dosis individuales de 50 µg/5 µL, 5 µg/5 µL y 0,5 µg/5 µL (4 ratas por dosis).

Grupo 2: Administración de los antagonistas de receptores dopaminérgicos (haloperidol, ziprasidona, clozapina y sulpiride) en dosis individuales de 0,25 mg/Kg (PC), por vía i.p. Transcurridos 15 minutos, se administró (IVT) el compuesto orgánico evaluado (**2**) como agonista en las dosis individuales de 50 µg/5 µL y 5 µg/5 µL,

que presentaron mayor actividad en análisis previos del Grupo 1 (4 ratas por dosis).

Grupo 3: Administración de los agonistas de receptores dopaminérgicos (Apomorfina y Bromocriptina), en dosis individuales de 0,25 mg/Kg (PC), por vía i.p. En este caso, las dosis individuales (50 µg/5 µL y 5 µg/5 µL) del compuesto orgánico evaluado (**2**) como antagonista se administraron por vía IVT 15 minutos antes de los agonistas (4 ratas por agonista).

Grupo 4: Administración de antagonistas (haloperidol, ziprasidona, clozapina y sulpiride), previa administración individual (15 minutos antes) de apomorfina y bromocriptina, para evaluar los patrones de agonista (4 ratas por agonista).

Grupo 5: Administración de solución salina como grupo control negativo (4 ratas).

SECCIÓN MODELAJE MOLECULAR

Para establecer una aproximación químico-medicinal al diseño y la evaluación farmacológica del profármaco **2** y del posible compuesto activo **2a** fue necesario realizar un estudio conformacional y electrónico a nivel computacional. Se realizaron los cálculos mecanocuánticos con el programa GAUSSIAN-09 (G-09) (Frisch y col., 2016), un paquete de química computacional que ofrece varios métodos para calcular propiedades de sistemas moleculares y periódicos, utilizando descripciones mecanocuánticas estándar de las funciones de onda o de la densidad electrónica. Para optimizar las estructuras, se combinó la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) (Silva-Junior y col., 2017), empleando

el funcional híbrido de rango separado ω B97XD con el conjunto base 6-31+G^{**}. A las estructuras optimizadas se les calcularon los potenciales electrostáticos moleculares (PEM) en las formas neutra (2a) y catiónica (2a-H⁺) (North, 1989; Polilzer y Truhlar, 1991; Carrupt y col., 1991; Murray y Sen, 1996; Sarai, 1989).

Resultados y Discusión

La síntesis del producto final **2** (JOGE) se inició mediante la reacción del compuesto **5** con acrilato de metilo en presencia de metóxido de sodio, bajo las condiciones de una reacción de Michael, para obtener el compuesto **6**. A partir de este, de forma sucesiva se realizaron las reacciones de hidrogenación catalítica, hidrólisis, La acilación intramolecular del tipo Friedel-Kraft, cetoximación y finalmente la posterior hidrogenación catalítica en presencia de una mezcla de ácido sulfúrico/ácido acético empleando Pd-C al 10%, lo que dio como resultado el producto final **2** y se confirmó de acuerdo a sus datos espectroscópicos de RMN ¹H y ¹³C, punto de fusión y análisis elemental, como mezcla diastereoisomérica (Rapoport y Pasky, 1956; Koo, 1953; Cannon y col., 1983; Cannon y col., 1985; Pérez y col., 1995; Angel y col., 2000a,b; Angel y col., 2020). El compuesto **2** es soluble en agua y sólo el centro quiral del carbono que contiene el grupo amino es válido para la respuesta farmacológica, mientras que el otro centro quiral en la posición 2a no interviene en la interacción con el sitio de acción. Es decir, este novedoso profármaco (JOGE) se comportará como una mezcla racémica.

Efectivamente, el compuesto **2** (JOGE) fue concebido como una 2-aminotetralina rígida derivada del núcleo 2a,3,4,5-tetrahidro-5-acenaftenona, incorporando en su arquitectura el farmacóforo feniletilamínico, elemento estructural clave en los agonistas dopaminérgicos centrales. Esta estrategia de diseño se fundamenta en la optimización conformacional previamente aplicada a los compuestos **3** y **4** desarrollados por nuestro grupo (Ángel y col., 2000a,b; Ángel y col., 2020; Rodríguez y col., 2003), que demostraron que la restricción espacial del esqueleto tetralínico favorece la interacción con receptores dopaminérgicos del sistema nervioso central (SNC). En este contexto, JOGE, una vez sintetizado, fue evaluado farmacológicamente para caracterizar su perfil dopaminérgico central.

Los antecedentes farmacológicos de los análogos estructurales sustentan la racionalidad del diseño. El compuesto **3** exhibió una respuesta conductual estereotipada típica de los agonistas dopaminérgicos, así como actividad diurética y natriurética tras su administración IVT (Orfila y col., 1994; Pérez y col., 1995). Además, se identificó como inhibidor de la monoaminoxidasa (MAO), lo que sugiere un doble mecanismo de potenciación dopaminérgica: acción directa sobre los receptores y aumento de la disponibilidad sináptica de dopamina. Por su parte, el compuesto **4** indujo un efecto antidiurético, acompañado de una disminución progresiva de la excreción urinaria de sodio y potasio, lo que evidencia un perfil funcional diferenciado pese a compartir el mismo núcleo estructural (Angel y col., 2000a,a,b; Angel y col., 2020).

La comparación integrada de estos compuestos revela un aspecto fisiológicamente relevante: la modulación del equilibrio hidroelectrolítico a través de vías dopaminérgicas centrales. La dopamina cerebral regula la actividad simpática, la liberación de vasopresina y la modulación de circuitos hipotalámicos que influyen en la función renal. En consecuencia, los efectos diuréticos y natriuréticos observados para el compuesto **3**, así como el efecto antidiurético del compuesto **4**, son coherentes con la participación de mecanismos dopaminérgicos centrales, tal como se ha demostrado en estudios previos (Angel y col., 2000a,b). Estas respuestas divergentes sugieren que pequeñas variaciones estructurales dentro de la familia de aminotetralinas rígidas pueden modificar la selectividad o eficacia relativa sobre subtipos de receptores dopaminérgicos (D1-like vs. D2-like), o bien modular vías serotoninérgicas o adrenérgicas accesorias.

En este marco, el compuesto **2** (JOGE) se posiciona como un candidato relevante para explorar la relación entre la rigidez estructural, la afinidad por receptores dopaminérgicos y los efectos integrados sobre la conducta estereotipada y la homeostasis hidroelectrolítica. Su diseño racional, sustentado en farmacóforos validados y en la experiencia previa con los compuestos **3** y **4**, permite anticipar un perfil agonista central cuyo estudio detallado contribuirá a esclarecer los mecanismos neurofarmacológicos que vinculan la dopamina del SNC con la regulación renal y cardiovascular.

La realización de ensayos farmacológicos preliminares *in vivo* del compuesto **2** (JOGE) constituye un paso esencial para dilucidar su posible acción

central y su integración funcional en los circuitos dopaminérgicos del SNC. La pertinencia de esta aproximación se sustenta en la evidencia acumulada que sitúa a los receptores dopaminérgicos D2 como nodos críticos en la regulación neuroendocrina, autonómica y conductual.

En los ganglios basales, los receptores D1 y D2 organizan la selección de acciones y la expresión de conductas estereotipadas, de modo que el equilibrio funcional entre ambas vías determina la aparición de patrones motores repetitivos o, en el extremo opuesto, de estados hipocinéticos (Gerfen y Surmeier, 2011; Canales y Graybiel, 2000). Este marco conceptual es particularmente relevante para el estudio de JOGE, dado que los agonistas dopaminérgicos que actúan a nivel central suelen inducir estereotipias específicas cuya intensidad y cualidad permiten inferir la participación relativa de subtipos de receptores.

La convergencia de estos tres dominios —neuroendocrino, autonómico y motor— permite plantear que los receptores D2 centrales constituyen un eje integrador que vincula la regulación de la conducta, el control simpático y la homeostasis renal. Bajo esta perspectiva, la hipótesis de que JOGE ejerza su acción mediante la activación de receptores D2 es coherente con su diseño estructural y con los antecedentes farmacológicos de compuestos análogos desarrollados por nuestro grupo. Además, abre la posibilidad de evaluar, en un mismo modelo experimental, correlatos conductuales (como la estereotipia), parámetros cardiovasculares y variables hidrominerales, lo que permite una caracterización multidimensional de su perfil farmacológico. Por ello, fue pertinente evaluar la posible acción

farmacológica central del compuesto 4-amino-2a,3,4,5-tetrahidrocenafteno (**2**, JOGE), integrando medidas conductuales, autonómicas y renales para determinar su contribución al circuito dopaminérgico central y su potencial relevancia fisiológica.

La hipótesis central de este estudio plantea que el compuesto novel **2** (JOGE) ejerce acciones directas sobre el sistema dopaminérgico central, donde actuaría como un agonista dopaminérgico con preferencia funcional por los receptores D2. Por ello, es razonable anticipar que sus efectos no se limiten a la modulación hidromineral, sino que también impacten la organización de la conducta motora, en particular la expresión de patrones estereotipados dependientes de circuitos estriatales y mesolímbicos.

En el hipotálamo y en la neurohipófisis, los receptores D2 regulan la liberación de prolactina, oxitocina y vasopresina, actuando como moduladores de señales osmóticas y volumétricas que ajustan la respuesta neuroendocrina a las demandas homeostáticas (Ben-Jonathan y Hnasko, 2001; Bourque y Oliet, 2022). Paralelamente, en los ganglios basales, los receptores D1 y D2 organizan la selección de acciones y la expresión de estereotipias, de modo que su activación diferencial puede generar patrones motores repetitivos o, en su defecto, estados hipocinéticos (Gerfen y Surmeier, 2011; Canales y Graybiel, 2000). Estos elementos sustentan la idea de que los receptores D2 centrales conforman un eje funcional que vincula la conducta, el sistema nervioso autónomo y la función renal.

Con base en este marco conceptual, se seleccionaron dos modelos experimentales

para evaluar la acción central de JOGE. En primer lugar, se emplearon ratas de la cepa *Sprague-Dawley* con cánula IVT para caracterizar preliminarmente su efecto sobre el equilibrio hidromineral (diuresis y natriuresis) y compararlo con la respuesta inducida por dopamina administrada por la misma vía. Este modelo permite aislar la acción central del compuesto y evaluar su capacidad para modular variables renales dependientes de los circuitos dopaminérgicos hipotalámicos.

En segundo lugar, se utilizaron ratas macho *Sprague-Dawley* para analizar el perfil conductual estereotipado inducido por JOGE mediante un diseño farmacológico que incorpora agonistas dopaminérgicos (Apomorfina y Bromocriptina) y antagonistas que actúan en diferentes receptores (Haloperidol, Ziprasidona, Clozapina y Sulpiride). Este enfoque permite determinar si la conducta inducida por JOGE comparte características con la activación dopaminérgica clásica y, en especial, si su efecto es sensible al bloqueo de los receptores D2, lo cual constituiría evidencia funcional directa de su mecanismo de acción central.

Los resultados mostraron que la administración IVT de JOGE (**2**) incrementó significativamente el volumen urinario a las 3 horas con la dosis de 50 µg/10 µL y a las 6 horas con las tres dosis evaluadas ($F = 3,69$; $p < 0,05$). La excreción urinaria de sodio también aumentó significativamente a las 3 y 6 horas con la dosis de 50 µg/10 µL ($F = 3,35$; $p < 0,03$) y a las 6 horas con la dosis de 100 µg/10 µL ($F = 3,07$; $p < 0,04$). En contraste, la excreción de potasio solo mostró un incremento significativo a las 3 horas con la dosis de 50 µg/10 µL, sin alteraciones relevantes en la relación sodio/potasio (Figura 3). Este patrón es

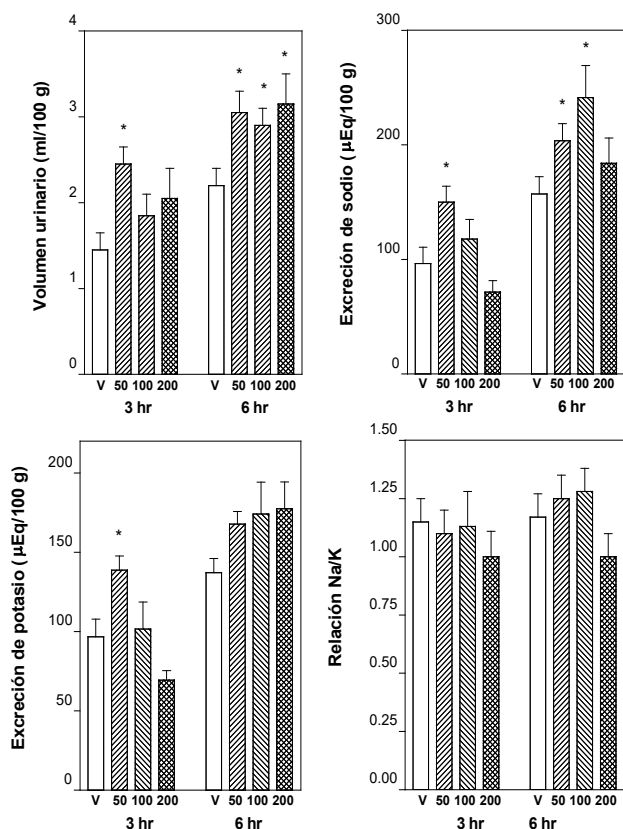


Figura 3. Efecto del compuesto JOGE-IVT sobre el metabolismo hidromineral en ratas. Un grupo de ratas (N=24) fue tratado IVT con vehículo (V) (10 μ L de NaCl al 0,9%) o con el compuesto **2** (JOGE) a las dosis de 50, 100 y 200 μ g/10 μ L. * $p < 0,05$ comparado con vehículo

consistente con una modulación central dopaminérgica, particularmente a través de mecanismos dependientes de D2 que regulan la liberación de vasopresina y el tono simpático renal.

Efectos del pretratamiento con haloperidol sobre la respuesta urinaria ante la administración intracerebroventricular de dopamina

La respuesta urinaria a la IVT-DA en ratas pretratadas con haloperidol se ilustra en la Figura 4. El análisis de varianza de dos vías y la prueba de Newman-Keuls revelaron

que el volumen urinario aumentó a las 3 y 6 horas después de la administración de dopamina; este aumento fue inhibido por el pretratamiento con haloperidol ($V - S < V - DA$; $H - S = H - DA$; $P < 0,01$ y $0,05$, respectivamente). La evaluación de la excreción de sodio reveló un aumento significativo a las 3 y 6 horas ($P < 0,01$ y $< 0,05$) en ratas DA-IVT, el cual fue prevenido por el tratamiento con haloperidol ($V - S < V - DA > H - S = H - DA$; $Y - S = H - DA$). Se observó una interacción significativa entre DA y el pretratamiento ($FI = 9,4$, $P < 0,01$).

Los resultados obtenidos indican que la administración IVT de JOGE (**2**) incrementa el volumen urinario y la excreción de sodio, un patrón compatible con la activación de mecanismos dopaminérgicos centrales. Aunque en este estudio no se emplearon antagonistas selectivos para confirmar directamente la participación de los receptores dopaminérgicos en la respuesta inducida por JOGE, varios elementos convergen para sustentar esta interpretación. En primer lugar, la dopamina administrada por vía IVT produjo efectos renales cualitativamente similares, aunque con un curso temporal distinto, lo que sugiere que la vía dopaminérgica central es capaz de modular la diuresis y la natriuresis en este modelo. En segundo lugar, la administración de haloperidol, un antagonista dopaminérgico de amplio espectro con alta afinidad por los receptores D2, redujo el volumen urinario y la excreción de sodio y aumentó significativamente la excreción basal de sodio. Este comportamiento farmacológico es coherente con la inhibición del tono dopaminérgico central, lo que facilita la excreción renal de agua y de electrolitos. Esto sugiere que la diuresis y la natriuresis inducidas por JOGE

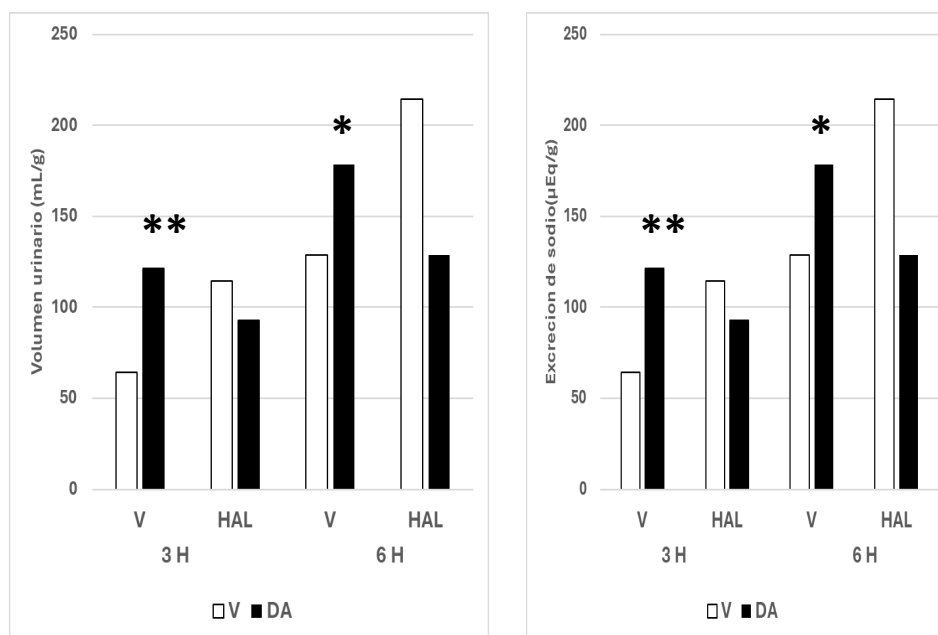


Figura 4. Efectos del tratamiento con haloperidol (HAL) sobre la respuesta urinaria a la inyección IVT-DA. Se administraron inyecciones subcutáneas de V (n = 24) o HAL (n = 30), en dos dosis de 2,5 y 1,25 mg/kg, 18 y 2 horas antes de la inyección IVT-DA (100 μg/5 μL) o de solución salina (5 μL), seguidas de agua por vía oral. (N=24). **P<0,01; *P<0,05 (Datos experimentales con permiso de Torres y col., 1989)

podrían depender de la modulación central de circuitos dopaminérgicos, posiblemente mediante la activación de neuronas tuberoinfundibulares y/o tuberohipofisarias, que regulan la liberación de vasopresina y la integración de señales osmóticas y volumétricas. La dopamina central, a través de receptores D2, ejerce un efecto inhibitor sobre la secreción de vasopresina y modula la actividad simpática renal, mecanismos que, en conjunto, favorecen la excreción de agua y sodio. Por tanto, la respuesta renal observada tras la administración de JOGE es congruente con la participación de estos circuitos neuroendocrinos y autonómicos.

Asimismo, el hecho de que haloperidol inhiba la diuresis y la natriuresis inducidas por dopamina IVT refuerza la noción de que los receptores D2 centrales desempeñan

un papel facilitador en la respuesta renal a la dopamina.

Aunque se requieren estudios adicionales con antagonistas selectivos para confirmar la participación directa de subtipos de receptores dopaminérgicos, el conjunto de la evidencia funcional — efectos paralelos a los de la dopamina IVT, sensibilidad al bloqueo dopaminérgico y coherencia con la fisiología central de los receptores D2— respalda la hipótesis de que JOGE ejerce una acción dopaminérgica central que contribuye a la regulación de la homeostasis hidroelectrolítica.

Efecto del compuesto orgánico JOGE (2) administrado IVT sobre la conducta estereotipada

En el segundo modelo farmacológico, la administración IVT de JOGE (0,5 μg/5

μL , 5 $\mu\text{g}/5 \mu\text{L}$ y 50 $\mu\text{g}/5 \mu\text{L}$) produjo modificaciones significativas en las conductas estereotipadas, particularmente lamidas, olfateos y acicalamientos, mientras que la conducta de mordeduras no mostró cambios relevantes (Figuras 5, 6 y 7).

En la Figura 5 se presentan las curvas dosis-respuesta de la conducta estereotipada de lamidas, mordidas, olfateos y acicalamientos inducidos por la administración de JOGE (2). Se observó un efecto, dependiente de la dosis, del compuesto 2 sobre las conductas estereotipadas de lamidas, olfateos y acicalamientos. El pretratamiento con clozapina (C) bloqueó de manera

significativa las lamidas, el olfateo y el acicalamiento. El pretatamiento con ziprasidona (Z) y sulpiride (S), por su parte, no afectó las lamidas y redujo parcialmente el olfateo y el acicalamiento.

Las dosis de 50 $\mu\text{g}/5 \mu\text{L}$ y 5 $\mu\text{g}/5 \mu\text{L}$ de JOGE (2) indujeron un incremento marcado en la conducta de lamidas, superando incluso la respuesta observada con los agonistas dopaminérgicos de referencia (Figuras 6A y 7A). Esta actividad agonista fue bloqueada por la clozapina, lo que sugiere la participación de receptores sensibles a la clozapina. En contraste, ziprasidona y sulpiride —antagonistas con perfiles más selectivos de los receptores D2/D3— no bloquearon la conducta

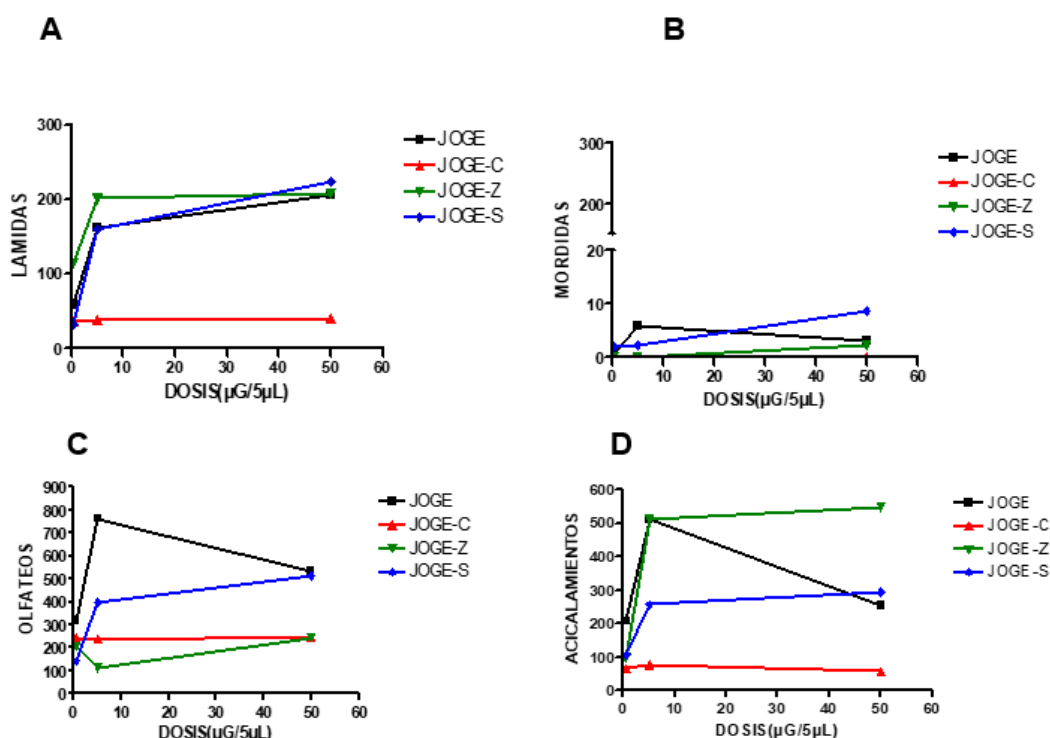


Figura 5. Curvas dosis-respuesta sobre la conducta estereotipada observada en ratas *Sprague-Dawley* por administración (IVT) del compuesto orgánico JOGE (2), a 50 μg , 5 μg y 0,5 $\mu\text{g}/5 \mu\text{L}$. (A): Lamidas. (B): Mordidas. (C): olfateos y (D): acicalamientos. Ordenadas: la sumatoria de las conductas medidas. Abscisas: dosis probadas del compuesto individual + bloqueo con clozapina (C), ziprasidona (Z) y sulpiride (S). Observaciones realizadas durante 1 hora. Resultados expresados como el promedio de cuatro mediciones independientes

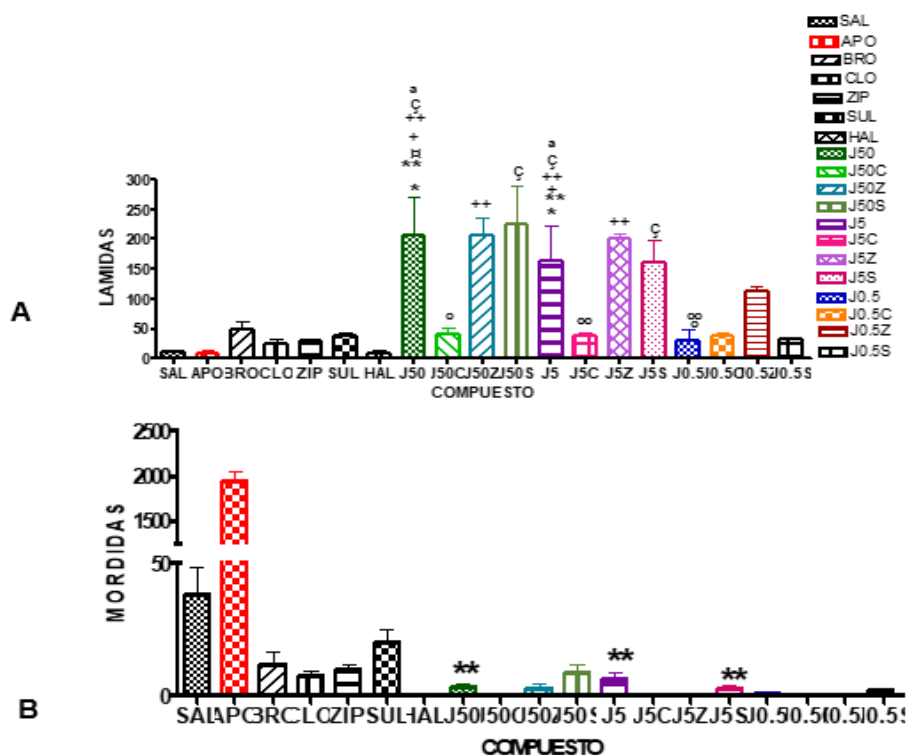


Figura 6. Efecto de JOGE (2) administrado (IVT) a dosis de 50µg, 5µg y 0,5 µg/5 µL, sobre la conducta estereotipada en ratas Sprague-Dawley. (A) Lamidas, (B) Mordidas. Ordenadas: la sumatoria de las conductas medidas. Abscisas: compuestos evaluados. Observaciones realizadas durante 1 hora. Resultados expresados como promedio $\pm$ EEP de cuatro mediciones independientes. Análisis estadístico: varianza (ANOVA) de una y de dos vías y prueba de Newman-Keuls. Keuler. *: diferencia significativa (ds) vs solución salina (SAL); **: ds vs Apomorfina (APO); +: ds vs Clozapina (CLO); ++: ds vs Ziprasidona (ZIP); ⚡: ds vs Bromocriptina (BRO); Ç: ds vs Sulpiride (SUL); ª: ds vs Haloperidol (HAL); º: ds vs JOGE50 mg; ºº: ds vs JOGE5 µg

inducida por JOGE, lo que indica un patrón farmacológico no típico de los agonistas dopaminérgicos clásicos estrictamente dependientes de D2.

En relación con la conducta de mordidas (Figuras 6B y 7B), JOGE mostró una disminución en comparación con el grupo control tratado con solución salina. Esta reducción no fue modificada por el pretratamiento con clozapina, ziprasidona ni sulpiride, lo que sugiere que esta conducta no está directamente modulada por los mecanismos dopaminérgicos centrales sensibles a estos antagonistas, o que JOGE no activa los circuitos

estriatales específicos que generan este patrón motor.

La conducta de olfateo inducida por JOGE no difirió significativamente respecto del grupo control, excepto a la dosis de 5 µg/5 µL, donde se observó un incremento significativo (Figura 7C). Este aumento fue bloqueado por clozapina y ziprasidona, pero no por sulpiride, lo que sugiere la participación de receptores dopaminérgicos con sensibilidad diferencial a antagonistas D2-like, posiblemente implicando subpoblaciones receptoras o circuitos estriatales/mesolímbicos con una farmacodinámica particular.

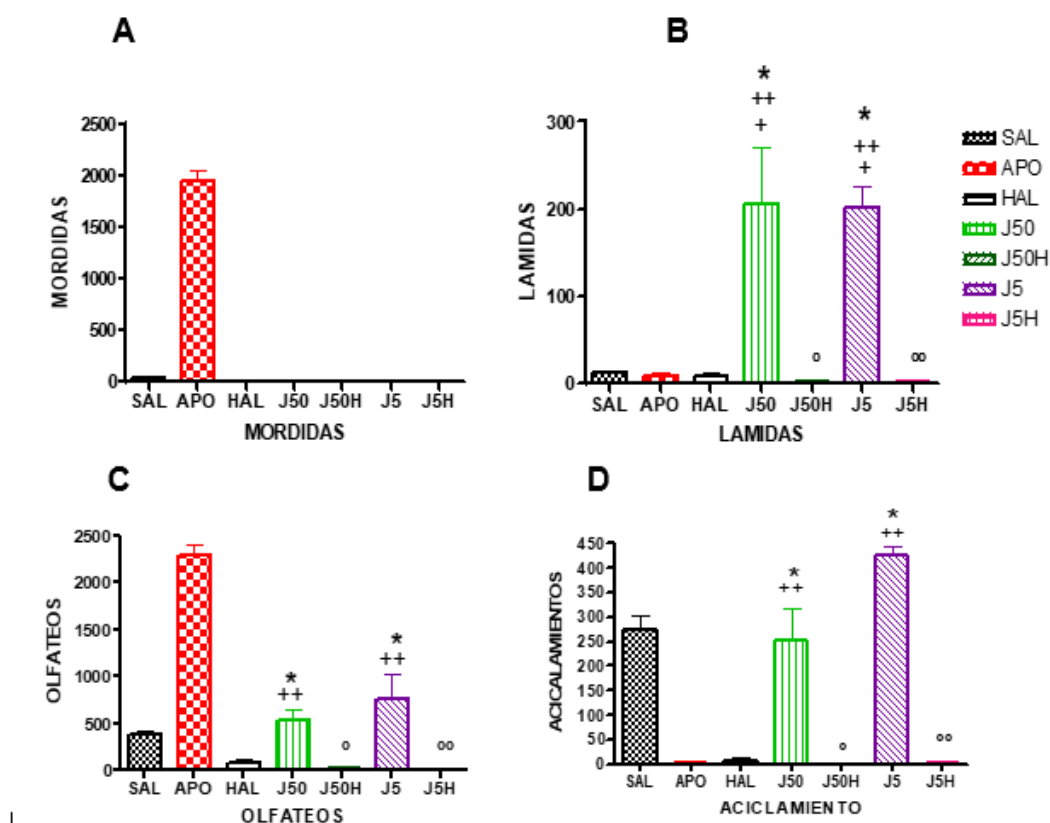


Figura 7. Efecto del compuesto JOGE (dosis de 50 μ g, 5 μ g y 0,5 μ g/5 μ L) y del antagonista haloperidol, administrados por vía IVT, sobre la conducta estereotipada en ratas Sprague-Dawley. (A): Mordidas. (B): Lamidas. (C): Olfateos y (D): Acicalamientos. Ordenadas: la sumatoria de las conductas medidas. Abscisas: compuestos y dosis probadas. Observaciones realizadas durante 1 hora. Resultados expresados como promedio $\pm$ E.E.M. de cuatro mediciones independientes. Análisis estadístico: varianza (ANOVA) de una y de dos vías y prueba de Newman-Keuls. *: diferencia significativa ($p < 0,05$) vs solución salina (SAL); **: $p < 0,05$ vs Apomorfina (APO); *: $p < 0,05$ vs Clozapina (CLO); **: $p < 0,05$ vs Ziprasidona (ZIP); ☼: $p < 0,05$ vs Bromocriptina (BRO); ☿: $p < 0,05$ vs Sulpiride (SUL); °: $p < 0,05$ vs Haloperidol (HAL); °: $p < 0,05$ vs JOGE 50 g; °°: $p < 0,05$ vs JOGE 5 μ g

En cuanto al acicalamiento, JOGE presentó un patrón complejo (Figura 7D). Las dosis de 50 μ g/5 μ L y 0,5 μ g/5 μ L generaron respuestas comparables a las inducidas por ziprasidona y sulpiride, respectivamente. Sin embargo, la dosis de 5 μ g/5 μ L provocó un aumento significativo de dicha conducta. En todas las dosis, el acicalamiento inducido por JOGE fue bloqueado por clozapina, mientras que ziprasidona y sulpiride no modificaron la respuesta, con la excepción de la dosis de 50

μ g/5 μ L, en la que ziprasidona incrementó la conducta respecto de la inducida por JOGE solo. Este hallazgo sugiere una interacción compleja entre JOGE y los circuitos dopaminérgicos reguladores del acicalamiento, posiblemente modulada por mecanismos no estrictamente D2-selectivos.

El antagonista haloperidol bloqueó las conductas estereotipadas inducidas por JOGE (Figura 7).

Conclusiones de la evaluación de la conducta estereotipada

Los estudios farmacológicos conductuales demostraron que el compuesto 4-amino-2a,3,4,5-tetrahidrocenafteno (JOGE, 2) actúa como un agonista dopaminérgico funcional cuando se administra por vía IVT. La caracterización conductual obtenida revela un perfil farmacodinámico consistente con la activación de circuitos dopaminérgicos centrales, con posibles contribuciones serotoninérgicas. La conducta estereotipada de lamidas inducida por JOGE muestra una alta resistencia al bloqueo con antagonistas dopaminérgicos selectivos, como la ziprasidona y la sulpiride, incluso a dosis elevadas. Esto sugiere que JOGE podría estar actuando sobre subpoblaciones de receptores dopaminérgicos distintas de los D2 clásicos, o bien que su afinidad o eficacia intrínseca es lo suficientemente alta como para superar el antagonismo competitivo. El bloqueo completo con haloperidol, un antagonista de alta potencia de los receptores D2/D3, confirma que la conducta depende de la activación dopaminérgica. La inhibición parcial por clozapina ($\approx 90\%$) sugiere la participación de receptores dopaminérgicos no clásicos o una modulación serotoninérgica complementaria.

La conducta de olfateo inducida por JOGE tampoco se ve afectada por sulpiride, lo que refuerza la idea de que la acción del compuesto no se limita a los receptores D2 postsinápticos. El bloqueo completo con haloperidol y la inhibición progresiva por ziprasidona y clozapina sugieren un mecanismo dopaminérgico dependiente de receptores D2/D3 presinápticos y postsinápticos,

con posible participación de receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} moduladores de la conducta exploratoria. En el caso del acicalamiento, la ausencia de antagonismo por ziprasidona a dosis altas de JOGE indica nuevamente una alta eficacia agonista. El patrón de bloqueo (Haloperidol > Clozapina > Sulpiride) es característico de compuestos que activan las vías dopaminérgicas mesolímbicas, en las que la sensibilidad a los antagonistas varía según la densidad y el subtipo de receptor.

Los resultados convergen en una conclusión sólida: JOGE actúa como un potente agonista dopaminérgico, capaz de inducir estereotipias típicas mediante la activación de los receptores D2/D3. Sin embargo, la resistencia parcial a antagonistas selectivos y la modulación diferencial por antipsicóticos atípicos sugieren que su mecanismo no es puramente dopaminérgico.

La sensibilidad parcial a la clozapina y a la ziprasidona —ambas con afinidad significativa por los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}/5-HT_{2C}— indica que JOGE podría modular la liberación dopaminérgica a través de receptores serotoninérgicos, o poseer afinidad directa por receptores 5-HT, lo que potenciaría o estabilizaría la respuesta dopaminérgica. Este patrón es típico de agonistas mixtos dopamina/serotonina, que generan estereotipias resistentes a antagonistas selectivos de D2, pero sensibles a antipsicóticos atípicos.

El perfil observado sugiere que JOGE activa vías nigroestriatales, responsables de las estereotipias motoras; modula las vías mesolímbicas, asociadas a conductas exploratorias y motivacionales;

y podría interactuar con receptores serotoninérgicos que regulan la actividad dopaminérgica. Este conjunto de acciones lo posiciona como un compuesto con potencial relevancia para el estudio de trastornos dopaminérgicos, como la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia o las adicciones, dependiendo de su selectividad y afinidad específicas.

Para establecer una aproximación químico-medicinal acerca del diseño y la evaluación farmacológica del profármaco **2** y de su posible compuesto bioactivado **2a** (Figura 8), se calcularon los potenciales electrostáticos moleculares (PEM) en las formas neutras (N) y catiónicas (N-H⁺) de cada estereoisómero de **2a**, mediante estudios conformacionales y electrónicos a nivel computacional.

El reconocimiento molecular y el concepto de especificidad pueden, en algunos casos, interpretarse desde una perspectiva mecanicista y reduccionista como una relación de "complementariedad" entre ligando y receptor (Carrupt y col.,

1991; Murray y Sen, 1996; Sarai, 1989). En este contexto, la comparación de las características estereoconformacionales de los estereoisómeros **2a**-{(R,NH₂),(R,CH)}, **2a**-{(S,NH₂),(S,CH)}, **2a**-{(R,NH₂),(S,CH)} y **2a**-{(S,NH₂),(R,CH)} (Figura 8) puede resultar útil para identificar un posible patrón farmacológico y contribuir a una mejor comprensión de los resultados farmacológicos experimentales obtenidos.

En la Figura 9 se muestra la superposición estructural de los estereoisómeros de **2a**, junto con sus energías relativas, y se demuestra que el par de enantiómeros **2a**-{(R,NH₂),(S,CH)} y **2a**-{(S,NH₂),(R,CH)} presenta una mayor estabilidad que los enantiómeros **2a**-{(R,NH₂),(R,CH)} y **2a**-{(S,NH₂),(S,CH)}, con una diferencia de 3,9 kJ·mol⁻¹.

En este punto, es necesario precisar cómo afecta la orientación estereoquímica del sustituyente amino respecto al resto del patrón farmacofórico (feniletilamino) inserto en el núcleo acenafteno del

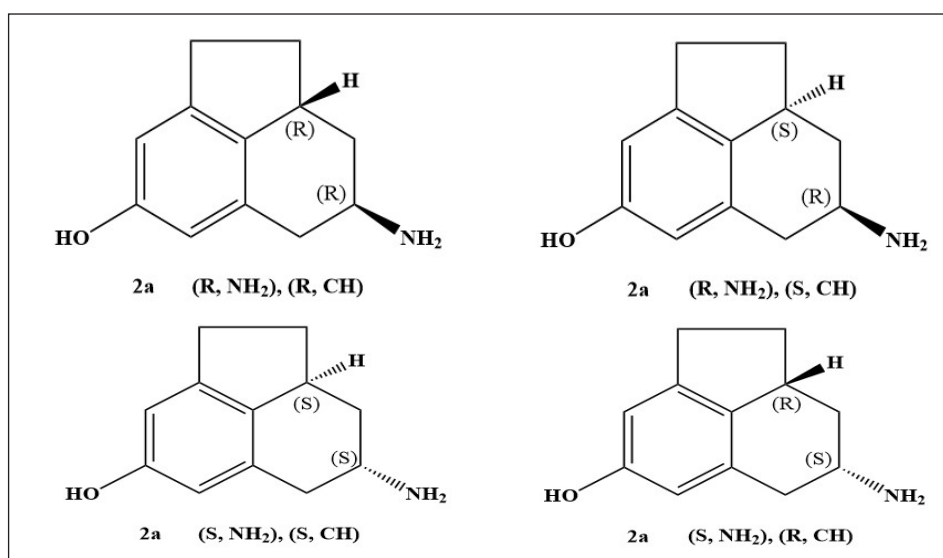


Figura 8. Estereoisómeros del compuesto **2a**

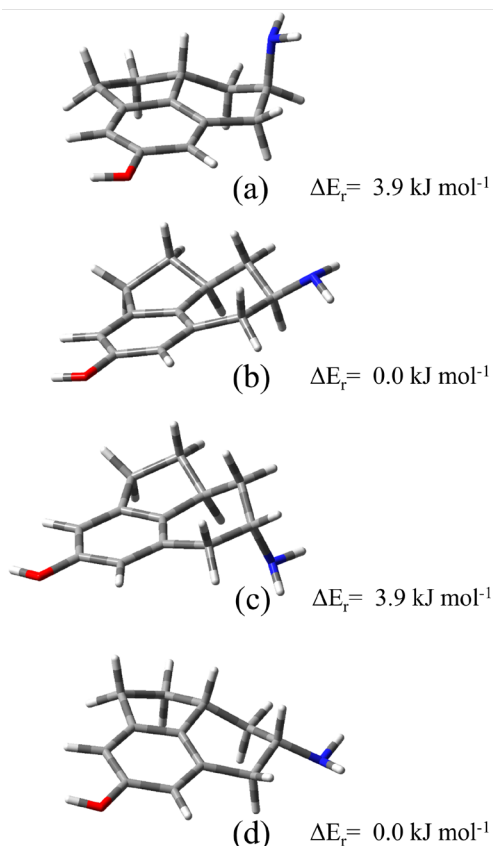


Figura 9. Superposición estructural de los estereoisómeros: (a) **2a**-[(R,NH₂),(R,CH)], (b) **2a**-[(R,NH₂),(S,CH)], (c) **2a**-[(S,NH₂),(S,CH)] y (d) **2a**-[(S,NH₂),(R,CH)]

compuesto **2**. Para ello, el sustituyente amino en la posición C2 del anillo de tetralina adopta preferentemente una orientación pseudoecuatorial en los enantiómeros más estables. Esta disposición minimiza las interacciones estéricas y favorece una geometría compatible con el reconocimiento farmacofórico en el sitio activo del receptor, emulando la conformación extendida de la dopamina, en particular la del (S)-7-hidroxi-2-aminotetralina (7-OH-DPAT). La configuración S en el centro quiral asociado al grupo amino es la que presenta la mayor afinidad y una actividad intrínseca significativamente superior a la del isómero R como agonista

de los receptores dopaminérgicos, especialmente de los subtipos D2 y D3 (Figura 10). Aunque ambos isómeros pueden adoptar una conformación en la que el grupo amino está en posición ecuatorial (minimizando la tensión estérica y permitiendo la interacción con el residuo de aspartato conservado en el receptor), la disposición espacial relativa del grupo hidroxilo en la posición 7 y del par electrónico del nitrógeno es crucial. La configuración S orienta el vector del grupo amino y el fragmento feniletíl, de modo que mimetiza con mayor precisión la conformación activa de la dopamina en su receptor. Por otro lado, el receptor requiere una orientación específica del grupo -OH en posición meta respecto al fragmento feniletilamina para establecer los sitios de unión mediante puentes de hidrógeno (McDermid y col., 1975; 1976).

Al respecto, McDermid y col. (1975 y 1976), establecieron la primera relación estructura-actividad de los agonistas dopaminérgicos, al estudiar los patrones de afinidad hacia los receptores en los análogos hidroxilados en las posiciones 5 o 7 de la 2-aminotetralina. El enantiómero (S) de la 7-hidroxi-2-aminotetralina mostró la mayor potencia dopaminérgica (McDermid y col., 1975; 1976). Mientras que el grupo de Hacksell y col. (1981) estudiaron la selectividad de los estereoisómeros, especialmente del enantiómero (S), y profundizaron en el volumen estérico del grupo amino y en cómo este afectaba la selectividad entre los autorreceptores y los receptores postsinápticos. En este sentido, los enantiómeros **2a**-[(R, NH₂), (S, CH)] y **2a**-[(S, NH₂), (R, CH)], son los activos como agonistas dopaminérgicos ya que el grupo amino se orienta en una posición pseudoecuatorial mientras

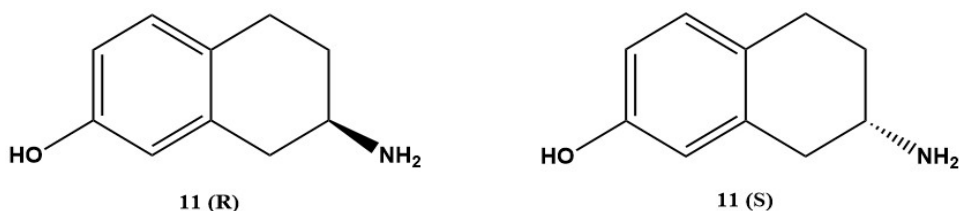


Figura 10. Enantiómeros (R) y (S) de la 7-hidroxi-2-aminotetralina

que, los isómeros **2a**-((R,NH₂),(S,CH)) y **2a**-((S,NH₂),(R,CH)) son inactivos, por adoptar la disposición pseudoaxial, al ejercer interacciones estéricas que impide la óptima unión sobre su receptor.

El compuesto **2** fue diseñado como un profármaco que sufre una reacción de hidroxilación aromática mediada por una monooxigenasa en el SNC para obtener el compuesto **2a**, la especie activa (Figura 8). Estas especies iónicas y/o pares iónicos presentan una capacidad limitada para atravesar la barrera hematoencefálica, aunque son altamente solubles en medios acuosos; es razonable proponer que dichas especies pueden experimentar procesos de disociación que conduzcan a la liberación de las formas neutras de los estereoisómeros activos de **2a**. Las formas neutras, de carácter altamente lipofílico, podrían difundirse hacia el

interior del sistema nervioso central. Esta hipótesis se respalda con los resultados de la Tabla I, donde se muestra que el proceso de protonación de la forma neutra en el entorno intracelular es exotérmico y termodinámicamente favorable para los enantiómeros activos de **2a**, específicamente **2a**-((R,NH₂),(S,CH)) y **2a**-((S,NH₂),(R,CH)). Por ejemplo, el precursor **2a**-((S,NH₂),(R,CH))-H⁺...Cl⁻, en medios hidrofílicos como el plasma, puede dar lugar a la formación de la especie neutra **2a**-((S,NH₂),(R,CH)) mediante procesos de disociación. Esta especie, al presentar un carácter más lipofílico, sería capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. Una vez intracelularmente, se reprotona y genera nuevamente la especie catiónica **2a**-((S,NH₂),(R,CH))-H⁺, mediante la captación de un protón desde el medio acuoso intracelular (por ejemplo, a partir de H₃O⁺ generado en procesos

Tabla I.

Funciones termodinámicas y reacciones de protonación a 37,0 °C y 1 atm

Reacción	ΔH_p (kJ mol ⁻¹)	ΔG_p (kJ mol ⁻¹)
2a -((R,NH ₂),(R,CH))+H ₃ O ⁺ → 2a -((R,NH ₂),(R,CH))-H ⁺ + H ₂ O	-257,1	-255,5
2a -((S,NH ₂),(R,CH))+H ₃ O ⁺ → 2a -((S,NH ₂),(R,CH))-H ⁺ + H ₂ O	-244,2	-243,5
2a -((R,NH ₂),(S,CH))+H ₃ O ⁺ → 2a -((R,NH ₂),(S,CH))-H ⁺ + H ₂ O	-244,2	-243,5
2a -((S,NH ₂),(S,CH))+H ₃ O ⁺ → 2a -((S,NH ₂),(S,CH))-H ⁺ + H ₂ O	-257,1	-255,5

metabólicos locales), que se disocia en la especie neutra e interactúa con su receptor.

Por otro lado, el potencial electrostático molecular (PEM) se ha consolidado como una herramienta fundamental para el desarrollo de modelos químicos orientados a explicar la reactividad molecular (North, 1989; Polilzer y Truhlar, 1991; Carrupt y col., 1991; Murray y Sen, 1996; Sarai, 1989). En este contexto, los cálculos de PEM realizados para los estereoisómeros de **2a** revelan características globalmente similares, como se observa en la Figura 11. En los cuatro estereoisómeros se identifican dos regiones claramente negativas, localizadas en torno a los grupos funcionales hidroxilo y amino, respectivamente. Estas zonas de alta densidad electrónica favorecen procesos de protonación, en concordancia con los resultados presentados en la Tabla I.

Desde una perspectiva clásica, basada en la interacción electrostática, en la que cargas de igual signo se repelen y cargas de signo opuesto se atraen, el análisis comparativo de los PEM permite racionalizar la reactividad química y las posibles interacciones intermoleculares. En particular, los mapas de PEM resultan especialmente útiles, ya que proporcionan una representación visual de la capacidad de una molécula para interactuar con un sitio de unión específico. En este sentido, pueden interpretarse como una aproximación al patrón farmacofórico, al condensar información clave sobre las interacciones electrostáticas implicadas en la formación del complejo ligando-receptor (North, 1989; Carrupt y col., 1991). De manera más específica, el estereoisómero **2a**-[(*R*,NH₂),(*S*,CH)] (Figura 11b) presenta una región de potencial negativo más

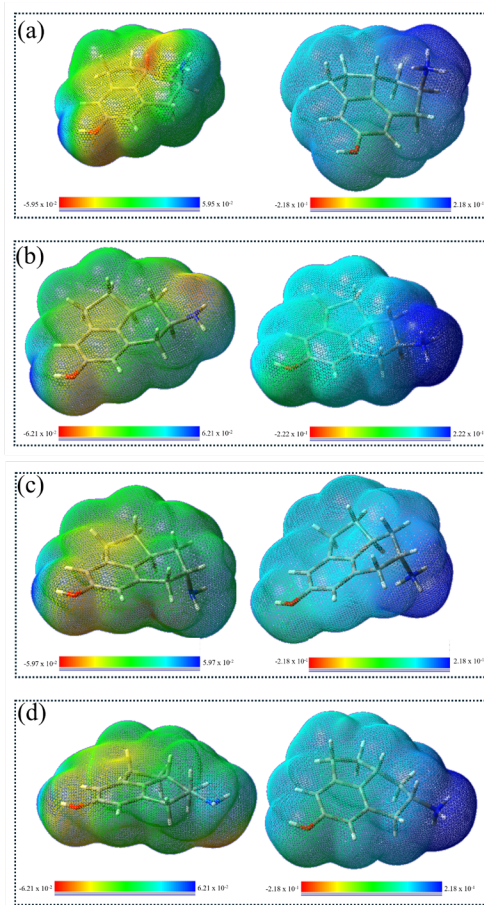


Figura 11. Estructuras optimizadas y mapas de potencial electrostático molecular (PEM) de los estereoisómeros de **2a** y sus formas catiónicas correspondientes, generadas mediante protonación reversible: (a) **2a**-[(*R*,NH₂),(*R*,CH)] y **2a**-[(*R*,NH₂),(*R*,CH)]-H⁺; (b) **2a**-[(*R*,NH₂),(*S*,CH)] y **2a**-[(*R*,NH₂),(*S*,CH)]-H⁺; (c) **2a**-[(*S*,NH₂),(*R*,CH)] y **2a**-[(*S*,NH₂),(*R*,CH)]-H⁺; (d) **2a**-[(*S*,NH₂),(*S*,CH)] y **2a**-[(*S*,NH₂),(*S*,CH)]-H⁺

definida y espacialmente accesible en el grupo amino dispuesto en orientación pseudoecuatorial. Esta disposición geométrica resulta particularmente favorable para la interacción con los receptores dopaminérgicos D2 y D3, ya que optimiza tanto el acoplamiento electrostático como el ajuste estérico en el sitio activo. Adicionalmente, al comparar los distintos estereoisómeros, se observa que aquellos con el grupo amino en posición pseudoecuatorial

presentan una distribución del potencial electrostático más compatible con un reconocimiento molecular eficiente. Por el contrario, en los estereoisómeros en los que dicho grupo adopta una orientación pseudoaxial, la accesibilidad del sitio donador de electrones se ve limitada por restricciones estéricas, lo que podría disminuir su afinidad por el receptor. Estos resultados refuerzan la hipótesis de que no solo la naturaleza electrónica, sino también la disposición tridimensional de los grupos funcionales desempeña un papel determinante en la actividad farmacológica observada. En conjunto, el análisis de los PEM respalda la propuesta de que los estereoisómeros **2a**-((*R*,NH₂),(*S*,CH)) y **2a**-((*S*,NH₂),(*R*,CH)) presentan un perfil electrostático y conformacional más adecuado para el reconocimiento farmacofórico, en concordancia con su mayor estabilidad relativa y su posible mayor actividad biológica.

El hecho que los estereoisómeros **2a** ((*R*,NH₂),(*S*,CH)) y ((*S*,NH₂),(*R*,CH)) presenten el grupo amino en posición pseudoecuatorial demuestra que es el único centro quiral responsable de la respuesta farmacológica. Mientras que el otro centro quiral en la posición **2a** del núcleo del acenafteno no interviene en la interacción directamente sobre el sitio de unión primaria del receptor, por lo tanto, **2a** (JOGE) se comporta como una mezcla racémica.

Es bien conocido que el isómero (*S*) de la 7-hidroxi-2-aminotetralina, más allá de su perfil clásico como agonista de los receptores de dopamina, presenta una afinidad notable y selectiva por el receptor D3 frente al D2 y actúa como agonista moderado de los receptores

5-HT1A. En cambio, el isómero (*R*) se caracteriza por ser significativamente menos potente que el (*S*) en los receptores dopaminérgicos, pero presenta una actividad relevante sobre los receptores 5HT1A y los receptores Sigma 1 y 2 (Lévesque y col., 1992; McDermed y col., 1976).

Para realizar un acercamiento químico-medicinal sobre la actividad del compuesto **2** (JOGE) administrado por vía IVT en ratas, es indispensable considerar el sustrato neuroanatómico del sistema ventricular, ya que la difusión inicial del fármaco ocurre en estrecha relación con las estructuras límbicas y, en menor medida, con los núcleos basales. Los ventrículos laterales, con su morfología en "C", se encuentran rodeados por componentes del sistema límbico (tálamo, fórnix, cuerpo calloso) y por el núcleo caudado, mientras que el tercer ventrículo se sitúa entre ambos tálamos y se conecta con el cuarto ventrículo a través del acueducto de Silvio. Esta organización implica que la mayor parte del espacio ventricular está anatómicamente vinculada a circuitos límbicos, responsables de conductas motivacionales, afectivas y exploratorias.

En este contexto, las conductas inducidas por JOGE —lamidas y acicalamientos— pueden interpretarse como manifestaciones límbicas, coherentes con la proximidad del compuesto a las estructuras mesolímbicas tras la administración IVT. Sin embargo, la aparición de conductas típicamente estriatales, como roídas y olfateos, indica que JOGE no se limita a un efecto límbico: el compuesto alcanza y activa las vías nigroestriatales, responsables de las estereotipias motoras, y modula las vías mesolímbicas, asociadas a la

exploración y la motivación. Además, su perfil farmacológico sugiere una posible interacción con receptores serotoninérgicos que regulan la actividad dopaminérgica, lo cual explicaría la resistencia parcial a los antagonistas dopaminérgicos selectivos. En conjunto, la distribución ventricular y la neuroanatomía circundante permiten sostener que JOGE ejerce un efecto mixto límbico-estriatal, coherente con su capacidad para inducir estereotipias motoras, conductas exploratorias y patrones de acicalamiento, integrando la activación dopaminérgica con una modulación serotoninérgica complementaria.

En este punto es posible proponer una aproximación al mecanismo de acción del compuesto **2** (JOGE) al considerar simultáneamente su tránsito por el sistema ventricular y el patrón farmacológico observado en estructuras límbicas y en los ganglios basales en ratas normales. Tras su administración en el ventrículo lateral derecho, JOGE se difunde ampliamente hacia el parénquima adyacente, entrando en contacto directo con los núcleos límbicos y estriatales que delimitan la cavidad ventricular. En este entorno neuroanatómico, pueden plantearse tres eventos farmacodinámicos plausibles: (a) JOGE podría incrementar la vida media de la dopamina endógena mediante la inhibición de la monoaminoxidasa (MAO), dado que su estructura contiene el farmacóforo isopropilfenilamino, análogo al presente en el compuesto **3** (Ja116a) descrito por Angel y col. (2000); (b) su farmacóforo parcial feniletilamino sugiere un mecanismo presináptico indirecto, capaz de favorecer la liberación de dopamina endógena; y (c) el compuesto podría activarse metabólicamente

mediante hidroxilación en la posición meta del anillo bencénico, adquiriendo así el farmacóforo característico de los agonistas del receptor D2, lo que ampliaría su afinidad y eficacia dopaminérgica (Figura 12).

El compuesto **2** (JOGE) es un profármaco que presenta en su estructura los fragmentos farmacofóricos fenilisopropilamino (responsable de la actividad IMAO) y feniletilamino (de acción indirecta), y, al ser metabolizado, se incorpora a su estructura el fragmento m-hidroxifeniletilamina (Figura 12). Este farmacóforo es responsable de la acción postsináptica de D2 como agonista. Es bien conocido que los receptores D1 requieren la presencia de dos grupos -OH (en posiciones meta y para), mientras que los D2 son menos específicos y requieren únicamente el -OH en posición meta (Nichols y col., 1983). Con base en estos argumentos, es importante destacar la pertinencia de la aproximación químico-medicinal en el diseño de este compuesto, ya que los resultados convergen en una conclusión sólida: JOGE actúa como un potente agonista dopaminérgico, capaz de inducir estereotipias típicas de la activación de los receptores D2/D3. Sin embargo, la resistencia parcial a antagonistas selectivos y la modulación diferencial por antipsicóticos atípicos sugieren que su mecanismo no es puramente dopaminérgico. La sensibilidad parcial a la clozapina y a la ziprasidona —ambas con afinidad significativa por los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}/5-HT_{2C}— indica que JOGE podría modular la liberación dopaminérgica a través de receptores serotoninérgicos, o poseer afinidad directa por receptores 5-HT, lo que potenciaría o estabilizaría la respuesta

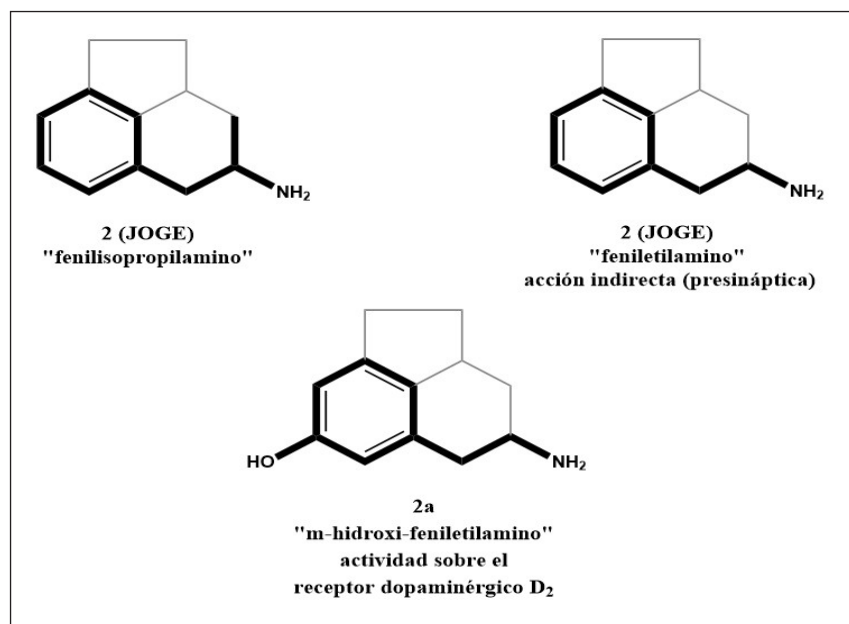


Figura 12. Farmacóforos insertos en los compuestos **2** y **2a**

dopaminérgica. Este patrón es típico de agonistas mixtos dopamina/serotonina, que generan estereotipias resistentes a antagonistas selectivos de D₂ pero sensibles a antipsicóticos atípicos.

El perfil observado sugiere que JOGE activa vías nigroestriatales, responsables de las estereotipias motoras; modula las vías mesolímbicas, asociadas a conductas exploratorias y motivacionales; y podría interactuar con receptores serotoninérgicos que regulan la actividad dopaminérgica. Este conjunto de acciones lo posiciona como un compuesto con potencial relevancia para el estudio de trastornos dopaminérgicos, como la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia o las adicciones, dependiendo de su selectividad y afinidad específicas.

Conclusión

El compuesto JOGE demuestra un claro agonismo dopaminérgico funcional,

evidenciado por la inducción de estereotipias resistentes a antagonistas selectivos y sensibles a antagonistas de amplio espectro, como el haloperidol. La modulación parcial por antipsicóticos atípicos sugiere que su acción podría implicar mecanismos serotoninérgicos complementarios, lo que amplía su relevancia farmacológica. En conjunto, los resultados preliminares respaldan la hipótesis de que JOGE activa de manera significativa los sistemas dopaminérgicos y, posiblemente, los serotoninérgicos del sistema nervioso central, lo que abre líneas de investigación sobre su perfil de receptores y su potencial aplicación en modelos de disfunción dopaminérgica.

Agradecimientos

El autor (JA) dedica este manuscrito a la memoria del Profesor Dr. José Gregorio Hernández Cisnero (1864-1919)†, Fundador de la Medicina Experimental en

Venezuela. Este trabajo fue subvencionado por la Familia Ángel Guío, FONACIT Project N° 2012000833. Proyectos FDI N° 02-2017, Programa CONDES CC-0239-17 y CONDES-CC-0378-15.

Referencias Bibliográficas

- Angel J, Charris J, Pérez J, Duerto de Pérez Z, Ayala C, Stern A, Migliore de Angel B, Michelena de Báez E, Caldera J, Compagnone R, Avila D, Rodríguez L. 2000a. Synthesis of 1-amino-6,7,8,8^a-tetrahydroacenaphthenes and its effect on the inhibition of the MAO-enzyme at the brain cortex and liver level. *Die Pharmazie* 55(1):62-64.
- Angel J, Charris J, Pérez Z, Compagnone A, Orfila I, Migliore de Angel B, López S, Rodríguez L, Caldera J, Michelena de Báez E, Arrieta F. 2000b. Synthesis and theoretical study of 2-amino-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-phenalene and its biological evaluation on central dopaminergic system. *Il Farmaco* 55(9-10):575-582.
- Angel J, Vera M, Angel L, Rodríguez L, Cáceres A, Ortega J, Charris J, Israel A, Garrido M, López S, Migliore B, Ramírez M. 2020. Efecto del 2-aminoindano rígido derivado del acenafteno. *Investigación Clínica* 61(3):212-226.
- Bateup HS, Santini E, Shen W, Birnbaum S, Valjent E, Surmeier DJ, Fisone G, Nestler EJ, Greengard P. 2010. Distinct subclasses of medium spiny neurons differentially regulate striatal motor behaviors. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107(33):14845-14850.
- Beaulieu JM, Gainetdinov RR. 2023. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacological Reviews* 75(2):123-210.
- Beaulieu JM, Gainetdinov RR. 2011. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacological Reviews* 63(1):182-217.
- Ben-Jonathan N, Hnasko R. 2001. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocrine Reviews* 22(6):724-763.
- Ben-Sachar D, Zuk R, Gazawi H, Ljubuncic P. 2004. Dopamine toxicity involves mitochondrial complex I inhibition: implications to dopamine-related neuropsychiatric disorders. *Biochemical Pharmacology* 67(10):1965-1974.
- Bourque CW, Oliekt SHR. 1997. Osmoreceptors in the central nervous system. *Annual Review of Physiology* 59:601-619.
- Canales JJ, Graybiel AM. 2000. A measure of striatal function predicts motor stereotypy. *Nature Neuroscience* 3(4):377-383.
- Cannon JG, Perez Z, Long JP, Ilhan M. 1983. 1-(Aminomethyl)-6,7-dihydroxytetralin derivatives: synthesis and assessment of dopamine-like effects. *Journal of Medicinal Chemistry* 26(6):813-816.
- Cannon JG, Dushin RG, Long JP, Ilhan M, Jones ND, Swartzendruber JK. 1985. Synthesis and dopaminergic activity of (R)- and (S)-4-hydroxy-2-(di-n-propylamino)indan. *Journal of Medicinal Chemistry* 28(4):515-518.
- Carrupt PA, El Tayar N, Karlén A, Testa B. 1991. Molecular electrostatic potentials for characterizing drug-biosystem interactions. *Methods in Enzymology* 203:638-677.
- Civelli O, Bunzow JR, Grandy DK. 1993. Molecular diversity of dopamine receptors. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 33:281-307.
- Cuevas S, Villar VA, Jose PA, Armando I. 2013. Renal dopamine receptors, oxidative stress, and hypertension. *International Journal of Molecular Sciences* 14(9):17553-17572.
- De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. 2012. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nature Reviews Endocrinology* 8(2):114-126.
- Durham RA, Johnson JD, Eaton MJ, Moore KE, Lookingland KJ. 1998. Opposing roles for dopamine D₁ and D₂ receptors in the regulation of hypothalamic tuberoinfundibular dopamine neurons. *European Journal of Pharmacology* 355(2-3):141-147.
- Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Scalmani G, Barone V, Petersson GA, Nakatsuji H, Li X, Caricato M, A Marenich AV, Bloino J, Janesko BG, Gomperts R, Mennucci B, Hratchian HP, Ortiz JV, Izmaylov AF, Sonnenberg JL, WILLIAMS-Young D, Ding F, Lipparini F, Egidi F, Goings J, Peng B, Petrone A, Henderson T, Ranasinghe D, Zakrzewski VG, Gao J, Rega N, Zheng G, Liang W, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Vreven T, Throssell K, Montgomery JA, Peralta JE, Ogliaro F, Bearpark MJ, Heyd JJ, Brothers EN, Kudin KN, Staroverov VN, Keith TA, Kobayashi R, Normand J, Raghavachari K, Rendell AP, Burant JC, Iyengar SS, Tomasi J, Cossi M, Millam JM, Klene M, Adamo C, Cammi R, Ochterski JW, Martin RL, Morokuma K, Farkas O, Foresman JB, Fox DJ. 2016. Gaussian 16. Revision A 03. Gaussian, Inc.

- Gerfen CR, Surmeier DJ. 2011. Modulation of striatal projection systems by dopamine. *Annual Review of Neuroscience* 34:441-466.
- Hartman DS, Civelli O. 1997. Dopamine receptor diversity: molecular and pharmacological perspectives. *Progress in Drug Research* 48:173-94.
- Hacksell U, Svensson K, Nilsson JL, Hjorth S, Carlsson A, Wikström H, Lindberg P, Sanchez D. 1981. N-alkylation of 2-aminotetralins: central dopamine-receptor stimulating activity. *Journal of Medicinal Chemistry* 24(4):429-440.
- Hedge SS, Lokhandwala MF. 1994. Renal dopamine and sodium excretion. *American Journal of Hypertension* 3(6 Pt 2):78S-81S.
- Hentschel K, Fleckenstein AE, Toney TW, Lawson DM, Moore KE, Lookingland KJ. 2000. Prolactin regulation of tuberoinfundibular dopaminergic neurons: immunoneutralization studies. *Brain Research* 852(1):28-36.
- Hussain T, Lokhandwala MF. 1997. Renal dopamine receptors and hypertension. *Experimental Biology and Medicine* 228(2):134-42.
- Israel A, Torres M, Barbella Y. 1989. Evidence for a dopaminergic mechanism for the diuretic and natriuretic action of centrally administered atrial natriuretic factor. *Cellular and Molecular Neurobiology* 9(3):369-380.
- Jose PA, Soares-da-Silva P, Eisner GM, Felder RA. 2016. Dopamine and G protein-coupled receptor kinase 4 in the kidney: role in blood pressure regulation. *Translational Research* 172:10-21.
- Koo J. 1953. Syntheses in the indene series. *Journal of the American Chemical Society* 75(8):2000-2001.
- Lévesque D, Diaz J, Pilon C, Martres MP, Giros B, Souil E, Schott D, Morgat JL, Schwartz JC, Sokoloff P. 1992. Identification, characterization, and localization of the dopamine D₃ receptor in rat brain using 7-[³H]hydroxy-N,N-di-n-propyl-2-aminotetralin. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 89(17):8155-8159.
- Lokhandwala MF, Vyas SJ, Hegde SS. 1990. Renal dopamine and tubular DA-1 receptors in the regulation of sodium excretion. *Journal of Autonomic Pharmacology* 10(Suppl 1):S31-S39.
- Luo A, Lokhandwala MF. 1999. Activation of central dopamine D₂-like receptors inhibits the natriuretic response to volume expansion. *Journal of the American Society of Nephrology* 10:42A.
- Mo Z, Lokhandwala MF. 1994. Central dopamine D₁ and D₂ receptors and renal sodium excretion. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 21(2):101-106.
- McDermid JD, McKenzie GM, Phillips AP. 1975. Synthesis and dopaminergic activity of substituted 2-aminotetralins. *Journal of Medicinal Chemistry* 18(4):362-367.
- McDermid JD, McKenzie GM, Freeman HS. 1976. Synthesis and dopaminergic activity of (+/-)-, (+)-, and (-)-2-dipropylamino-5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene. *Journal of Medicinal Chemistry* 19(4):547-549.
- Murray JS, Sen K. 1996. Molecular electrostatic potentials: concepts and applications. *Theoretical and Computational Chemistry* 3:587-617.
- Nichols DE, Kaiser C, Kebabian JW. 1983. Development of Novel Dopamine Agonists. In: *Dopamine Receptors*. ACS Symposium Series 224 Cap. 9. American Chemical Society, Washington DC, pp. 201-218.
- North AC. 1989. Applications of molecular graphics for the study of recognition. *Journal of Molecular Graphics* 7(2):67-70.
- O'Connell DP. 1996. Expression of newly cloned brain dopamine receptors in peripheral organs. *Biochemical Society Transactions* 24(1):169-172.
- Olivares-Hernández A, Figuero-Pérez L, Cruz-Hernández JJ, González Sarmiento R, Ricardo Usategui M, Miramontes-González JP. 2021. Dopamine Receptors and the Kidney: An Overview of Health- and Pharmacological-Targeted Implications. *Biomolecules* 11(2):254.
- Orfila GL, Angel J, Torres M, Barbella Y, Israel A. 1994. Evidence for dopaminergic involvement in renal action of JA-116^a, a novel compound with possible dopaminergic activity, in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 46(5):397-399.
- Perez J, Perez Z, Angel J, Charris J, Torres M, Israel A. 1995. Synthesis of (+/-)-1-amino-6,7,8,8a-tetrahydro acenaphthene with possible central dopaminergic activity. *Bollettino Chimico Farmaceutico* 134(6):339-332.
- Politzer P, Truhlar D. 1991. Chemical applications of electrostatic potentials. Plenum Publishing. DOI: 10.1002/0470845015.cca014
- Pravikova PD, Ivanova LN. 2022. Analysis of dopamine D₁ and D₂ receptors effect on renal osmoregulatory function in rats with different blood vasopressin level. *Journal of Evolutionary Biochemistry & Physiology* 58(3):922-929.
- Rapoport H, Pasky JZ. 1956. 2,2a,3,4-Tetrahydro-1H-cyclopent[cd]indene. *Journal of the*

- American Chemical Society 78(15):3788-3792.
- Richtand NM, Kelsoe JR, Segal DS, Kuczenski R. 1995. Regional quantification of D₁, D₂, and D₃ dopamine receptor mRNA in rat brain using a ribonuclease protection assay. *Brain Research. Molecular Brain Research* 33(1):97-103.
- Rodríguez LJ, Medina Y, Suárez-Roca H, Migliore de Angel B, Israel A, Charris JE, López SE, Caldera JA, Angel-Guio JE. 2003. Conformational theoretical study of substituted N-alkyl-2-aminoindans. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* 636(1-3):1-8.
- Sarai AJ. 1989. Molecular recognition and information gain. *Journal of Theoretical Biology* 140(1):137-143.
- Seiler MP, Stoll AP, Closse A, Frick W, Jatton A, Vigouret JM. 1986. Structure-activity relationships of dopaminergic 5-hydroxy-2-aminotetralin derivatives with functionalized N-alkyl substituents. *Journal of Medicinal Chemistry* 29(6):912-917.
- Silva-Junior EF, Aquino TM, Araújo-Júnior JX. 2017. Quantum Mechanical (QM) Calculations Applied to ADMET Drug Prediction: A Review. *Current Drug Metabolism* 18(6):511-526.
- Son SJ, Filosa JA, Potts JT, Stern JE. 2013. D₂-like dopamine receptors regulate GABAergic inhibition of hypothalamic presympathetic neurons. *Journal of Neuroscience* 33(5):1925-1937.
- Sterns RH. 2024. Renal actions of dopamine. UpToDate Wolters Kluwer Journal.
- Torres M, Barbella Y, Israel A. 1989. Dopaminergic mediation of the diuretic and natriuretic action of centrally administered rat atrial natriuretic factor (99-126). *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 190(1):18-22.
- UpToDate. 2024. Renal actions of dopamine. Wolters Kluwer.
- Van den Buuse M. 1997. Role of dopamine in the control of blood pressure and renal function. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 24(11):874-879.
- Zeng C, Jose PA. 2011. Advances in dopamine receptor signaling in hypertension. *Hypertension* 57(1):17-23.
- Zeng C, Jose PA, Felder RA. 2018. Dopamine receptors in the kidney: physiology and pathophysiology. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 314(6):R753-R764.
- Zhuang Y, Xu P, Mao C, Wang L, Krumm B, Zhou XE, Huang S, Liu H, Cheng X, Huang XP, Shen DD, Xu T, Liu YF, Wang Y, Guo J, Jiang Y, Jiang H, Melcher K, Roth BL, Zhang Y, Zhang C, Xu HE. 2021. Structural insights into the human D₁ and D₂ dopamine receptor signaling complexes. *Cell* 184(4):931-942.



QSAR en Toxicología: predicción de toxicidad basada en propiedades fisicoquímicas y estructurales

QSAR in Toxicology: toxicity prediction based on physicochemical and structural properties

DANIEL BUVAT DE VIRGINI^{1*}, JOSÉ M DUARTE-VIVAS^{2*}, JOSÉ R TORRES^{*}

Resumen

Ante la creciente demanda de nuevos fármacos y la búsqueda de estudios más eficientes, las herramientas informáticas han experimentado un auge en el campo de la toxicología. La generación de amplias bases de datos de índole clínica, biológica y química ha dado lugar al desarrollo de herramientas computacionales para el estudio toxicológico de diversos compuestos. Las relaciones cuantitativas de estructura y actividad (QSAR) permiten estudiar, mediante modelos matemáticos, la relación entre las características fisicoquímicas y la actividad biológica de diversos xenobióticos. En el presente trabajo se contemplan los principios fundamentales de estos análisis, los descriptores moleculares más utilizados y su dimensionalidad, así como la aplicabilidad de los modelos QSAR y de metodologías estadísticas para su uso como mecanismo de extrapolación a modelos *in vivo*.

Palabras clave: QSAR, toxicidad, predicción, estructura fisicoquímica, modelado

Abstract

With the growing demand for new drugs and the need for more efficient studies of them, computational tools have seen a boom in toxicology. The generation of extensive clinical, biological, and chemical databases has led to the formulation of computational tools for the toxicological study of various compounds. Quantitative structure-activity relationships (QSAR) allow, through mathematical models, the study of the relationship between the physicochemical characteristics and the biological activity of various xenobiotics. The present work considers the fundamental principles of these analyses, the most commonly used molecular descriptors and their dimensionality, the applicability of QSAR models, and statistical methodologies for their extrapolation to *in vivo* models.

Keywords: QSAR, toxicity, prediction, physicochemical structure, modeling

* Maestría de Toxicología, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela. Caracas-Venezuela Correspondencia: todoposfarucv@gmail.com

Orcid: ¹[0009-0008-5359-7126](https://orcid.org/0009-0008-5359-7126)

²[0009-0006-0788-9772](https://orcid.org/0009-0006-0788-9772)

DOI: [10.54305/RFFUCV.2026.89.1.9](https://doi.org/10.54305/RFFUCV.2026.89.1.9)

Disponible: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff

Recepción: 06/05/2026

Aprobación: 04/06/2026

Rev. Fac. Farmacia 89(1): 122-145. 2026

Introducción

La demanda global de fármacos ha aumentado de forma sostenida en los últimos años, consolidando al mercado farmacéutico como uno de los más grandes del mundo. En 2021, la industria invirtió 276.000 millones de dólares en investigación y desarrollo (I+D), equivalente al 27% de sus ingresos mundiales, con el fin de desarrollar nuevos fármacos eficaces y seguros (Garthwaite, 2025). El estudio toxicológico constituye una etapa esencial en la evaluación de compuestos con potencial terapéutico, ya que todo nuevo fármaco debe cumplir criterios toxicológicos que garanticen la seguridad del consumidor.

La toxicidad de un compuesto depende de múltiples factores, entre ellos la vía de exposición, la dosis, la duración de la exposición y diversas características físicas, bioquímicas y estructurales propias de cada molécula o familia química. Actualmente se emplean numerosos marcadores toxicológicos —como la carcinogenicidad, la genotoxicidad y la teratogenicidad— que pueden clasificarse cuantitativamente (LD50, NOAEL, LOAEL, entre otros) o cualitativamente (tóxico/no tóxico; toxicidad alta, media o baja). Muchos de estos parámetros se obtienen mediante ensayos en animales. Sin embargo, aunque los estudios *in vivo* siguen siendo un requisito regulatorio, implican un elevado consumo de tiempo y recursos y requieren un número significativo de animales, lo que plantea consideraciones bioéticas relevantes (Raies y Bajic, 2016; Forest y col., 2018).

En este contexto, los modelos computacionales se han convertido en herramientas valiosas para reducir la carga

experimental y mejorar la eficiencia en la predicción de efectos tóxicos, lo que se traduce en alternativas costo-efectivas (Raies y Bajic, 2016; Myatt y col., 2018; Li y col., 2022). Organismos internacionales como la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OECD) recomiendan integrar herramientas bioinformáticas y computacionales como complemento de las evaluaciones toxicológicas *in vitro* e *in vivo*, con el fin de disminuir costos, reducir el uso de animales, optimizar las pruebas biológicas y acelerar el desarrollo de nuevos fármacos (OECD, 2013; De y col., 2022a,b).

Durante el último siglo, el uso de técnicas computacionales predictivas ha crecido exponencialmente (De y col., 2022a,b; Lu y col., 2023). Su adopción se ha visto favorecida por la disponibilidad de extensas bases de datos clínicas, biológicas y toxicológicas, que incluyen información sobre dianas moleculares, mecanismos de acción, rutas metabólicas y otros aspectos relevantes (Raies y Bajic, 2016; Lu y col., 2023). Estas aproximaciones se fundamentan en la relación entre las propiedades físicas, químicas y estructurales de las moléculas y la actividad biológica que ejercen.

Los primeros antecedentes se remontan a Richet (1893), quien correlacionó los efectos citotóxicos de compuestos orgánicos con su solubilidad en agua. Posteriormente, se reconoció la existencia de una relación entre la estructura molecular y la actividad biológica (SAR). Meyer (1899) describió una relación lineal entre la lipofilicidad de los anestésicos y su potencia narcótica, basada en los coeficientes de partición. Más adelante, Hansch y Fujita (1964) desarrollaron el primer modelo lineal multivariado que correlacionaba parámetros fisicoquímicos con la actividad biológica,

introduciendo formalmente el concepto de relación cuantitativa estructura-actividad (QSAR). En la actualidad, la toxicología regulatoria busca transitar de un enfoque empírico, basado en ensayo y error, a uno predictivo, sustentado en mecanismos y estructuras (Danishuddin y Khan, 2016; De y col., 2022a,b).

QSAR se define como un método para construir modelos matemáticos o computacionales que establecen correlaciones estadísticas entre características fisicoquímicas de las moléculas y su actividad, generalmente expresada mediante marcadores toxicológicos o biológicos cuantitativos (Verma y col., 2010). Esta metodología permite predecir la actividad biológica y la toxicidad de fármacos y xenobióticos no evaluados experimentalmente. La presente revisión sintetiza los principios fundamentales del QSAR y examina sus aplicaciones en la predicción de diversos efectos toxicológicos, así como las metodologías empleadas para su estimación.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda exhaustiva y sistemática de estudios en inglés con acceso a texto completo y de acceso abierto en la plataforma PubMed, de evidencia científica de 2008 a 2025, representativos del contexto QSAR en toxicología, utilizando la herramienta de almacenamiento de artículos científicos como Rayyan. Se utilizaron términos como "Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR)", "Toxicity QSAR", "*In silico* toxicology", "Machine learning" y "Toxicity prediction". Bioinformatics"; "Toxicity with

Computational"; "Environmental toxicology and QSAR"; "Predictive -QSAR", "Prediction of biological activity", entre otros. La investigación, redacción y revisión del contenido se realizaron entre mayo de 2025 y mayo de 2026.

DESCRIPTORES MOLECULARES

La relación estructura actividad constituye el principio central que explica cómo las características moleculares determinan la interacción de un compuesto con biomoléculas y, en consecuencia, su efecto biológico o tóxico. Este fundamento sustenta los enfoques computacionales basados en ligandos, ampliamente utilizados para identificar características químicas críticas en el diseño de fármacos y en la evaluación toxicológica. La capacidad predictiva derivada de esta relación ha permitido anticipar la bioactividad química, propiedades físicas (Muratov y col., 2020), actividad antiproliferativa en células cancerosas (Gandhi y col., 2021), actividad antifúngica (Andrade-Ochoa y col., 2023), propiedades farmacéuticas y toxicológicas de pesticidas potenciales (Janicka y Sliwinska, 2022) y efectos de sensibilización cutánea (Scheufen y col., 2024), lo que confirma su relevancia transversal.

El QSAR se fundamenta en la premisa de que existe una relación cuantificable entre la estructura molecular y la actividad biológica o toxicológica de un compuesto (Muratov y col., 2020). Bajo esta hipótesis, incluso modificaciones estructurales mínimas pueden generar cambios significativos en la función biológica. Para operacionalizar esta relación, se emplean descriptores moleculares, variables cuantitativas que

representan propiedades fisicoquímicas, topológicas, termodinámicas, constitucionales, cuánticas, geométricas o estructurales (Beltrán Pérez y col., 2022; Shahlaei, 2013). Estos descriptores actúan como variables predictoras en modelos matemáticos, cuya selección depende de su relevancia para explicar la actividad dentro de una familia de compuestos. En consecuencia, los modelos QSAR suelen construirse con un número reducido de descriptores pertinentes para evitar redundancias y mejorar la interpretabilidad (Danishuddin y Khan, 2016).

El uso indiscriminado de múltiples descriptores, especialmente en modelos de aprendizaje automático, puede conducir al sobreajuste, lo que reduce la capacidad predictiva y diluye la relación causal entre la estructura y la actividad (Shi y col., 2011). Por ello, la selección racional de descriptores es esencial para generar modelos robustos, reproducibles y de alto valor predictivo (Shahlaei, 2013). La literatura también destaca que los modelos QSAR, como herramientas *in silico*, constituyen alternativas valiosas a la experimentación animal y proporcionan principios y recursos aplicables en diversas áreas biomédicas y toxicológicas (Madden y col., 2020).

Los descriptores se clasifican según su dimensionalidad, que refleja el nivel de información estructural incorporada. Tradicionalmente abarcan desde 0D hasta 4D, aunque algunos autores proponen extensiones hacia 5D (ajuste inducido) y 6D (solvatación), aún no universalmente aceptadas (Verma y col., 2010). Esta clasificación permite estructurar modelos predictivos con distintos grados de complejidad, acordes con la naturaleza del fenómeno biológico o toxicológico que se desea modelar.

Las dimensiones de los descriptores moleculares reflejan el nivel de información estructural necesario para construir modelos QSAR y permiten capturar distintos aspectos de la arquitectura química de un compuesto.

Los descriptores 0D representan propiedades globales independientes de la geometría molecular, como el número de átomos, el peso molecular o el número de enlaces. Aunque son simples, constituyen la base para la caracterización inicial de cualquier sustancia en QSAR (Verma y col., 2010; Muratov y col., 2020).

Los descriptores 1D se relacionan con grupos funcionales, fragmentos estructurales o propiedades fisicoquímicas básicas. Entre ellos destaca el coeficiente de partición logP, un parámetro clave para la actividad antifúngica y la absorción y distribución de fármacos (Andrade Ochoa y col., 2023; Muratov y col., 2020). Propiedades como la constante de acidez (Ka) también influyen en los procesos de absorción (Verma y col., 2010), y los compuestos nitroaromáticos han sido modelados con éxito mediante 1D QSAR (Kuz'min y col., 2008).

Los descriptores 2D describen la conectividad atómica y la topología molecular sin considerar la conformación tridimensional. Incluyen índices de conectividad y *fingerprints* o farmacóforos 2D, ampliamente utilizados para evaluar la similitud estructural y predecir la actividad en estudios de diseño de fármacos, incluidas aplicaciones en enfermedades neurodegenerativas (Verma y col., 2010; Makhouri y Ghasemi, 2022).

Los descriptores 3D incorporan la geometría espacial y las propiedades estéricas y electrostáticas, fundamentales

para comprender la interacción con dianas biológicas. Enfoques como el mapeo de farmacóforos 3D y HQSAR han demostrado su utilidad en la investigación biomédica, especialmente cuando la conformación molecular determina la afinidad ligando receptor (Muratov y col., 2020; Makhouri y Ghasemi, 2022; Verma y col., 2010).

Los descriptores 4D extienden los descriptores 3D al integrar la variabilidad conformacional y temporal, lo que permite modelar interacciones dinámicas. Aunque no se describen descriptores específicos, técnicas como el *docking* molecular se emplean para evaluar la nanotoxicidad y diseñar fármacos, lo cual se alinea con el concepto de descriptores dependientes del tiempo (Huang y col., 2021; Makhouri y Ghasemi, 2022; Muratov y col., 2020).

En conjunto, estos descriptores cuantifican propiedades moleculares clave para predecir la actividad biológica y la toxicidad. Entre los más influyentes destacan:

- Lipofilicidad (logP), esencial para los procesos ADME (Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción) (Andrade Ochoa y col., 2023; Muratov y col., 2020).
- Efectos estéricos, que determinan la complementariedad espacial con receptores, especialmente relevantes en modelos 4D QSAR (Muratov y col., 2020).
- Efectos electrónicos, que modulan la reactividad y la formación de aductos con biomoléculas (Muratov y col., 2020).
- Farmacóforos y toxicóforos, que representan patrones estructurales asociados a la actividad o la toxicidad (Makhouri y Ghasemi, 2022; Muratov y col., 2020).

La integración de estos descriptores mediante algoritmos matemáticos permite desarrollar modelos QSAR robustos para predecir el comportamiento toxicológico y farmacológico de nuevas sustancias, lo que consolida su papel en el diseño racional de fármacos y en la toxicología predictiva (Huang y col., 2021; Makhouri y Ghasemi, 2022; Muratov y col., 2020).

El desarrollo de modelos QSAR representa un pilar fundamental en la toxicología y el diseño de fármacos modernos, al permitir transformar datos químicos y biológicos en predicciones robustas y confiables sobre el comportamiento de nuevas moléculas (Ren y col., 2023). Este enfoque computacional no solo agiliza la evaluación de la seguridad, sino que también contribuye a reducir la experimentación animal y a optimizar recursos, elementos cruciales en la investigación actual (Mei y Wu, 2022). La metodología para construir modelos QSAR es un proceso estructurado y riguroso cuyo objetivo es garantizar que las predicciones sean precisas, interpretables y aplicables a nuevos compuestos. Aun así, una alta predicción de los modelos puede lograr una alta precisión de interpretación, pero la alta capacidad predictiva de los modelos no garantiza una alta precisión de interpretación. Es aquí donde radica la importancia de mejorar las investigaciones, los métodos y los modelos, ya que este es el futuro como herramienta necesaria para la ciencia y la regulación (Matveieva y Polishchuk, 2021).

SELECCIÓN Y EXTRACCIÓN DE DESCRIPTORES

La calidad y el poder predictivo de un modelo QSAR dependen directamente de la representación adecuada de las moléculas mediante sus descriptores. La extracción de estos descriptores es un proceso que, mediante herramientas computacionales especializadas, puede generar miles de posibles características para cada compuesto. No obstante, la generación masiva de descriptores a menudo se traduce en un gran número de variables que pueden ser irrelevantes o altamente correlacionadas, lo que introduce ruido y redundancia en el conjunto de datos y podría comprometer la estabilidad y la interpretabilidad del modelo (Playe y Stoven, 2020). Por ello, la selección de descriptores constituye una etapa crítica y esencial. Su objetivo principal es identificar un subconjunto óptimo de descriptores relevante para la actividad o toxicidad estudiada y que, al mismo tiempo, evite la redundancia y capture la información esencial de la molécula (Dablander y col., 2023).

Para reducir la dimensionalidad de los datos, se emplean ampliamente técnicas como el Análisis de Componentes Principales (PCA), que transforman un elevado número de descriptores correlacionados en un conjunto menor de variables no correlacionadas, denominadas componentes principales (Wang y col., 2015). Asimismo, métodos iterativos como la selección hacia adelante/atrás añaden o eliminan descriptores en función de su impacto en la capacidad predictiva del modelo, mientras que los algoritmos genéticos exploran combinaciones complejas de descriptores para optimizar el rendimiento (Nha Tran y col., 2023). Así, como ya hemos mencionado, el fin último

de esta fase es maximizar la predictividad y la interpretabilidad del modelo, previniendo el sobrefit (Belfield y col., 2023).

MÉTODOS DE MODELADO

Una vez definido el conjunto óptimo de descriptores, el siguiente paso consiste en seleccionar y aplicar un algoritmo de modelado que establezca una relación predictiva entre estos descriptores y la propiedad biológica o molecular de interés (Cronin y col., 2025). Los métodos de modelado quimiométrico pueden clasificarse, a grosso modo, en dos vertientes: modelos lineales y no lineales. Algunos de los sistemas de modelado matemático son mencionados en la Tabla I; sin embargo, se mencionarán algunos otros:

- *Regresión lineal simple*: Este método predice la probabilidad de que una instancia pertenezca a una clase específica, transformando una combinación lineal de los descriptores en una probabilidad, a menudo mediante una función logística (Liu y col., 2024). Es simple y eficiente para problemas de clasificación binaria.
- *Regresión Lineal Múltiple (MLR)*: Este es un método sencillo y altamente interpretable que asume una relación lineal directa entre los descriptores y la propiedad a predecir. Su simplicidad facilita la identificación de los descriptores que ejercen un impacto directo y proporcional sobre la respuesta biológica (Tuenter y col., 2017).
- *Los mínimos cuadrados parciales (PLS)*: son una técnica de aprendizaje

Tabla I.
Sistemas de modelado matemático (Lin y Chou, 2022)

Redes neuronales artificiales	
Redes neuronales de escapatización	Todas las neuronas se dividen en tres capas, con información que fluye de la primera capa de neuronas de entrada a la segunda capa de neuronas ocultas, y luego a la tercera capa de neuronas de salida
Redes neuronales regularizadas en bayesiano	Aplicar métodos bayesianos para realizar la regularización de manera que la complejidad del modelo se equilibre con la precisión de reproducir los datos de entrenamiento
Redes neuronales asociativas	Aplicar ensamblaje aprendiendo a las redes neuronales de la propaganda
Redes neuronales profundas	Redes neuronales artificiales con múltiples capas ocultas (también llamadas aprendizaje profundo)
Métodos no supervisados	
Análisis de componentes de principio	Reducir la dimensionalidad de los datos a sólo los primeros componentes principales, preservando al mismo tiempo la mayor cantidad posible de la variación de los datos
Mapas de autoorganización de Kohonen	Mapea moléculas del espacio original del descriptor de una rejilla 2D de neuronas. Moléculas similares serán mapeadas a las mismas neuronas estrechamente localizadas en la red

ampliamente utilizada; combina las ventajas de la integración del análisis de componentes principales y de la regresión por mínimos cuadrados. Se utiliza para predecir una tabla de datos a partir de otra (de Souza y col., 2019).

- *Redes neuronales artificiales (ANN)*: Inspiradas en la estructura y el funcionamiento del cerebro humano, las ANN poseen la capacidad de capturar relaciones no lineales extremadamente complejas entre los descriptores y la actividad biológica (Fattouche y col., 2024). Sin embargo, su arquitectura multicapa y compleja las convierte en “cajas negras”, lo que dificulta interpretar cómo llegan a sus

predicciones (Matveieva y Polishchuk, 2021).

- *Máquinas de vectores de soporte (SVM)*: Las SVM son particularmente eficaces en problemas de alta dimensionalidad y pueden manejar relaciones no lineales al proyectar los datos a un espacio de mayor dimensión, donde la separación entre clases o la regresión es más sencilla. Son notablemente robustas frente al ruido y a la presencia de características irrelevantes (Hatmal y col., 2021).
- *Algoritmos de Clasificación Categórica*: Cuando el objetivo del modelo es predecir si un compuesto

pertenece a una categoría específica (por ejemplo, "tóxico" o "no tóxico", "activo" o "inactivo"), se emplean algoritmos de clasificación categórica (Bishop y col., 2024). Estos modelos no emplean metodologías avanzadas de análisis debido a su carácter categórico; sin embargo, sólo pueden emplearse cuando se tienen bien definidos los cortes predictivos por variables y los descriptores necesarios para ello, por lo que se requiere un procesamiento estadístico previo.

- *Máquinas de Vectores de Soporte para Clasificación (SVMs)*: Es la versión de SVM adaptada para problemas de clasificación, que busca el hiperplano óptimo que maximice el margen entre las diferentes clases de datos, lo que se traduce en una separación robusta (Liu y col., 2024).
- *Árboles de Decisión y Bosques Aleatorios (Random Forests)*: Los Árboles de Decisión son métodos no paramétricos que construyen modelos basados en reglas de decisión simples y son inherentemente interpretables. Los Bosques Aleatorios mejoran la robustez y la precisión al combinar múltiples árboles de decisión y promediar sus predicciones, lo que los hace eficientes para manejar grandes conjuntos de datos y revelar relaciones complejas de forma más interpretable que las ANN (Liu y col., 2024).

VALIDACIÓN DE MODELOS

La validación es la fase más crítica en el ciclo de vida de un modelo QSAR, ya que es el proceso que garantiza su fiabilidad, robustez y, crucialmente, su capacidad

para predecir con precisión la actividad de compuestos que no han sido vistos durante el entrenamiento (De y col., 2022a,b). Se deben realizar diversos tipos de validación.

Primero, se realiza una validación interna que consiste en evaluar la consistencia y la estabilidad del modelo con los datos de entrenamiento; es decir, su capacidad para reproducir los datos con los que fue formulado el modelo o con los que fue construido. El método más común para la validación interna es la Validación Cruzada (*Cross-validation*), que implica dividir el conjunto de datos original en subconjuntos. En el enfoque *Leave-One-Out (LOO)*, el modelo se entrena con todos los datos excepto uno, que se utiliza para la evaluación; este proceso se repite para cada punto de datos. Alternativamente, en la validación *k-fold*, los datos se dividen en "k" subconjuntos (*folds*); el modelo se entrena "k" veces, utilizando en cada iteración un subconjunto diferente como conjunto de prueba y los restantes para el entrenamiento. La premisa de esta validación interna consiste en evaluar la bondad de la aptitud y la robustez (Király y col., 2022).

El otro tipo de validación que se realiza es la validación externa. Esta se considera el "estándar de oro" en la evaluación de modelos QSAR. La validación externa es indispensable para evaluar la capacidad real de predicción y la capacidad de generalización del modelo en compuestos completamente nuevos que el modelo no ha "visto" en ninguna etapa previa. Para llevar a cabo esta validación, se reserva un conjunto de pruebas independiente que no se utiliza en ninguna fase de la construcción del modelo, incluida la selección de descriptores o el ajuste de parámetros.

Un modelo se considera verdaderamente robusto y confiable si mantiene un buen rendimiento no solo en la validación interna, sino, de manera crucial, también en la validación externa, lo que demuestra su aplicabilidad a nuevas estructuras químicas. Para la validación externa, tendríamos que evaluar la capacidad predictiva de los modelos. La OECD, con respecto a la implementación de buenas prácticas para la validez de los modelos, hace énfasis en 5 principios que deben cumplirse: 1) *Endpoints* o descriptores con valor predictivo, 2) algoritmo inequívoco definido, 3) dominio definido de aplicabilidad, 4) medidas apropiadas de bondad de ajuste, robustez y predictividad, 5) interpretación mecanicista, dentro de la posibilidad (Király y col., 2022).

MÉTRICAS DE VALIDACIÓN

La validación de un modelo estadístico es un requisito indispensable para garantizar su confiabilidad y aplicabilidad. En QSAR, esta validación se fundamenta en métricas que permiten evaluar tanto el ajuste interno como la capacidad predictiva externa del modelo. La regresión constituye una herramienta central para relacionar la estructura molecular con la actividad biológica o fisicoquímica, facilitando la predicción del comportamiento de nuevos compuestos y acelerando el desarrollo de fármacos y la evaluación de riesgos químicos (Wunsch y col., 2021).

Entre los indicadores más utilizados se encuentra el coeficiente de determinación (R^2), empleado en la validación externa para evaluar la capacidad predictiva del modelo. Aunque valores superiores a

0,60 se consideran aceptables, el R^2 por sí solo no es suficiente; la comparación entre los valores predichos y observados en un conjunto de datos independiente es esencial para robustecer y generalizar el modelo (Qin y col., 2017).

Los modelos de clasificación categórica también resultan relevantes para priorizar compuestos según su actividad biológica, al establecer correlaciones entre propiedades moleculares y efectos biológicos. Esta aproximación permite evaluar de manera eficiente grandes volúmenes de sustancias químicas (Kim y col., 2021).

Asimismo, métricas como la sensibilidad y la especificidad proporcionan información crítica sobre el rendimiento del modelo. La sensibilidad refleja la capacidad de identificar correctamente los compuestos activos (Khan y col., 2024), mientras que la especificidad indica la correcta clasificación de los compuestos inactivos. Un equilibrio adecuado entre ambas es fundamental para garantizar la precisión y la fiabilidad del modelo QSAR (Shiri y col., 2016). El valor predictivo positivo (VPP) también se utiliza, aunque puede mostrar variabilidad significativa (40–82%) según el modelo y los datos, lo que subraya la importancia de evaluar cuidadosamente la precisión global (Muto y col., 2024).

Otros indicadores complementarios fortalecen la validación. La exactitud (accuracy) es esencial para garantizar la reproducibilidad y la validez de las predicciones, especialmente en modelos aplicados a compuestos con potencial terapéutico. El área bajo la curva (AUC; *Area Under the Curve*) de la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) es un índice que

mide qué tan bien un modelo es capaz de discriminar entre dos clases, por ejemplo: tóxico vs. no tóxico, activo vs. inactivo, etc. En los modelos QSAR, es uno de los criterios de desempeño más utilizados porque resume la capacidad predictiva global del modelo en un único valor. Permite evaluar la capacidad discriminativa del modelo, con valores entre 0,78 y 0,90 considerados sólidos en QSAR (Wei y col., 2019).

El Dominio de Aplicabilidad (AD) define el espacio químico en el que las predicciones del modelo son confiables. Su delimitación es crucial para evitar extrapolaciones imprecisas y asegurar la aceptación regulatoria de los modelos (Greco y col., 2025; Gadaleta y col., 2022). La validación externa mediante métricas como el coeficiente de correlación de concordancia (CCC), la detección de datos atípicos y el análisis de desviaciones estándar permite clasificar el desempeño del modelo como bueno, moderado o deficiente, garantizando su uso responsable y científicamente sólido (Shayanfar y Shayanfar, 2022).

En síntesis, sin una validación rigurosa, incluso los modelos QSAR más sofisticados carecerían de credibilidad científica y de aplicabilidad práctica.

Aplicaciones del QSAR para la determinación de parámetros toxicológicos

Los avances en toxicología predictiva han permitido desarrollar modelos QSAR altamente confiables para evaluar la toxicidad aguda, tanto en mamíferos como en anfibios (DL50). Para la DL50 oral, enfoques innovadores como el sistema de

acceso molecular con redes neuronales artificiales (MACCS-ANN) combinan huellas moleculares con redes neuronales, logrando una excelente capacidad predictiva ($Q^2 = 0,821$, $AUC > 0,9$) e identificando alertas estructurales clave (nitrilos, cloroalquilos) mediante la minería de subestructuras (MoSS). Estos modelos superan a los métodos tradicionales, como el modelo de algoritmo Genético-Regresión Lineal Múltiple (GA-MLR), al integrar parámetros moleculares fundamentales (polarizabilidad, potencial de ionización) y ofrecer una clasificación semicuantitativa, lo que reduce la dependencia de los ensayos en animales. En paralelo, para anfibios, donde los datos son escasos, modelos QSAR basados en regresión y validados mediante Monte Carlo han demostrado robustez ($R^2 = 0,96$ en validación) al predecir la DL50-12 h en Rana japónica, destacando el papel potenciador de los grupos nitro y halógenos en la toxicidad. Ambos casos subrayan el valor de los QSAR para priorizar compuestos en etapas tempranas, con aplicaciones que van desde el diseño de moléculas más seguras hasta la conservación de especies sensibles (Fan y col., 2018; Toropov y col., 2022).

TOXICIDAD CRÓNICA Y SUBCRÓNICA

Los modelos QSAR basados en técnicas avanzadas, como el *Deep Learning*, están revolucionando la estimación de umbrales toxicológicos clave, como el NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) y el LOAEL (*Lowest Observed Adverse Effect Level*), al identificar patrones ocultos en las propiedades estructurales y biológicas de los compuestos. Estos enfoques predictivos permiten determinar dosis seguras (NOAEL) y los puntos de inicio de toxicidad (LOAEL) sin depender exclusivamente de ensayos

in vivo, optimizando así la evaluación de riesgos mediante un enfoque más rápido y ético. Al correlacionar características moleculares específicas con respuestas biológicas, los modelos no solo reducen la necesidad de experimentación animal, sino que también proporcionan insights mecanísticos sobre qué atributos químicos desencadenan efectos adversos, lo que facilita el diseño de compuestos más seguros y la priorización de sustancias en etapas tempranas del desarrollo (Selvestre y col., 2022).

MUTAGENICIDAD Y CARCINOGENICIDAD

Los modelos *in silico*, como las relaciones cuantitativas estructura actividad (QSAR), permiten predecir la actividad biológica de sustancias químicas a partir de su estructura molecular. Entre ellos, los modelos Ames/QSAR, basados en datos del ensayo de Ames, se han consolidado como herramientas clave para predecir la mutagenicidad de impurezas presentes en productos farmacéuticos, pesticidas y metabolitos (Furuham y col., 2023).

La confiabilidad de estos modelos depende en gran medida de la calidad de los datos químicos y biológicos utilizados, así como de criterios adicionales de validación que aseguren la solidez de las predicciones (Chung y col., 2023). En toxicología regulatoria, la predicción de la mutagenicidad y la carcinogenicidad es fundamental, y los modelos QSAR han demostrado un valor significativo al identificar fragmentos estructurales asociados al daño genético. En este contexto, los sistemas de predicción basados en la prueba de Ames han mostrado una notable precisión, especialmente cuando

se sustentan en bases de datos amplias y en conocimiento experto (Honma y col., 2019). Además, el uso de baterías de modelos, que integran múltiples QSAR, mejora la robustez y la confiabilidad de las predicciones en comparación con los modelos individuales.

La aplicabilidad de QSAR se extiende más allá de la mutagenicidad y abarca diversos escenarios toxicológicos. La Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (EPA) ha sido pionera en la adopción de estos enfoques, desarrollando modelos QSAR para una amplia gama de sustancias químicas y utilizándolos en procesos regulatorios (Muto y col., 2024). Esta integración contribuye a acelerar la evaluación de riesgos y a reducir el uso de animales de experimentación, en consonancia con los principios de las 3Rs. Paralelamente, la investigación continúa perfeccionando estos modelos mediante descriptores moleculares más sofisticados que capturan con mayor precisión la relación entre la estructura química y la actividad biológica (Furuham y col., 2023). No obstante, la utilidad de un modelo QSAR depende de su aplicación dentro de un dominio de aplicabilidad claramente definido, que delimita el espacio químico en el que las predicciones son confiables. La transparencia en la construcción, validación y definición de las limitaciones del modelo es esencial para su correcta interpretación y aceptación en la evaluación de la seguridad química (Bossa y col., 2021).

ENFOQUE RELACIONADO A LA TOXICIDAD REPRODUCTIVA Y DEL DESARROLLO

La capacidad de una sustancia para interferir con la función reproductiva

o para dañar a un embrión o feto en desarrollo es una de las preocupaciones más serias en toxicología. Los modelos QSAR están emergiendo como herramientas prometedoras para la identificación temprana de estos peligros, lo que permite una intervención proactiva para proteger la salud reproductiva. Por lo tanto, predecir la toxicidad reproductiva y de desarrollo es un desafío complejo, ya que implica una multitud de procesos biológicos. Sin embargo, los modelos QSAR pueden abordar esta complejidad mediante el uso de descriptores moleculares que capturan las propiedades fisicoquímicas y estructurales que se sabe que están asociadas con estos efectos adversos (von Hellfeld y col., 2023).

La integración de datos de diferentes fuentes, como la biblioteca Tox21 Data Challenge 2014 y Toxi 21 10K, que incluyen ensayos *in vitro* y datos *in silico* (computacionales, como algoritmos como XGBoost), es clave para construir modelos QSAR robustos que permiten predecir cómo estos químicos interfieren. Este enfoque, conocido como "Toxicología del Siglo XXI", busca reducir la dependencia de los ensayos con animales y avanzar hacia una evaluación de la seguridad más eficiente y basada en los mecanismos de toxicidad en cuanto a la identificación de químicos que podrían potencialmente dirigirse a distintas vías u objetivos biológicos (*Endpoints*) y interactuar de modo agonista o antagonista en los distintos receptores nucleares, receptores endocrinos, proteínas, citoquinas en la vías de respuestas al estrés dentro del cuerpo humano y conducir a la toxicidad (Banerjee y col., 2016; Kurosaki y col., 2020).

ANÁLISIS TOXICOCINÉTICOS MEDIANTE QSAR

Los modelos *in silico*, como las relaciones cuantitativas estructura actividad (QSAR), han adquirido un papel central en la toxicocinética por su capacidad para acelerar la evaluación de nuevos compuestos, reducir costos y mejorar la seguridad de los medicamentos y las sustancias químicas. Su utilidad radica en la predicción confiable de propiedades ADME, lo que permite identificar perfiles toxicológicos potenciales desde etapas tempranas del desarrollo (Siramshetty y col., 2021).

En la fase de absorción, los QSAR permiten estimar la biodisponibilidad al identificar propiedades que favorecen el paso a través de las membranas biológicas. Para la distribución, predicen la unión a proteínas plasmáticas y la posible acumulación en órganos específicos, factores determinantes de la eficacia y la toxicidad del compuesto. En la metabolización, ayudan a anticipar rutas metabólicas y la formación de metabolitos activos o tóxicos, mientras que en la eliminación permiten estimar la tasa de excreción y el riesgo de acumulación (Rovida y col., 2020).

La metodología QSAR integra algoritmos matemáticos que correlacionan descriptores moleculares —físico-químicos, topológicos y electrónicos— con actividades biológicas o con parámetros farmacocinéticos. Su aplicación en estudios ADME permite predecir el comportamiento de moléculas candidatas antes de su síntesis, optimizando recursos y reduciendo la necesidad de ensayos experimentales.

Entre las técnicas más empleadas destacan el 2D QSAR, basado en descriptores bidimensionales y métodos estadísticos; el 3D QSAR, que incorpora estereoquímica mediante enfoques como CoMFA y CoMSIA; el *docking* molecular, que simula las interacciones ligando-receptor; y los modelos predictivos de ADME, que evalúan la absorción intestinal, el metabolismo hepático (CYP450), la excreción y la toxicidad (Abdullahi y col., 2022).

La confiabilidad de estos modelos exige una validación rigurosa mediante métricas como $R^2 > 0,6$, $Q^2 > 0,5$, un RMSE bajo y el cumplimiento de los principios de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE): endpoint definido, algoritmos reproducibles, dominio de aplicabilidad delimitado y validación externa. Herramientas como SwissADME permiten verificar las reglas de filtrado farmacocinético (Lipinski, Ghose, Veber, Egan y Muegge), asegurando que los compuestos candidatos posean propiedades óptimas para la biodisponibilidad oral (Abdullahi y col., 2022).

En paralelo, se han desarrollado modelos globales de QSPR basados en aprendizaje automático para predecir propiedades ADME mediante algoritmos de aprendizaje multitarea. Estos modelos integran múltiples ensayos —permeabilidad (Papp, MDCK, PAMPA, Caco 2), *clearance* metabólico (CLint), unión a proteínas plasmáticas (PPB), lipofilicidad (logP, logD) e inhibición de CYP450— y emplean arquitecturas como MPNN (*Message Passing Neural Networks*) y DNN (*Deep Neural Networks*) para capturar patrones complejos. En efecto, las arquitecturas MPNN y DNN son modelos de aprendizaje profundo capaces de aprender patrones complejos: las DNN mediante representaciones jerárquicas de

datos estructurados o continuos, y las MPNN mediante el intercambio de información entre los nodos de un grafo, lo que permite capturar relaciones topológicas, como las presentes en estructuras moleculares. Su validación temporal y su aplicación a degradadores dirigidos a proteínas (TPDs) demuestran su utilidad incluso en contextos con datos limitados (Peteani y col., 2024).

En conjunto, la integración estratégica de QSAR, QSPR, aprendizaje automático y validación prospectiva constituye un marco robusto para la predicción de propiedades ADME y la toma de decisiones tempranas en el desarrollo farmacéutico, lo que aumenta la probabilidad de éxito traslacional y minimiza los riesgos en las etapas preclínicas.

USO DE QSAR EN ECOTOXICOLOGÍA

En el marco de la evaluación y predicción de la seguridad química, múltiples organismos internacionales —como la EPA, la OECD, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), la Agencia Europea de Sustancias y Mezclas (ECHA) y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA)— han impulsado directrices y herramientas orientadas a reducir el impacto ambiental y a proteger los ecosistemas acuáticos y terrestres. Entre estas herramientas destacan bases de datos como OpenFoodTox y ChemPortal, así como plataformas *in silico* como OECD Toolbox y AMBIT 2.0, que integran información toxicológica y permiten aplicar enfoques basados en el umbral de preocupación toxicológica (TTC) a compuestos relacionados con los alimentos. Estas iniciativas proporcionan un marco esencial para la ecotoxicología, facilitando el estudio de los efectos de las sustancias

químicas en organismos y ecosistemas completos (Dorne y col., 2021).

promueve prácticas más sostenibles y responsables (Bueso y col., 2024).

En este contexto, los modelos QSAR han adquirido un papel transformador en la predicción de la toxicidad ambiental. Su capacidad para estimar la toxicidad de sustancias en organismos como algas, crustáceos, peces y otras especies acuáticas permite anticipar riesgos, establecer límites de vertido y promover el diseño de compuestos más seguros (Chung y col., 2023). La lipofilia, un descriptor clave, es particularmente relevante en ecotoxicología debido a su relación con la bioacumulación y la persistencia en tejidos biológicos, factores determinantes del potencial tóxico de un compuesto (Bunmahotama y col., 2022).

La investigación en ecotoxicología continúa expandiéndose, lo que impulsa el desarrollo de modelos QSAR más precisos y mecanísticos. Se están explorando enfoques que incorporan mecanismos de acción específicos, como los asociados a los insecticidas, lo que mejora la capacidad predictiva y la relevancia biológica de los modelos. Asimismo, se están desarrollando modelos para predecir la toxicidad de mezclas químicas, un avance crucial dado que los organismos suelen estar expuestos simultáneamente a múltiples contaminantes en condiciones reales (Xu y col., 2023).

El uso de QSAR en ecotoxicología no solo fortalece la evaluación de riesgos, sino que también contribuye al diseño de sustancias químicas más seguras desde su concepción, en línea con los principios de la química verde. Al anticipar la toxicidad antes de la síntesis, es posible evitar el desarrollo de compuestos con efectos adversos sobre el medio ambiente, lo que

TOXICIDAD DE NANOPARTÍCULAS Y BIOMATERIALES

El rápido avance de la nanotecnología ha impulsado el desarrollo de nanomateriales, nanopartículas y biomateriales con propiedades fisicoquímicas únicas — tamaño, forma, área superficial, reactividad— que ofrecen aplicaciones prometedoras en medicina, energía y electrónica. Sin embargo, estas mismas características plantean desafíos significativos para evaluar su toxicidad y garantizar su seguridad ambiental y sanitaria. En este contexto, los modelos QSAR adaptados a nanomateriales, conocidos como QSAR nano o QNAR, han emergido como herramientas esenciales en la informática de nanopartículas, apoyados por algoritmos de inteligencia artificial que evolucionan rápidamente para abordar esta complejidad (Muratov y col., 2020; Bossa y col., 2021).

A diferencia de los compuestos químicos tradicionales, la toxicidad de las nanopartículas depende no solo de su composición, sino también de propiedades físicas como el tamaño, la forma, la cristalinidad y las características superficiales. Estas propiedades influyen en su capacidad de penetrar en las células, de interactuar con biomoléculas y de causar daño, lo que exige la incorporación de descriptores específicos en los modelos QNAR (Bossa y col., 2021).

El campo se encuentra en constante evolución, con esfuerzos orientados a desarrollar modelos más precisos y mecanísticos. Un ejemplo reciente es el modelo nano qRASTR, diseñado para

predecir la toxicidad de nanopartículas de óxidos metálicos empleadas en aplicaciones médicas y ambientales. Este enfoque considera fenómenos cuánticos que modifican la reactividad superficial de partículas extremadamente pequeñas, lo cual puede influir en su capacidad para inducir estrés oxidativo y otros efectos tóxicos (Kar y col., 2024).

La comprensión de la nanotopografía y de las propiedades superficiales de los nanomateriales es fundamental para interpretar su comportamiento biológico. Estas propiedades determinan su biodistribución, degradación, biocompatibilidad y potencial tóxico. Por ello, el estudio de nanopartículas requiere integrar la química cuántica, la física de superficies, los ensayos experimentales, las simulaciones computacionales y la catálisis. Este enfoque multidisciplinario es indispensable para avanzar hacia el diseño seguro de nanomateriales en una era en la que la nanotecnología tiene un impacto creciente en múltiples sectores (Gulumian y col., 2021).

QSAR EN REACH

Los QSAR se utilizan en REACH (*Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*) (Registro, Evaluación, Autorización y Restricción de Sustancias Químicas) para predecir diversas propiedades peligrosas de los compuestos, como la toxicidad aguda, la carcinogenicidad, la mutagenicidad y los efectos sobre la reproducción. Esto permite a las empresas realizar evaluaciones de riesgo sin necesidad de ensayos en animales, lo cual se alinea con las políticas de protección animal y reduce costos y tiempos (Huang y col., 2021). Además,

el uso de QSAR en REACH requiere que los modelos sean científicamente válidos, transparentes y bien documentados, lo que garantiza que las predicciones sean confiables y aceptadas por las autoridades regulatorias. Así, los QSAR constituyen una herramienta clave para cumplir con los requisitos regulatorios, facilitar el registro de sustancias químicas y promover la gestión de riesgos en la industria química de manera ética y eficiente (Huang y col., 2021).

QSAR EN LA FDA

La *Food and Drug Administration* (FDA) ha reconocido el valor de los modelos QSAR como herramientas aceptables para evaluar la seguridad de los compuestos en ciertos contextos, especialmente en las industrias farmacéutica y alimentaria, siempre que se cumplan requisitos estrictos de validez y transparencia. Esto está respaldado por regulaciones y guías oficiales, como la *Guidance for Industry: Use of Quantitative Data in Drug Development* y las directrices de *Toxicology in the 21st Century* (Tox21), que promueven el uso de métodos salubres y basados en el conocimiento científico (Wang y col., 2024).

Para que un modelo QSAR sea aceptado, debe cumplir con los criterios de las OECD *Principles of Good Laboratory Practice* (GLP) y también debe ser validado según los criterios establecidos en el QMRF (*Quantitative Structure-Activity Relationship Model Reporting Format*). La FDA requiere que los datos predictivos estén bien justificados y acompañados de documentación que explique la solidez del modelo, incluyendo las limitaciones y la calidad de los datos de entrada y de predicción (Wang y col., 2024).

QSAR EN EPA

El principal marco legal que respalda el uso de modelos QSAR en la evaluación de sustancias químicas es la *Toxic Substances Control Act* (TSCA), que faculta a la EPA (*Environmental Protection Agency*, Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos) para evaluar la toxicidad de compuestos sin requerir ensayos de laboratorio en todos los casos. En este contexto, la agencia promueve el empleo de metodologías computacionales—incluidos los QSAR— conforme a sus *Guidelines for Chemical Testing*, entre ellas la *Guideline for Data Quality and Predictive Models*, que establece que los modelos predictivos pueden complementar o sustituir estudios experimentales cuando son científicamente válidos, transparentes y reproducibles (Browne y col., 2022).

El enfoque Read-Across (RAx) permite extrapolar datos toxicológicos de sustancias análogas a compuestos con vacíos de información, lo que reduce la necesidad de ensayos *in vivo*. Su aplicabilidad es objeto de investigación por organismos como la OCDE, mientras que marcos regulatorios como EU REACH ya contemplan su uso, junto con acuerdos de cooperación con la EPA, el gobierno de Canadá y otras jurisdicciones. Su aceptación regulatoria depende de optimizar elementos críticos, como la definición de la similitud, la interpretación de la toxicidad y las diferencias en los parámetros de ADME. En esta línea, el proyecto EU ToxRisk desarrolla guías para fortalecer las Nuevas Metodologías de Abordaje (NAMs), estandarizar criterios y validar el procedimiento (Rovida y col., 2020). Asimismo, la EPA ha adoptado los Principios de la OCDE para la validación de modelos QSAR, que exigen transparencia en

la descripción del modelo, la justificación del dominio de aplicabilidad y la validación frente a datos experimentales independientes. La agencia también mantiene listados de modelos aceptados, como QSAR Toolbox, utilizados para predecir toxicidad, persistencia, bioacumulación y otros efectos adversos relevantes (Browne y col., 2022).

Desafíos y limitaciones del QSAR en toxicología de calidad y disponibilidad de datos

A pesar de sus avances, el QSAR se enfrenta a obstáculos que definen las futuras áreas de investigación y requieren una aplicación responsable. La calidad y disponibilidad de datos persisten como la principal limitación, ya que la escasez de datos toxicológicos de alta calidad y consistencia, especialmente para nuevos compuestos o efectos crónicos, puede conducir a modelos erróneos o no predictivos (Shkil y col., 2024).

A pesar del gran avance y descubrimientos y mejoras en los modelos, la complejidad de los mecanismos de toxicidad representa otro desafío significativo, la importancia en la selección rigurosa de los conjuntos de datos y descriptores utilizados para la formación y validación de modelos es lo que permite garantizar el desarrollo de modelos QSAR, dado que muchos efectos tóxicos resultan de interacciones moleculares y múltiples vías biológicas que no se ajustan a una simple relación estructura-actividad. En este contexto, la predicción de la toxicidad de las mezclas sigue siendo particularmente compleja. El Dominio de Aplicabilidad (AD) es el mayor obstáculo para la extrapolación, lo que limita la confianza en las predicciones para compuestos fuera de su rango. Existen

métodos que determinan el dominio de aplicabilidad, su validación se encuentra en estudio y las recomendaciones son difíciles de encontrar (Héberger, 2023).

La interpretación de modelos complejos (“caja negra”), como las redes neuronales avanzadas, puede resultar limitada, lo que dificulta la comprensión de las relaciones causales subyacentes. Actualmente, la investigación se enfoca en métodos de interpretabilidad, sobre todo en *Shapley Additive Explanations* (SHAP), para “abrir” estas cajas negras, lo que requiere una fusión multimodelo para mejorar la precisión y la capacidad predictiva de la actividad biológica (Dong y col., 2025). La variabilidad interespecífica e interindividual también afecta la generalización de los modelos debido a las diferencias biológicas y genéticas que pueden introducir incertidumbre en el estudio. Además, la falta de descriptores adecuados para ciertos fenómenos complejos o propiedades emergentes sigue siendo un obstáculo (von Hellfeld y col., 2023). Finalmente, el desarrollo de modelos robustos y predictivos para la toxicidad de mezclas es un área incipiente y desafiante, dada la complejidad de las interacciones sinérgicas, antagónicas o aditivas (Zhan y col., 2023).

Perspectivas Futuras y Direcciones

El futuro del QSAR en toxicología es prometedor, impulsado por la innovación tecnológica y la colaboración multidisciplinar, con el fin de superar las limitaciones actuales y ampliar su impacto. La creación y consolidación de las distintas bases de datos toxicológicas, como OpenFoodTox, que se encuentra estructurada según plantillas armonizadas de la OCDE que facilitan el intercambio y la evaluación de

riesgos químicos, son cruciales para el desarrollo de nuevos modelos de relación estructura-actividad cuantitativa (QSAR) y su integración en herramientas como la OECD QSAR Toolbox. Su aplicación actual abarca desde la evaluación de huellas ambientales hasta la definición de umbrales de preocupación toxicológica (TTC), pero su futuro, con OpenFoodTox 2.0, promete una mayor integración de datos fisicoquímicos, de exposición y de toxicocinética. Esta evolución es fundamental para el futuro de la toxicología predictiva, ya que permitirá consolidar diversas líneas de evidencia (*in vivo*, *in vitro* e *in silico*) mediante enfoques de ponderación de la evidencia, lo que apoyará las metodologías de nuevo enfoque (NAM) que buscan reducir significativamente el uso de ensayos con animales en la evaluación de la seguridad química (Dorne y col., 2021).

En el ámbito de la evaluación de la seguridad y del análisis QSAR, la ontología emerge como una tecnología fundamental para superar la fragmentación de los datos toxicológicos y la falta de un entendimiento mecanicista profundo. Su importancia radica en su capacidad para proporcionar un marco conceptual explícito que sistematiza el conocimiento toxicológico a través de múltiples escalas de granularidad, desde el nivel de organelo hasta el de órgano, lo que permite definir con precisión las dianas toxicológicas y las relaciones causales de los efectos adversos. A futuro, el enfoque ontológico es indispensable para el desarrollo de la toxicología computacional, ya que no solo estandariza datos dispares, como los valores de NOAEL, para mejorar la calidad y la compatibilidad de los análisis, sino que también facilita la extrapolación a humanos al cerrar la brecha entre los datos clínicos y los de investigación básica.

Además, potencia la inteligencia artificial y el aprendizaje automático al aportar contexto biológico y mayor explicabilidad a los biomarcadores predictivos, convirtiéndose en un pilar para la integración de conocimiento multidisciplinario y la toma de decisiones críticas sobre la seguridad en el desarrollo de fármacos (Yamagata y col., 2019).

QSAR basados en mecanismos: modelos predictivos que incorporan información sobre mecanismos de acción

La integración de mecanismos de acción en modelos QSAR ha permitido avanzar hacia predicciones de toxicidad más precisas y biológicamente relevantes. Este enfoque se basa en incluir información detallada sobre cómo un compuesto interactúa con blancos biológicos específicos, lo que facilita no solo la estimación del efecto adverso, sino también la comprensión del proceso molecular que conduce a esa toxicidad (Chen y col., 2022). Una estrategia común es el uso de descriptores derivados de estudios de *docking* molecular, que predicen la afinidad y las interacciones específicas entre un compuesto y su receptor o enzima diana. Estos descriptores reflejan detalles como la energía de unión, las interacciones hidrofóbicas y las fuerzas electrostáticas, lo que permite al modelo identificar las características estructurales críticas para activar un mecanismo toxicológico específico (Uesawa y col., 2020).

Desarrollo de nuevos Descriptores

Entre estos, destacan los descriptores basados en propiedades electrónicas y de interacción molecular. Los orbitales HOMO y LUMO son fundamentales, pues indican la capacidad de un compuesto

para donar o aceptar electrones, aspectos clave en las reacciones de activación o de detoxificación en sistemas biológicos. La energía del orbital HOMO se relaciona con la reactividad nucleofílica, mientras que la del LUMO predice la afinidad por especies electrofílicas, aspectos críticos en los mecanismos de sensibilización y de daño molecular (Clark y col., 2020).

Asimismo, los índices de reactividad específica, como los índices de Fukui, permiten identificar regiones de alta reactividad nucleofílica o electrofílica dentro de la molécula, directamente vinculadas a sitios activos en los mecanismos de toxicidad. Complementariamente, los potenciales electrostáticos generados a partir de mapas de interacción electrostática proporcionan información sobre cómo la molécula se comporta en ambientes biológicos, lo cual influye en su afinidad por blancos específicos (Wold y col., 2021).

Por otro lado, los descriptores conformacionales y de flexibilidad molecular cobran cada vez más importancia. Los campos electrostáticos y de energía de interacción capturan la igualación conformacional y la adaptabilidad de la molécula a diferentes receptores, aspectos fundamentales en los mecanismos de unión y activación. Otros descriptores incluyen medidas de flexibilidad molecular, como el número de rotaciones libres o de conformaciones estables, que influyen en la capacidad de un compuesto para interactuar con blancos dinámicos y activar vías de toxicidad (Amrein y col., 2022).

Avances en redes neuronales para QSAR

Uno de los enfoques más destacados es el uso de redes neuronales convolucionales

que operan sobre imágenes y mapas de campos electrostáticos, lo que permite al modelo aprender patrones directamente a partir de representaciones visuales. Por su parte, los modelos basados en gráficos (*Graph Neural Networks, GNN*) aprovechan la estructura intrínseca de las moléculas, considerando los átomos como nodos y los enlaces como aristas, para capturar relaciones topológicas y electrónicas de manera integrada y eficiente (Balabin y col., 2018).

Además, técnicas como los transformers, aplicadas a modelos moleculares como MolBERT, han demostrado una capacidad sobresaliente para aprender representaciones contextualizadas y profundas que pueden relacionarse directamente con mecanismos de acción biológica. Estas arquitecturas permiten incorporar información bioquímica y farmacológica adicional, lo que enriquece los modelos predictivos y facilita su interpretación (Balabin y col., 2018).

La integración de IA y *Deep Learning* en QSAR también ha permitido superar limitaciones tradicionales, como la escasez de datos y la dependencia de descriptores predefinidos, mediante el aprendizaje automático en conjuntos de datos extensos y diversos. Esto ha abierto caminos para la predicción más rápida y confiable de perfiles de toxicidad, en particular para compuestos nuevos o poco estudiados (Abbod y col., 2024).

Plataformas computacionales y bases de datos

La evolución de las tecnologías de almacenamiento de datos ha sido

fundamental para optimizar la aplicación y el desarrollo de modelos QSAR en toxicología y en química computacional. Las bases de datos estructuradas y de fácil acceso facilitan la recopilación, gestión y análisis de grandes volúmenes de información molecular y experimental, constituyendo un pilar esencial para la construcción y validación de modelos predictivos robustos y confiables (Cozac y col., 2025).

Una de las principales ventajas de contar con bases de datos bien diseñadas radica en la disponibilidad de datos de alta calidad y con una granularidad adecuada. La integración de conjuntos de datos provenientes de diversas fuentes—como publicaciones científicas, agencias regulatorias y laboratorios privados—permite incrementar la diversidad y el tamaño de las muestras, lo que, a su vez, mejora la precisión y la generalizabilidad de los modelos QSAR. Además, el acceso automatizado y estandarizado a estos datos reduce errores y acorta los tiempos de preparación y depuración de información, que suelen ser procesos laboriosos y propensos a errores subjetivos (Cozac y col., 2025).

Colaboración Multidisciplinar

La resolución de problemas complejos en química, toxicología y bioinformática requiere una colaboración estrecha y coordinada entre estas disciplinas. La química aporta conocimiento sobre el diseño, la síntesis y la caracterización de moléculas, proporcionando las bases estructurales necesarias para comprender sus posibles efectos. La toxicología, por su parte, contribuye a la comprensión de los mecanismos de acción, los efectos

biológicos y los perfiles de toxicidad, lo que permite que los modelos predictivos sean relevantes y contextualizados en la evaluación de riesgos (Meyer y col., 2021). La bioinformática complementa esta integración mediante el análisis y gestión de datos moleculares y biológicos, así como el desarrollo y aplicación de algoritmos avanzados, como *machine learning* y *Deep Learning*, que permiten construir modelos QSAR cada vez más precisos y explicables. Además, la bioinformática facilita la interpretación mecanística y la identificación de biomarcadores, enriqueciendo los modelos predictivos con información biológica y molecular (Meyer y col., 2021).

Estandarización y armonización de datos y protocolos

La estandarización y armonización de protocolos para la elaboración y validación de modelos QSAR son esenciales para garantizar la confiabilidad, la reproducibilidad y la aceptación internacional de estas herramientas predictivas. La variabilidad en los procedimientos de generación de datos, cálculo de descriptores, selección de algoritmos y validación puede afectar significativamente la calidad y la aplicabilidad de los modelos (Gini, 2022). Al establecer estándares internacionales, como los de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), se asegura que los modelos QSAR sean construidos y evaluados bajo criterios uniformes y transparentes, lo que facilita su uso en procesos regulatorios y en la toma de decisiones en salud pública y en el medio ambiente. La OCDE, por ejemplo, ha desarrollado principios para la validación y aceptación de QSAR que incluyen requisitos

de robustez, precisión, aplicabilidad y claridad (Gini, 2022).

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés alguno relacionados con esta publicación. No se recibió financiamiento alguno de ninguna industria, institución, organización, organismo ni ente.

Referencias Bibliográficas

- Abbod M, Mohammad A. 2024. Combined interaction of fungicides binary mixtures: experimental study and machine learning-driven QSAR modeling. *Sci Rep* 14(1):12700.
- Abdullahi M, Uzairu A, Shallangwa GA, Mamza PA, Ibrahim MT. 2022. Computational modelling studies of some 1,3-thiazine derivatives as anti-influenza inhibitors targeting H1N1 neuraminidase via 2D-QSAR, 3D-QSAR, molecular *docking*, and ADMET predictions. *Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci* 11(1):104.
- Amrein S, Matter M. 2022. Conformational flexibility descriptors in molecular modeling: state of the art. *J Mol Graph Model* 116:108209.
- Andrade-Ochoa S, Sánchez-Aldana D, Rodríguez-Valdez LM, Nevárez-Moorillón GV. 2023. *In vitro* and QSAR evaluation of antifungal activity of terpenoid constituents of essential oils against *Alternaria alternata* and *Fusarium oxysporum*. *Biomedica* 43(Suppl 1):156–169.
- Balabin IA, Judson RS. 2018. Exploring non-linear distance metrics in the structure-activity space: QSAR models for human estrogen receptor. *J Cheminform* 10(1):47.
- Belfield SJ, Cronin MTD, Enoch SJ, Firman JW. 2023. Guidance for good practice in the application of machine learning in development of toxicological QSARs. *PLoS One* 18(5):e0282924.
- Beltrán-Pérez C, Serrano AA, Solís-Rosas G, Martínez-Jiménez A, Orozco-Cruz R, Espinoza-Vázquez A, Miralrio A. 2022. A general use QSAR-ARX model to predict corrosion inhibition efficiency of drugs using quantum mechanical descriptors and experimental comparison for lidocaine. *Int J Mol Sci* 23(9):5086.
- Banerjee P, Siramshetty VB, Drwal MN, Preissner R. 2016. Computational methods for the prediction

- of *in vitro* effects of new chemical structures. J Cheminform 8:51.
- Bishop PL, Mansouri K, Eckel WP, Lowit MB, Allen D, Blankinship A, Lowit AB, Harwood DE, Johnson T, Kleinstreuer NC. 2024. Evaluation of *in silico* model predictions for mammalian acute oral toxicity and regulatory application in pesticide hazard and risk assessment. Regul Toxicol Pharmacol 149:105614.
- Bossa C, Andreoli C, Bakker M, Barone F, De Angelis I, Jeliaskova N, Nymark P, Battistelli CL. 2021. FAIRification of nanosafety data to improve applicability of QSAR approaches: a case study on *in vitro* Comet assay genotoxicity data. Comput Toxicol 20:100190.
- Browne P, Judson RS, Casey WM, Kleinstreuer NC, Thomas RS, Allen DG. 2022. New approach methodologies under TSCA: Opportunities and challenges. Regulatory Toxicology and Pharmacology 131:105164.
- Bueso-Bordils JI, Antón-Fos GM, Martín-Algarra R, Alemán-López PA. 2024. Vista general de métodos de toxicología computacional aplicados al descubrimiento de drogas y productos químicos verdes. Diario de Xenobióticos 14(4):1901–1918.
- Bunmahotama W, Vijver MG, Peijnenburg W. 2022. Development of a quasi-QSAR model for prediction of immobilization response of *Daphnia magna* exposed to metal-based nanomaterials. Environ Toxicol Chem 41(6):1439–1450.
- Chen Y, Dong Y, Li L, Jiao J, Liu S, Zou X. 2022. Toxicity rank order as a new approach for toxicity prediction by QSAR models. Int J Environ Res Public Health 20(1):701.
- Chung E, Russo DP, Ciallella HL, Wang YT, Wu M, Aleksunes LM, Zhu H. 2023. Data-driven QSAR modeling for human carcinogenicity by chronic oral exposure. Environ Sci Technol 57(16):6573–6588.
- Clark T, Hénon E. 2020. Electrostatic potential surface descriptors for prediction of biological activity. Eur J Med Chem 188:112056.
- Cozac R, Hasic H, Choong JJ, Richard V, Beheshti L, Froehlich C, Koyama T, Matsumoto S, Kojima R, Iwata H, Hasegawa A, Otsuka T, Okuno Y. 2025. kMOL: an open-source machine and federated learning library for drug discovery. J Cheminform 17(1):22.
- Cronin MTD, Basiri H, Chrysochou G, Enoch SJ, Firman JW, Spinu N, Madden JC. 2025. The predictability of QSARs for toxicity: recommendations for improving model performance. Comput Toxicol 33:100338.
- Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2017. Quantitative structure-activity relationship model for prediction of cardiotoxicity of chemical components in traditional Chinese medicines. J Peking Univ Health Sci 49(3):551–556.
- Dablander M, Hanser T, Lambiotte R, Morris GM. 2023. Exploring QSAR models for activity-cliff prediction. J Cheminform 15(1):47.
- Danishuddin, Khan AU. 2016. Descriptor selection methods in QSAR analysis: paradigm for drug design. Drug Discov Today 21(8):1291–1302.
- De P, Kumar V, Kar S, Roy K, Leszczynski J. 2022a. Repurposing FDA approved drugs as possible anti-SARS-CoV-2 medications using ligand-based computational approaches: sum of ranking difference-based model selection. Struct Chem 33(5):1741–1753.
- De P, Kar S, Ambure P, Roy K. 2022b. Prediction reliability of QSAR models: an overview of various validation tools. Arch Toxicol 96(5):1279–1295.
- de Souza AS, Ferreira LLG, de Oliveira AS, Andricopulo AD. 2019. QSAR for structurally diverse chemotypes with anti-*Trypanosoma cruzi* activity. Int J Mol Sci 20(11):2801.
- Dong Z, Chen H, Yang Y, Hao H. 2025. Optimization model of anti-breast cancer candidate drugs based on machine learning. Front Genet 16:1523015.
- Dorne JLCM, Richardson J, Livaniou A, Carnesecchi E, Ceriani L, Baldin R, Kovarich S, Pavan M, Saouter E, Biganzoli F, Pasinato L, Zare Jeddi M, Robinson TP, Kass GEN, Liem AKD, Toropov AA, Toropova AP, Yang C, Tarkhov A, Georgiadis N, Kienzler A, Paini A, Rorije E, Worth A, Barroso J, Whelan M, Benfenati E, Battistelli CL, Bossa C, Benigni R, Mekenyan O, Petkov P, Tcheremenskaia O, DeMeo C, Cross KP, Myatt GJ. 2021. EFSA's OpenFoodTox: an open-source toxicological database on chemicals in food and feed. Environ Int 146:106293.
- Fan T, Sun G, Zhao L, Cui X, Zhong R. 2018. QSAR and classification study on prediction of acute oral toxicity of N-nitroso compounds. Int J Mol Sci 19(10):3015.
- Fattouche M, Belaidi S, Abchir O, Al-Shaar W, Younes K, Al-Mogren MM, Chtita S, Soualmia F, Hochlaf M. 2024. ANN-QSAR, molecular *docking*, ADMET predictions, and molecular dynamics studies of isothiazole derivatives as inhibitors of HCV polymerase NS5B. Pharmaceuticals 17(12):1712.
- Forest V, Hocheplied JF, Pourchez J. 2019. Importance of choosing relevant biological *Endpoints* to

- predict nanoparticle toxicity with computational approaches. *Chem Res Toxicol* 32(7):1320–1326.
- Furuhama A, Kitazawa A, Yao J, Matos Dos Santos CE, Rathman J, Yang C, Chakravarti S, Myatt GJ, Cross KP, Benfenati E, Raitano G, Mekenyan O, Petkov P, Bossa C, Benigni R, Battistelli CL, Giuliani A, Tcheremenskaia O, DeMeo C, Honma M 2023. Evaluation of QSAR models for predicting mutagenicity: outcome of the Second Ames/QSAR international challenge project. *SAR QSAR Environ Res* 34(12):983–1001.
- Gadaleta D, Serrano-Candelas E, Ortega-Vallbona R, Colombo E, García de Lomana M, Biava G, Roncaglioni A, Benfenati E, Worth A, Paini A, Kienzler A, Rorije E, Barroso J, Whelan M. 2024. Benchmarking computational tools for predicting toxicokinetic and physicochemical properties of chemicals. *J Cheminform* 16(1):145.
- Gandhi A, Masand V, Zaki ME, Al-Hussain SA, Ghorbal AB, Chapolikar A. 2021. QSAR evaluation of MDA-MB-231 antiproliferative leads. *Molecules* 26(16):4795.
- Garthwaite C. 2025. Economic markets and pharmaceutical innovation. *J Econ Perspect* 39(2):3–26.
- Gini G. 2022. QSAR methods. *Methods Mol Biol* 2425:1–26.
- Greco S, Bossa C, Battistelli CL, Giuliani A. 2025. Statistical exploration of QSAR models in cancer risk assessment: pesticides case study. *Toxics* 13(4):299.
- Gulumian M, Andraos C, Afantitis A, Puzyn T, Coville NJ. 2021. Importance of surface topography in biological activity and catalysis of nanomaterials. *Int J Mol Sci* 22(15):8347.
- Hansch C, Fujita T. 1964. ρ σ π Analysis: correlation of biological activity and chemical structure. *J Am Chem Soc* 86:1616–1626.
- Hatmal MM, Abuyaman O, Taha M. 2021. *Docking*-generated ligand poses for machine learning classification: repurposing covalent inhibitors for TMPRSS2. *Comput Struct Biotechnol J* 19:4790–4824.
- Héberger K. 2023. Selection of optimal validation methods for QSAR and applicability domain. *SAR QSAR Environ Res* 34(5):415–434.
- Honma M, Kitazawa A, Cayley A, Williams RV, Barber C, Hanser T, Saiakhov R, Chakravarti S, Myatt GJ, Cross KP, Benfenati E, Raitano G, Mekenyan O, Petkov P, Bossa C, Benigni R, Battistelli CL, Giuliani A, Tcheremenskaia O, DeMeo C, Dorne JLCM, Johnson C, Kruhlak NL, Stavitskaya L, Teasdale A, Vock E. 2019. Improvement of QSAR tools for predicting Ames mutagenicity: outcomes of the Ames/QSAR project. *Mutagenesis* 34(1):3–16.
- Huang T, Sun G, Zhao L, Zhang N, Zhong R, Peng Y. 2021. QSAR studies on toxic effects of nitroaromatic compounds: systematic review. *Int J Mol Sci* 22(16):8557.
- Janicka M, Śliwińska A. 2022. Quantitative retention–activity relationships for predicting pharmaceutical and toxic properties of pesticides. *Molecules* 27(11):3599.
- Kar S, Yang S. 2024. Third-generation periodic table descriptors for nano-qRASTR modeling of zebrafish toxicity. *Beilstein J Nanotechnol* 15:1142–1152.
- Khan MZI, Ren JN, Cao C, Ye HY, Wang H, Guo YM, Yang JR, Chen JZ. 2024. Comprehensive hepatotoxicity prediction using ensemble machine learning and deep learning. *Front Pharmacol* 15:1441587.
- Kim T, You BH, Han S, Shin HC, Chung KC, Park H. 2021. Quantum artificial neural network approach to derive predictive 3D-QSAR for BBB passage. *Int J Mol Sci* 22(20):10995.
- Király P, Kiss R, Kovács D, Ballaj A, Tóth G. 2022. Relevance of goodness-of-fit, robustness, and prediction categories of OECD QSAR validation principles. *Mol Inform* 41(11):e2200072.
- Kurosaki K, Wu R, Uesawa Y. 2020. Toxicity prediction tool for agonist/antagonist activities in molecular initiating events. *Int J Mol Sci* 21(21):7853.
- Kuz'min VE, Muratov EN, Artemenko AG, Gorb L, Qasim M, Leszczynski J. 2008. Effect of nitroaromatics composition on *in vivo* toxicity: non-additive 1D QSAR analysis. *Chemosphere* 72(9):1373–1380.
- Li J, Wang C, Yue L, Chen F, Cao X, Wang Z. 2022. Nano-QSAR modeling for predicting cytotoxicity of metallic and metal oxide nanoparticles: review. *Ecotoxicol Environ Saf* 243:113955.
- Liu JY, Peebles J, Sayes CM. 2024. Evaluation of machine learning QSAR models for classification of lung surfactant inhibitors. *Environ Health* 2(12):912–917.
- Lin Z, Chou WC. 2022. Machine learning and artificial intelligence in toxicological sciences. *Toxicol Sci* 189(1):7–19.
- Madden JC, Enoch SJ, Paini A, Cronin MTD. 2020. Review of *in silico* tools as alternatives to animal testing. *Altern Lab Anim* 48(4):146–172.
- Makhouri FR, Ghasemi JB. 2018. *In silico* studies in drug research against neurodegenerative diseases. *Curr Neuropharmacol* 16(6):664–725.

- Matveieva M, Polishchuk P. 2021. Benchmarks for interpretation of QSAR models. *J Cheminform* 13(1):41.
- Meyer M, Friedrich P. 2021. Bioinformatics approaches for QSAR modeling and chemical toxicity prediction. *Bioinformatics* 37(15):2343-2350.
- Mei Y, Wu K. 2022. Multi-objective optimization in anti-breast cancer candidate drug studies. *Sci Rep* 12(1):19347.
- Meyer H. 1899. On the theory of alcohol narcosis: which property of anesthetics gives narcotic activity. *Arch Exp Pathol Pharmacol* 42:109-118.
- Muratov EN, Bajorath J, Sheridan RP, Tetko IV, Filimonov D, Poroikov V, Tropsha A. 2020. QSAR without borders. *Chem Soc Rev* 49(11):3525-3564.
- Muto S, Furuhashi A, Yamamoto M, Otagiri Y, Koyama N, Hitaoka S, Koyama T, Matsumoto S, Kojima R, Iwata H, Hasegawa A, Otsuka T, Okuno Y, Mishima M. 2024. Local QSAR for stability of nitrenium ions to reduce false positives in mutagenicity prediction. *Genes Environ* 46(1):1-10.
- Myatt GJ, Ahlberg E, Akahori Y, Allen D, Amberg A, Anger LT, Barber C, Beilke L, Bercu J, Booth ED, Bower D, Brigo A, Cammerer Z, Cross KP, Custer L, Dobo K, Ford KA, Fortin MC, Gad-McDonald SE, Gervais V, Gerets HHJ, Glover KP, Glowienke S, Gomez S, Gompel JV, Harvey J, Hasselgren C, Honma M, Johnson C, Kenyon MO, Kruhlak NL, Leavitt P, Lindberg J, Miller S, Muster W, Nicolette J, O'Donovan M, Parenty A, Powley MW, Quigley DP, Reddy MV, Roberts DW, Schilter B, Stavitskaya L, Teasdale A, Vock E, White AT, Wichard J, Witt KL, Yang C, Zwinkl C.. 2018. *In silico* toxicology protocols. *Regul Toxicol Pharmacol* 96:1-17.
- Nha Tran TT, Thuan Tran TD, Thuy Bui TT. 2023. Machine-learning integration in 3D-QSAR CoMSIA models for lipid antioxidant peptides. *RSC Adv* 13(48):33707-33720.
- OECD. 2013. Guidance document on developing and assessing adverse outcome pathways. Series on Testing and Assessment No. 184.
- Peteani G, Huynh MTD, Gerebtzoff G, Rodríguez-Pérez R. 2024. Machine learning models for predicting properties of targeted protein degraders. *Nat Commun* 15:5764.
- Playe B, Stoven V. 2020. Evaluation of deep and shallow learning methods in chemogenomics for prediction of drug specificity. *J Cheminform* 12(1):11.
- Qin L, Zhang X, Chen Y, Mo L, Zeng H, Liang Y. 2017. Predictive QSAR models for toxicity of disinfection byproducts. *Molecules* 22(10):1671.
- Raies AB, Bajic VB. 2016. *In silico* toxicology: computational methods for prediction of chemical toxicity. *Wiley Interdiscip Rev Comput Mol Sci* 6(2):147-172.
- Ren R, Gao L, Li G, Wang S, Zhao Y, Wang H, Liu J. 2023. 2D and 3D-QSAR study and *docking* of vascular endothelial growth factor receptor 3 inhibitors for potential treatment of retinoblastoma. *Front Pharmacol* 14:1177282.
- Richet C. 1893. On the relationship between the toxicity and the physical properties of substances. *Compt Rendus Seances Soc Biol* 9:775-776.
- Rovida C, Barton-Maclaren T, Benfenati E, Caloni F, Chandrasekera PC, Chesné C, Cronin MTD, De Knecht J, Dietrich DR, Escher SE, Fitzpatrick S, Flannery B, Herzler M, Hougaard Bennekou S, Hubesch B, Kamp H, Kisitu J, Kleinstreuer N, Kovarich S, Leist M, Luechtefeld T, Maxwell G, Munn S, Pallocca G, Pamies D, Price A, Prieto P, Rovida E, Schmutz M, Schwarz M, Smirnova L, Toma C, Vinken M, Whelan M, Hartung T. 2020. Internationalization of read-across as a validated new approach method for regulatory toxicology. *ALTEX* 37(4):579-606.
- Scheufen Tieghi R, Moreira-Filho JT, Martin HJ, Wellnitz J, Otoch MC, Rath M, Kleinstreuer N. 2024. Machine learning model and web portal for predicting human skin sensitization effects of chemical agents. *Toxics* 12(11):803.
- Selvestrel G, Lavado GJ, Toropova AP, Toropov AA, Gadaleta D, Marzo M, Baderna D, Benfenati E. 2022. Monte Carlo models for sub-chronic repeated-dose toxicity: systemic and organ-specific toxicity. *Int J Mol Sci* 23(12):6615.
- Shahlaei M. 2013. Descriptor selection methods in QSAR studies: review. *Chem Rev* 113(10):8093-8103.
- Shayanfar S, Shayanfar A. 2022. Comparison of methods for validity evaluation of QSAR models. *BMC Chem* 16(1):63.
- Shi P, Ray S, Zhu Q, Kon MA. 2011. Top-scoring pairs for feature selection in machine learning and applications to cancer outcome prediction. *BMC Bioinformatics* 12:375.
- Shiri F, Pirhadi S, Ghasemi JB. 2016. Alignment-independent 3D-QSAR, quantum calculations and molecular *docking* of Mer-specific tyrosine kinase inhibitors as anticancer drugs. *Saudi Pharm J* 24(2):197-212.
- Shkil DO, Muhamedzhanova AA, Petrov PI, Skorb EV, Aliev TR, Steshin YS, Tumanov AV, Kisilinskiy AS, Fedorov MV. 2024. Expanding predictive capabilities in toxicology: hackathon-enhanced

- data and model segmentation. *Molecules* 29(8):1826.
- Siramshetty V, Williams J, Nguyễn ĐT, Neyra J, Southall N, Mathé E, Xu X, Shah P. 2021. Validating ADME QSAR models using marketed drugs. *SLAS Discov* 26(10):1326-1336.
- Toropov AA, Di Nicola MR, Toropova AP, Roncaglioni A, Carnesecchi E, Kramer NI, Dorne JLC. 2022. Regression-based QSAR model to predict acute toxicity of aromatic chemicals in tadpoles of *Rana japonica*. *Sci Total Environ* 830:154795.
- Tuenter E, Segers K, Kang KB, Viaene J, Sung SH, Cos P, Pieters L. 2017. Antiplasmodial activity, cytotoxicity and SAR of cyclopeptide alkaloids. *Molecules* 22(2):224.
- Uesawa Y. 2020. AI-based QSAR modeling for prediction of active compounds in MIE/AOP. *Yakugaku Zasshi* 140(4):499-505.
- Verma J, Khedkar V, Coutinho C. 2010. 3D-QSAR in drug design: review. *Curr Top Med Chem* 10(1):95-115.
- Von Hellfeld R, Gade C, Vargesson N, Hastings A. 2023. Considerations for future QSAR modeling of heavy metals: a mercury case study. *Toxicol* 499:153661.
- Wang W, Kim MT, Sedykh A, Zhu H. 2015. Enhanced blood-brain barrier permeability models integrating external bioassay data in QSAR modeling. *Pharm Res* 32(9):3055-3065.
- Wang Y, Jia S, Wang F, Jiang R, Yin X, Wang S, Jin R, Guo H, Tang Y, Wang Y. 2024. 3D-QSAR, scaffold hopping, virtual screening and molecular dynamics simulations of pyridin-2-one as mIDH1 inhibitors. *Int J Mol Sci* 25(13):7434.
- Wei Y, Li W, Du T, Hong Z, Lin J. 2019. Targeting HIV/HCV coinfection using machine-learning-based multiple QSARs. *Int J Mol Sci* 20(14):3572.
- Wold S, Andersson CA. 2021. Molecular reactivity indices in QSAR modeling: overview. *Front Chem* 9:662558.
- Wunsch FM, Wünsch B, Bernal FA, Schmidt TJ. 2021. QSAR of natural-product-inspired aminoalkyl-substituted 1-benzopyrans as antiplasmodial agents. *Molecules* 26(17):5249.
- Xu JY, Wang K, Men SH, Yang Y, Zhou Q, Yan ZG. 2023. QSAR-QSIR-based prediction of bioconcentration factor using machine learning. *Environ Int* 177:108003.
- Yamagata Y, Yamada H, Horii I. 2019. Computational toxicology in drug safety assessment under ontological intellection. *J Toxicol Sci* 44(11):721-735.
- Zhang F, Wang Z, Peijnenburg WJGM, Vijver MG. 2023. Machine learning-driven QSAR models for predicting mixture toxicity of nanoparticles. *Environ Int* 177:108025.



Chemical composition and antiviral activity of Venezuelan *Pimenta racemosa* essential oil and its major component (Eugenol) against Oropouche Virus

Composición química y actividad antiviral del aceite esencial de *Pimenta racemosa* venezolana y de su componente mayoritario (Eugenol) contra el virus Oropouche

KATIUSKA CHÁVEZ^{1*}, HÉCTOR RANGEL^{2**}, MARIANGEL DELGADO^{3***},
ISABEL ANDUEZA^{4****}, ALÍRICA I. SUÁREZ^{5*}

Abstract

The chemical composition of the essential oil of *Pimenta racemosa* from one sample collected in Caracas, Venezuela, was determined by GC-MS. A high yield of leaf oil (1.5%) was obtained by steam distillation, yielding a volatile mixture rich in phenylpropanoids, with eugenol as the major compound. Twelve components were identified, the major ones being eugenol (78.04%), chavicol (10.05%), β -myrcene (5.67%), and linalool (2.30%). There is a growing interest in exploring the potential biological activities of essential oils. In this context, the essential oil (EO) of *P. racemosa* and its major compound, eugenol, were evaluated for antiviral activity against the Oropouche (OROV) virus. The results of the antiviral evaluation indicated modest, dose-dependent antiviral activity.

Keywords: Antiviral, Oropouche, *Pimenta racemosa*, Eugenol, Venezuela

Resumen

La composición química del aceite esencial obtenido a partir de una muestra de *Pimenta racemosa* colectada en Caracas, Venezuela fue determinada mediante CG-EM. Mediante la técnica de arrastre con vapor, se obtuvo aceite de hojas frescas con un alto rendimiento (1,5%). Esta mezcla de volátiles fue rica en fenilpropanoides, con el eugenol como compuesto más abundante. Un total de doce compuestos fueron identificados, siendo los compuestos mayoritarios eugenol (78,04%), chavicol (10,05%), β -mirceno (5,67%) y linalool (2,30%). Existe un creciente interés en explorar las posibles actividades biológicas de los aceites esenciales. En este contexto, se evaluó la actividad antiviral del aceite esencial (AE) de *P. racemosa* y, en particular, la del eugenol, su principal componente, frente al virus Oropouche (OROV). Los resultados de la actividad antiviral indicaron una acción modesta, dependiente de la dosis.

Palabras clave: Antiviral, Oropouche, *Pimenta racemosa*, eugenol, Venezuela

*Unidad de Productos Naturales, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela **Laboratorio de Virología Molecular, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Caracas, Venezuela ***Laboratorio de Virología Celular, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Caracas, Venezuela **** Unidad de Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela. Correspondencia: aliricaisabel@gmail.com

Orcid: ¹[0000-0003-4103-9799](https://orcid.org/0000-0003-4103-9799)

²[0000-0001-5937-9690](https://orcid.org/0000-0001-5937-9690)

³[0000-0002-8089-5873](https://orcid.org/0000-0002-8089-5873)

⁴[0000-0002-1585-862X](https://orcid.org/0000-0002-1585-862X)

⁵[0000-0002-3317-5179](https://orcid.org/0000-0002-3317-5179)

DOI: [10.54305/RFFUCV.2026.89.1.10](https://doi.org/10.54305/RFFUCV.2026.89.1.10)

Disponible: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff

Recepción: 02/05/2026

Aprobación: 08/06/2026

Rev. Fac. Farmacia 89(1): 146-156. 2026

Introduction

The Myrtaceae family comprises a vast range of aromatic plants with well-established medicinal properties, encompassing approximately 150 genera and over 5,900 reported species (Grattapaglia et al., 2012). This family is primarily distributed throughout the Southern Hemisphere, particularly in tropical regions and Australia. Several species within this family are widely recognized, including *Eucalyptus camaldulensis*, *Syzygium aromaticum*, *Pimenta dioica*, *Psidium guajava*, and *Myrtus communis* (Wilson, 2011). Notably, the Caribbean islands and northern South America are exceptionally rich in the diversity of genera in this family.

The genus *Pimenta*, a group of flowering plants within the Myrtaceae, comprises 15 known species, the majority of which are native to the Caribbean region (Wilson, 2011). Various biological activities have been reported for this genus, including antioxidant, antimicrobial, antihypertensive, hypoglycemic, anticancer, anti-inflammatory, analgesic, antipyretic, acaricidal, anxiolytic, and antiviral properties. Among these, *Pimenta dioica* and *Pimenta racemosa* are the most prominent, particularly in traditional medicine (El-Nashar et al., 2023). In general, the *Pimenta* genus is considered to possess significant pharmacological potential (Reis et al., 2010).

Pimenta racemosa var. *racemosa* (M. Miller) J.W. Moore is native to Venezuela, Guyana, and the Caribbean islands (Aristiguieta, 1973). Various common names, such as malagueta, bay-rum, and pimienta, are known. The species has spread to other countries and continents (Pragadheesh et al., 2013), where it is valued for the pleasant aroma of its essential oil

(EO) and its proven medicinal properties, including antibacterial (Contreras-Moreno et al., 2017; Ayoub et al., 2022), antifungal (Junheon et al., 2008), antiviral (Elshaarawy et al., 2024), and antioxidant activities (Contreras-Moreno et al., 2017; Eldahsan et al., 2025). Furthermore, *P. racemosa* is highly regarded in the perfumery industry due to the unique fragrance of its EO. While the chemical composition may vary in concentration, the primary constituents are typically derivatives of the phenylpropanoid eugenol. Beyond its EOs, the antinociceptive and anti-inflammatory effects of its extracts and isolated metabolites have been documented (Fernández et al., 2001; Garcia et al., 2004).

Essential oils from medicinal plants exhibit a broad spectrum of pharmacological activities. Lately, their evaluation as antiviral agents has increased significantly. These activities can be mediated by individual compounds or through the synergistic action of various constituents within the oil's complex chemical matrix. Utilizing EOs to combat viral infections represents a promising avenue for developing new treatments and is a rapidly expanding field of study (Boukhaten, 2020; Ojah, 2020; Baker et al., 2021; Anjie et al., 2025; Castellanos-Huerta et al., 2025). For instance, a recent study demonstrated that *Pimenta racemosa* essential oil exhibits significant activity against HSV-1 and HSV-2 (Elsharaawy et al., 2024).

Eugenol, a key phenylpropanoid found in the EOs of many plant species, is recognized for its analgesic, antibacterial, antifungal, anti-inflammatory, and antioxidant properties (Anuj and Anjay, 2010; Nissar et al., 2021; Ulanowska and Olas, 2021). Its antiviral potential has also been the subject of numerous investigations (Benencia and

Courrèges, 2000; Lane et al., 2020; Paidi et al., 2021; Rizutti et al., 2021; Kaushik et al., 2023; Chen et al., 2025; Wang et al., 2022, 2024, 2025).

In recent years, viral infections have garnered global attention as leading causes of mortality, a reality starkly exemplified by the COVID-19 pandemic. While SARS-CoV-2 continues to be extensively researched in the pursuit of alternative treatments, many other viral pathogens remain poorly understood. The diseases caused by these viruses are often classified as neglected because they primarily affect populations in localized geographic areas or regions with limited access to healthcare. A poignant example is the Oropouche virus (OROV) (*Orthobunyavirus oropoucheense*). Although OROV has been detected in several Central and South American countries, its clinical presentation closely resembles that of common arboviral diseases such as dengue, Zika, and chikungunya, leading to substantial underestimation of reported cases (Tilston-Lunel, 2024; Zhang et al., 2024; Bai et al., 2025).

In an ongoing project in our laboratory, we are evaluating the chemical composition and antiviral activity of essential oils derived from plants used in Venezuelan traditional medicine, and, due to its wide distribution across the country, *Pimenta racemosa* was selected to investigate the chemical profile and antiviral efficacy of its essential oil and its major component, eugenol, against the Oropouche virus (OROV).

Material and Methods

Plant material: The leaves of *Pimenta racemosa* were collected in Caracas,

Distrito Capital, in June 2025. The Botanist Giovanina Orsini identified the species, and a voucher specimen, number MYF-23936, was deposited in the Víctor Manuel Ovalles Herbarium of the Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela.

Oil isolation: Fresh leaves (186g) were steam distilled for 3 h using a Clevenger-type apparatus. This procedure was repeated 3 times to obtain a yellow oil with an average yield of 1.5%. The obtained EO was dried over anhydrous Na_2SO_4 and stored in an amber vial at -5°C until used for chemical and biological analysis.

IDENTIFICATION OF THE CHEMICAL CONSTITUENTS OF THE ESSENTIAL OIL

For the qualitative analysis, an Agilent gas chromatograph model 8860 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) was used, coupled to a mass spectrometer (quadrupole) detector (MS) model Agilent 5977 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA). The GC-MS analyses were performed using an Agilent HP-5MS fused silica capillary column (30 m x 0.25 μm film thickness x 0.250 mm i.d.) for the separation. The samples (1 μL) were injected with a split ratio of 20:1. Hydrogen was used as the carrier gas at a constant flow rate of 1.2 mL/min (average speed of 34 cm/s). The injector temperature was set at 250°C . The oven temperature program was initiated at 40°C (held for 2 min), increased to 140°C (held for 5 min) at $10^\circ\text{C}/\text{min}$, and finally raised to 240°C (held for 5 min) at $5^\circ\text{C}/\text{min}$.

The operating conditions for the MSD were as follows: an electron ionization energy of 70 eV, a mass range of 40–550 m/z , and a scan rate of 2 scans/s. The essential

oil was diluted to 1% in chloroform, and a 1 μL volume was injected. Data for *n*-alkane standards (C_8 to C_{20}) were also collected under the same method for linear retention index (LRI) determinations.

Identification of oil components was achieved based on LRIs (determined with reference to the homologous series of *n*-alkanes) and by comparing their fragmentation patterns in the mass spectrum with those reported in the literature (Adams, 2007) and stored in the NIST 23 and Wiley 1998 mass spectral libraries. Data analysis was conducted using MassHunter Workstation Software Version 10.0 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA).

LRIs were determined using the series of C_8 - C_{20} *n*-alkanes, processed under the same chromatographic conditions as the sample, according to the following equation:

$$\text{LRI} = 100 * \left(y + \frac{t_{R(x)} - t_{R(y)}}{t_{R(z)} - t_{R(y)}} \right)$$

where:

$t_{R(x)}$ = Retention time of the target compound.

$t_{R(y)}$ = Retention time of the *n*-alkane eluting immediately before the target compound.

$t_{R(z)}$ = Retention time of the *n*-alkane eluting immediately after the target compound.

y = Carbon number of the *n*-alkane eluting immediately before the target compound.

Compound concentrations were calculated from their peak areas in the chromatogram.

BIOLOGICAL ACTIVITY

Cytotoxicity Assays

To evaluate the cytotoxic effect of the EO, Vero E6 cells (20,000 cells/well) were plated overnight and then exposed to two concentrations of the compound. All essential oils and compounds were dissolved in dimethyl sulfoxide (DMSO) at a concentration of 50 mg/mL, and dilutions were prepared in culture medium. The tested concentrations (5 and 10 $\mu\text{g/mL}$ per well) were assessed 24 hours post-exposure using the MTT method (Mossman, 1983). The assay is based on the reduction of MTT, a yellow tetrazolium salt (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide), into formazan, an insoluble purple crystal. Compounds exhibiting cytotoxicity >20% were discarded.

ANTIVIRAL ACTIVITY ASSAY

Quantification of Oropouche viral particles under treatment with P.r EO and eugenol

For viral particle quantification using plaque-forming unit (PFU) assay, approximately 200,000 Vero E6 cells were incubated in each well of 24 plates in a final volume of 500 μL of RPMI medium supplemented with the virus, yielding approximately 50 plates per well. Each oil was added at concentrations ranging from 0.5 $\mu\text{g/mL}$ to 5 $\mu\text{g/mL}$ for 1 h. Subsequently, each well was washed twice with RPMI medium, and the oils were reintroduced at the same initial concentration in their respective wells, along with RPMI medium and 1.50% carboxymethylcellulose. As a

negative control for infection, Vero E6 cells were treated with RPMI medium alone; as a positive control, cells exposed to the virus were treated with RPMI medium without oil. After 72 h, 500 μ L of 4% formaldehyde was added to each well, and the following day, each well was washed three times with distilled water. Subsequently, 100 μ L of 1% crystal violet was added to each well for 15 minutes, the excess was washed off, and the next day, the plaque-forming units were counted using a stereomicroscope (Nikon, SMZ745T) and a halogen lamp (Nikon, NI-150). The number of plaques obtained was compared with those from the positive and negative infection controls, and the assays were performed in triplicate.

Results

Qualitative and Quantitative Chemical Composition of the Essential Oil of *Pimenta racemosa*

The leaves of *Pimenta racemosa* gave, after three distillations, an average yield of 1.5% by weight of fresh material. An intense and pleasant aroma characterized the yellow oil.

The qualitative and quantitative composition of the EO was established by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). The chemical profile of the volatile compounds was determined by comparing their electron mass spectra with those stored in the mass spectrometer libraries (NIST 23, Wiley 98), as well as by comparing their linear retention indices with reported values in the literature.

A total of twelve compounds were detected, identified, and quantified. The essential oil composition was dominated by the presence

of phenylpropanoid compounds (88.89%), followed by monoterpene hydrocarbons (6.95%) and oxygenated monoterpenes (2.68%). The presence of saturated alcohols and ketones in minor amounts, together with unsaturated alcohols, comprises the compounds detected in the EO, which achieved 99.9% identification. The total number of components is presented in Table I, and the chromatogram showing the chemical structures of the main compounds is shown in Figure 1.

Antiviral activity

The EO and eugenol were evaluated at subcytotoxic concentrations ranging from 0.5 μ g/mL to 5.0 μ g/mL to elucidate the dose-response. Controls were untreated cells. As shown in Figures 2 and 3, the results indicate a dose-dependent decrease in the production of OROV particles with increasing concentrations of *P. racemosa* essential oil and eugenol. These similar results for the EO and the compound suggested that the activity is due to the major compound.

Discussion

The composition of *Pimenta racemosa* essential oil has been reported from various regions worldwide, including India, Benin, Ecuador, Cuba, the Dominican Republic, Egypt, Jamaica, and Venezuela. The literature on this research shows that the chemical composition of the essential oil of this renowned species, as with other plant species, depends on geographic and climatic conditions. The composition in different places is sometimes richest in the number of compounds, but in general, the

Table I.
Chemical components of *Pimenta racemosa* essential oil

Peak	Rt(min)	Compound	%	RI	RI Ref	Type	MF
1	9.849	1-octen-3-ol	0.45	987	974	UAA	C ₈ H ₁₆ O
2	10.105	3-octanone	0.75	994	979	SAK	C ₈ H ₁₆ O
3	10.245	β-Myrcene	5.67	998	988	MH	C ₁₀ H ₁₆
4	10.472	3-octanol	0.27	1004	988	SAA	C ₈ H ₁₈ O
5	11.411	p-Cymene	0.24	1021	1020	MH	C ₁₀ H ₁₄
6	11.551	D-Limonene	0.85	1024	1024	MH	C ₁₀ H ₁₆
7	12.471	(E)-β-Ocimene	0.19	1048	1044	MH	C ₁₀ H ₁₆
8	14.430	Linalool	2.30	1099	1095	OM	C ₁₀ H ₁₈ O
9	17.146	Terpinen-4-ol	0.38	1173	1174	OM	C ₁₀ H ₁₈ O
10	20.060	Chavicol	10.05	1255	1247	PP	C ₉ H ₁₀ O
11	23.517	Eugenol	78.04	1359	1356	PP	C ₁₀ H ₁₂ O ₂
12	24.997	Methyl Eugenol	0.80	1405	1403	PP	C ₁₁ H ₁₄ O ₂
Monoterpenes hydrocarbons (MH)			6.95				
Oxygenated monoterpenes (OM)			2.68				
Phenylpropanoids (PP)			88.89				
Unsaturated aliphatic alcohols (UAA)			0.45				
Saturated aliphatic ketone (SAK)			0.75				
Saturated aliphatic alcohol (SAA)			0.27				
Total identification			99.99				

Rt: Retention time; RI: Retention index; RI Ref.: retention index reference; MF: Molecular formula

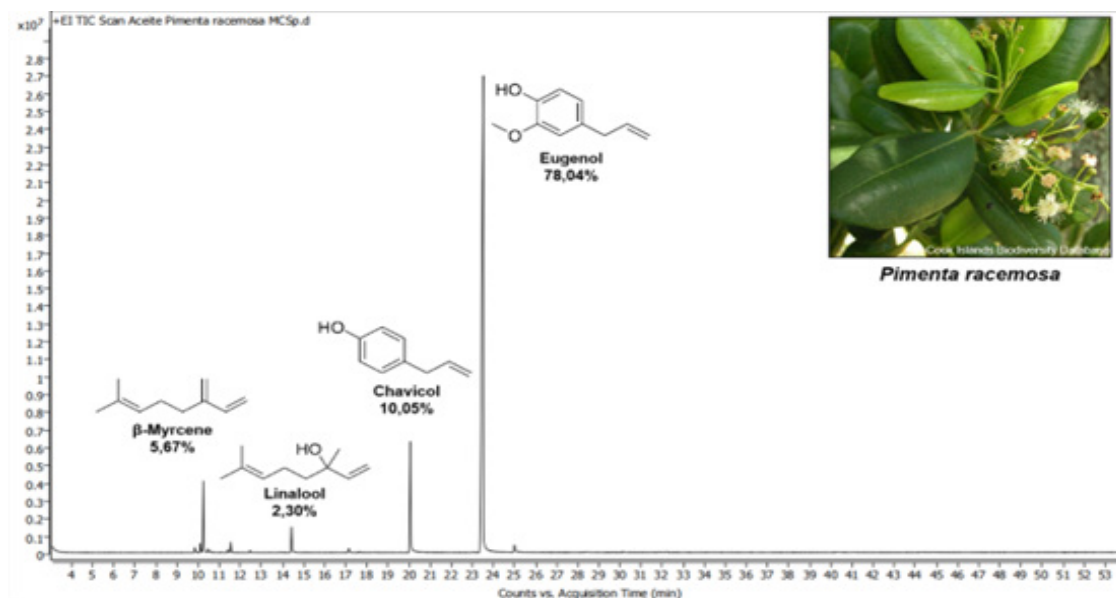


Figure 1.

GC-MS profile of *Pimenta racemosa*, showing the structures of the major compounds

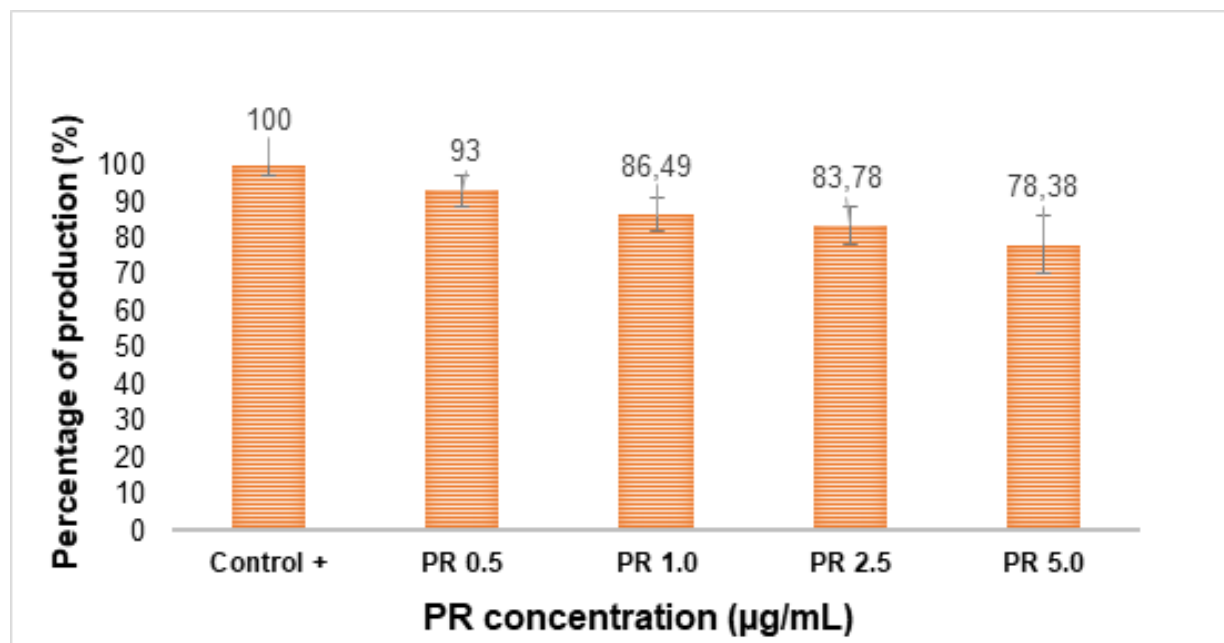


Figure 2.
Viral particle production under *P. racemosa* EO treatment

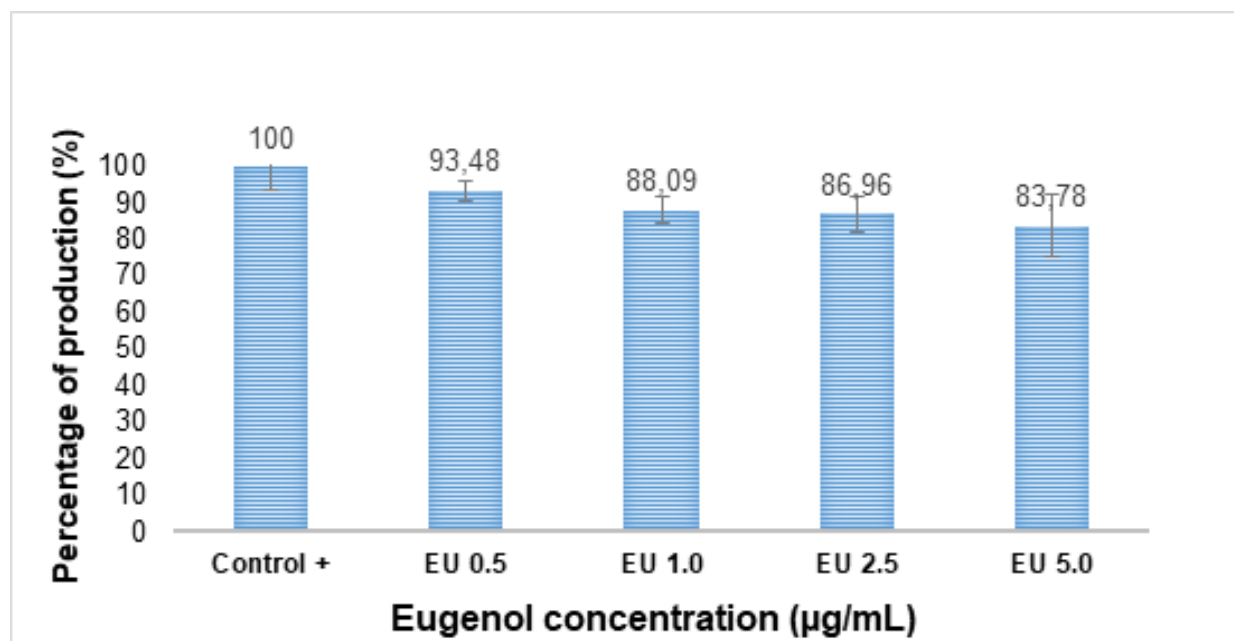


Figure 3.
Viral particle production under eugenol treatment

major compounds, with some exceptions, are the same; differences in the composition and contents of natural essential oils are common. Many factors influence the differences, such as environmental conditions, plant organ, climate, vegetative stage, and also the procedure used to obtain the oil. It is interesting to consider these differences because, in terms of bioactivity, the major components of the essential oils are considered responsible for the activity; however, minor compounds can produce synergistic or antagonistic effects that could influence the overall outcome.

Phenylpropanoids are the most common compounds found in *Pimenta racemosa*. Studies from Egypt (Ayoub et al., 2022; Eldashan et al., 2025), India (Pragadesh et al., 2013), Benin (Alitonou et al., 2012), and Venezuela (Contreras-Moreno et al., 2014, 2017) have identified eugenol as the predominant constituent. However, concentration and secondary chemical profiles vary. The oil compositions reported from other places, such as Ecuador (Bustamante et al., 2017) and Cuba (Bello et al., 1995, 1998), differ, with other compounds reported at higher concentrations. Other components, such as β -myrcene, chavicol, limonene, and linalool, are common in all these oils. In the present study, we report an eugenol concentration of 78.04%, which, to the best of our knowledge, is the highest recorded for the species. This sample collected in Caracas significantly exceeds the eugenol levels previously reported for the Venezuela Andes region (Contreras-Moreno et al., 2014, 2017). This exceptionally high concentration suggests that eugenol plays a defining role in any biological activity attributed to this oil.

Regarding the results on the inhibition of Oropuche virus, we initially presume that this oil is a good candidate for evaluation due to its high eugenol content. This small compound has been reported to have good results in assays against viruses such as Ebola, SARS-CoV-2, influenza A virus, and hepatitis (Chen et al., 2025), as well as Largemouth bass ranavirus (LMBV) (Wang et al., 2025), but in our assays on Oropuche (OROV), it is low. Each microorganism is distinct, and we demonstrate that neither the oil mixture nor the pure compound is active against OROV.

Conclusions

In conclusion, the steam distillation of fresh *P. Racemosa* leaves yielded an essential oil (1.5% w/w), representing the highest yield reported to date for this species. Characterized by a pale yellow color and a pleasant odor, the oil's chemical profile is dominated by phenylpropanoids, chiefly eugenol (78.04%), along with chavicol (10.05%), β -myrcene (5.67%), and linalool (2.30%). This study represents the first evaluation of the antiviral activity of *P. racemosa* essential oil and its major constituent, eugenol, against OROV, demonstrating that eugenol is responsible for the moderate viral inhibition observed. Ultimately, these findings expand our understanding of the biological potential of *Pimenta racemosa* essential oil.

Acknowledgements

This research was supported by the Minister for Science and Technology (Mincyt) through FONACIT grant (CFP N° 2024000255).

Conflicts of interest

The authors declare that they have no known competing financial or personal relations that could influence the research reported in this work.

Bibliographic References

- Adams RP. 2007. Identification of essential oil components by gas chromatography/mass spectrometry. 4th ed. Allured Publishing Corporation, Carol Stream, IL, USA.
- Alitonou GA, Noudogbessi J-P, Sessou P, Tonouhewa A, Avlessi F, Menut C, Sohounhloue DCK. 2012. Chemical composition and biological activities of essential oils of *Pimenta racemosa* (Mill.) J.W. Moore from Benin. *International Journal of Biosciences* 2(9):1-12.
- Alrashidi AA, Noumi E, Snoussi M, De Feo V. 2022. Chemical composition, antibacterial and anti-quorum sensing activities of *Pimenta dioica* L. essential oil and its major compound (eugenol) against foodborne pathogenic bacteria. *Plants* 11:540.
- Anjie F, Si T, Du B, Sung Q. 2024. Antiviral potential of essential oils and their plant sources, delivery methods, and drug development strategies with special focus on their mechanisms: a comprehensive review. *Phytochem Rev* 24(2):1667-1689.
- Anuj G, Sanjay S. 2010. Eugenol: a potential phytochemical with multifaceted therapeutic activities. *Pharmacologyonline* 2:108-120.
- Aristiguieta L. 1973. Familias y géneros de los árboles de Venezuela. Edición especial del Instituto Botánico, Dirección de Recursos Naturales Renovables, del Ministerio de Agricultura y Cría, Caracas, Venezuela.
- Ayoub IM, Abdel-Aziz MM, Elhady SS, Bagalagel AA, Malatani RT, Elkady WM. 2022. Valorization of *Pimenta racemosa* essential oils and extracts: GC-MS and LC-MS phytochemical profiling and evaluation of *Helicobacter pylori* inhibitory activity. *Molecules* 27:7965.
- Bai F, Denyoh PMD, Urquhart C, Shrestha S, Yee DA. 2025. A comprehensive review of the neglected and emerging Oropouche virus. *Viruses* 17:439.
- Baker DHA, Amarowicz R, Kandeil A, Mohamed A, Ali EA, Ibrahim A. 2021. Antiviral activity of *Lavandula angustifolia* L. and *Salvia officinalis* L. essential oils against avian influenza H5N1 virus. *J Agricult Food Res* 4:100135.
- Bello A, Rodriguez ML, Castineira N, Urquiola A, Rosado A, Pino JA. 1995. Chemical composition of the leaf oil of *Pimenta racemosa* (Mill.) J. Moore from Western Cuba. *J Essent Oil Res* 7: 423-424.
- Benencia F, Courrèges MC. 2000. *In vitro* and *in vivo* activity of eugenol on human herpes virus. *Phytotherapy Research* 14:495-500.
- Boukhatem MN. Effective antiviral activity of essential oils and their characteristic terpenes against Coronavirus: An Update. 2020. *Med Environment Science Chem* 2(1):110.
- Bustamante KE, Guadalupe E, Mancheno A, Miranda M. 2017. Chemical study of essential oil leaves from *Pimenta racemosa* (Mill.) J.W. Moore. *Revista CUMBRES* 3(1):63-68.
- Castellanos-Huerta I, Ángel-Isaza JA, Bacab-Cab L, Yam-Trujillo K, Aranda A, Velandia-Cruz SA, Méndez L, Petrone-Garcia VM, Ayora-Talavera G, Uribe ÁJ. 2025. Antiviral activity of essential oils against avian influenza virus H7N3 in vitro and in ovo models. *Viruses* 17:1464.
- Chen M, Nie Y-K, Liu X-Y, Liu Y, Guo D-Y. 2025. Antiviral properties of the natural product eugenol: a review. *Fitoterapia* 185:106674.
- Contreras-Moreno B, Díaz L, Celis MT, Rojas J, Méndez L, Rosenzweig-Levy P, Ontiveros J. 2017. Actividad antioxidante del aceite esencial de las hojas de *Pimenta racemosa* var. *racemosa* (Mill.) J.W. Moore (Myrtaceae) de Táchira, Venezuela. *Ciencia e Ingeniería* 38(3):222-232.
- Contreras-Moreno B, Rojas J, Celis M, Rojas L, Méndez L, Landrum L. 2014. Volatile compounds of *Pimenta racemosa* var. *racemosa* (Mill.) J.W. Moore (Myrtaceae) leaves from Táchira, Venezuela. *BLACPMA* 13(3):305-310.
- Eldahshan OA, Nilofar N, Zengin G, El-Nashar HAS. 2025. (Título del artículo no suministrado). *Scientific Reports* 15:30705.
- El-Nashar HAS, Abd-Allah MA, Ali A-AS, Salem YH. 2023. Genus *Pimenta*: an updated comprehensive review on botany, distribution, ethnopharmacology, phytochemistry and biological approaches. *Chemistry and Biodiversity* 20(12):e202300855.

- Elshaarawy FS, Abdelhady MIS, Hamdy W, Ibrahim HA. 2024. Investigation of the essential oil constituents of *Pimenta racemosa* aerial parts and evaluation of its antiviral activity against HSV1 and HSV2. Trends in Advanced Sciences and Technology 1(1): Article 2.
- Fernández A, Álvarez A, García MD, Sáenz MT. 2001. Anti-inflammatory effect of *Pimenta racemosa* var. *ozua* and isolation of the triterpene lupeol. Farmaco 56(4):335-338.
- García MD, Fernández MA, Álvarez A, Sáez MT. 2004. Antinociceptive and anti-inflammatory effect of the aqueous extract from leaves of *Pimenta racemosa* var. *ozua* (Myrtaceae). Journal of Ethnopharmacology 91:69-73.
- Gogoi A, Jayaprakash P, Tamang R, Begum T, Sarma N, Saikia S, Lal M. 2025. Multifaceted *in vitro* and *in silico* evaluation of *Pimenta racemosa* essential oil: a potential alternative source of eugenol. Industrial Crops and Products 223:120246.
- Grattapaglia D, Vaillancourt RE, Shepherd M, Thumma BR, Foley W, Külheim C, Potts BM, Myburg AA. 2012. Progress in Myrtaceae genetics and genomics: *Eucalyptus* as the pivotal genus. Tree Genetics & Genomes 8:463-508.
- Huelvas P, Mora F. 2009. Análisis y determinación de la actividad antibacteriana del aceite esencial de *Pimenta racemosa* P. Miller (J.W. Moore) var. *racemosa*. Tesis de grado, Universidad de los Andes, Facultad de Farmacia y Bioanálisis.
- Junheon K, Yeon-Suk L, Sang-Gil L, Sang-Chul S, IlKwon P. 2008. Fumigant antifungal activity of plant essential oils and components from West Indian Bay (*Pimenta racemosa*) and thyme (*Thymus vulgaris*) oils against two phytopathogenic fungi. Flavour and Fragrance Journal 23:272-277.
- Kaushik S, Dar L, Yadav JP. 2023. Eugenol isolated from supercritical fluid extract of *Ocimum sanctum*: a potent inhibitor of DENV-2. AMB Express 2:13(1):105.
- Kiki MJ. 2023. In vitro antiviral potential, antioxidant, and chemical composition of clove (*Syzygium aromaticum*) essential oil. Molecules 28:2421.
- Lane T, Anantpadma JS, Freundlich RA, Davey PB, Madrid S. 2019. The natural product eugenol is an inhibitor of the Ebola virus *in vitro*. Pharm Res 36 (7):104.
- Mak K-K, Kamal MB, Ayuba SB, Sakirolla R, Kang Y-B, Mohandas K, Balijepalli MK, Ahmad SH, Pichika MR. 2019. A comprehensive review on eugenol's antimicrobial properties and industry applications: a transformation from ethnomedicine to industry. Pharmacognosy Reviews 13:1-9.
- Mosmann T. 1983. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxic assays. Journal of Immunological Methods 65(1-2):55-63.
- Nadjib BM. 2020. Effective antiviral activity of essential oils and their characteristic terpenes against coronaviruses: an update. Journal of Pharmacology and Clinical Toxicology 8(1):1138.
- Nisar MF, Khadim M, Rafiq M, Chen J, Yang Y, Wang CC. 2021. Pharmacological properties and health benefits of eugenol: a comprehensive review. Oxidative Medicine and Cellular Longevity 2021:2497354.
- Ojah EO. 2020. Exploring essential oils as prospective therapy against the ravaging Coronavirus (SARS-CoV-2). Iberoam J Med 2(4):322-330.
- Paidi RK, Jana M, Raha S, McKay M, Sheinin M, Mishra RK, Pahan K. 2021. Eugenol, a component of holy basil (Tulsi) and clove, inhibits the interaction between SARS-CoV-2 spike S1 and ACE2 to induce therapeutic responses. Journal of Neuroimmune Pharmacology 16:743-755.
- Pragadheesh VS, Yadav A, Singh SC, Gupta N, Chanotiya CS. 2013. Leaf essential oil of cultivated *Pimenta racemosa* (Mill.) J.W. Moore from North India: distribution of phenylpropanoids and chiral terpenoids. Medicinal and Aromatic Plants 2:1.
- Reis PJ, Ferreira L, Menezes A, Paula J. 2010. *Pimenta* genus: botanical aspects, chemical composition and pharmacological potential. Revista Brasileira de Plantas Medicinais 12:363-379.
- Rizzuti B, Ceballos-Laita L, Ortega-Alarcón D, Jiménez-Alesanco A, Vega S, Grande F, Conforti F, Abian O, Velázquez-Campoy A. 2021. Sub-micromolar inhibition of SARS-CoV-2 3CLpro by natural compounds. Pharmaceuticals 14:892.
- Tilston-Lunel NL. 2024. Oropouche Virus: An Emerging Orthobunyavirus. J Gen Virol (9):002027.
- Ulanowska M, Olas B. 2021. Biological properties and prospects for the application of eugenol: a review. International Journal of Molecular Sciences 22:3671.

- Wang K, Tang Y, Wu X, Liang H, Chen D, Yu B, He J, Mao X, Huang Z, Yan H, et al. 2022. Eugenol attenuates transmissible gastroenteritis virus-induced oxidative stress and apoptosis via ROS–NRF2–ARE signaling. *Antioxidants* 11:1838.
- Wang Y, Cao L, Ruan L, Chen X, Song C, Wei S, Xie Y. 2025. Antiviral activity of eugenol against largemouth bass ranavirus through regulation of autophagy and apoptosis *in vitro* and *in vivo*. *Microorganisms* 13:2281.
- Wang Y, Jiang Y, Chen J, Gong H, Qin Q, Wei S. In vitro antiviral activity of eugenol on Singapore grouper iridovirus. 2024. *Fish Shellfish Immunol.* 151:109748.
- Wilson PG. 2011. Myrtaceae. In: Kubitzki K (ed.). *The families and genera of vascular plants*. Vol. 10. Springer, Berlin. p. 212.
- Zhang Y, Liu X, Wu Z, Feng S, Lu K, Zhu W, Sun H, Niu G. 2024. Oropouche virus: a neglected global arboviral threat. *Virus Research* 341:199318.

La *Revista de la Facultad de Farmacia* de la Universidad Central de Venezuela, publica trabajos originales, dirigidos a profesionales de Farmacia, Medicina o especialidades conexas. Al ser una publicación arbitrada y semestral, garantiza el rigor académico y la calidad de los artículos publicados, lo que la convierte en una valiosa referencia para profesionales de la salud. La Revista está adscrita al Instituto de Investigaciones Farmacéuticas de la Facultad de Farmacia y se publica bajo el auspicio del Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico (CDCH) de la UCV.

La *Revista de la Facultad de Farmacia* es una de las publicaciones pioneras en Venezuela en el campo farmacéutico, siendo editada de manera ininterrumpida por la Facultad de Farmacia de la Universidad de Venezuela desde el año 1959.

Todos los [números](#) de la Revista de la Facultad de Farmacia están disponibles en el portal [Saber](#) UCV, en el sistema Open Journal Systems (OJS), y son accesibles en línea inmediatamente después de su publicación, sin cargos ni barreras de registro. A cada artículo se le asigna un número de DOI (Digital Object Identifier) mediante su registro en CrossRef, lo que garantiza una identificación única y permanente, facilita su localización y citación en investigaciones futuras y fortalece la interoperabilidad con bases de datos internacionales. Esta asignación contribuye a mejorar la visibilidad y accesibilidad de los trabajos publicados, aspecto clave para su difusión académica. La Revista está indizada en REVENCYT y LATINDEX, e incluida en el Registro de Publicaciones Científicas y Tecnológicas del FONACIT y de ASEREME.

Los manuscritos enviados a la Revista de la Facultad de Farmacia —escritos en español o en inglés— son revisados inicialmente

por el Comité Editorial, que verifica su calidad científica y el cumplimiento de las normas de presentación. Aquellos trabajos que satisfacen estos criterios son sometidos a un proceso de arbitraje externo, doble ciego, realizado por especialistas con competencias equivalentes a las de los autores (pares), quienes evalúan la relevancia, la originalidad y la claridad del documento. Con base en esta evaluación, los árbitros pueden recomendar la aceptación del manuscrito, solicitar revisiones o rechazarlo si no cumple con los estándares científicos establecidos. Una vez concluido el proceso de arbitraje, la decisión final sobre la aceptación o el rechazo del manuscrito corresponde exclusivamente al Comité Editorial, que la adopta considerando las recomendaciones de los árbitros y equilibrando criterios científicos y editoriales. Asimismo, queda entendido que el Comité Editorial puede rechazar un manuscrito sin necesidad de someterlo a arbitraje cuando este incumpla los requisitos fundamentales de calidad, pertinencia o presentación. Además, los autores conservan los derechos sobre su trabajo, incluidos la atribución y el uso del contenido bajo la licencia Creative Commons Atribución NoComercial 4.0 Internacional (CC BY NC 4.0), disponible en <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es> ([creativecommons.org](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es) in Bing). Esta licencia permite a los autores compartir y distribuir su investigación siempre que se reconozca la autoría original y no se utilice con fines comerciales.

FORMA Y PREPARACIÓN DE LOS MANUSCRITOS

Para la publicación de trabajos científicos en la *Revista de la Facultad de Farmacia*, los mismos estarán de acuerdo con los requisitos originales para su publicación

en revistas biomédicas, según el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (2012, 2013¹). Además, los editores asumen que los autores de los artículos conocen y han aplicado en sus estudios la ética de experimentación (Declaración de Helsinki, y el *Código de Bioética y Bioseguridad*, 2da. edición, 2002, del Ministerio de Ciencia y Tecnología y el Fondo Nacional de Ciencia y Tecnología.

Asimismo, la revista adopta los lineamientos de la Declaración de Heredia, en tanto refuerza la responsabilidad social de la investigación, la protección de los participantes, la transparencia en los procesos de revisión ética y la obligación de garantizar que los estudios respondan a necesidades reales de salud pública y respeten irrestrictamente la dignidad humana. Su incorporación complementa y actualiza el marco ético nacional e internacional que rige la producción científica publicada en esta revista.

PRESENTACIÓN Y CONSIGNACIÓN DEL MANUSCRITO

El autor principal debe remitir la carta de presentación, la primera hoja y el *corpus* del manuscrito en documentos separados, pero en un mismo archivo.

En carta dirigida al Editor de la *Revista de la Facultad de Farmacia*, los autores solicitan la evaluación de los méritos científicos del trabajo para su eventual publicación y declaran expresamente que la obra no ha sido publicada previamente ni se encuentra bajo consideración en otra revista o medio editorial, periódico o no.

¹ http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html; http://bvs.sld.cu/revistas/recursos/vancouver_2012.pdf

² <https://orcid.org/>

Esta comunicación debe incluir el título completo del estudio y la identificación de los autores responsables. Todo manuscrito que reporte investigaciones realizadas en seres humanos o en animales de experimentación debe acompañarse de la carta de aprobación correspondiente emitida por el comité de ética de la institución donde se llevó a cabo el estudio, garantizando así el cumplimiento de los principios éticos y normativos aplicables a la investigación científica.

Los manuscritos deben ser enviados a los correos de contacto indicados en http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff/about/contact o directamente al correo del editor: astern88@gmail.com. Deben estar en formato Word, en hoja tamaño carta a doble espacio, con letra Arial 12. Asegúrese de que no haya dobles espacios en blanco a lo largo del texto.

Todas las páginas deben numerarse de forma correlativa, comenzando por el título. El número de página deberá colocarse en el ángulo superior derecho de cada página. Su longitud no debe exceder las veinticinco páginas, excluyendo el espacio destinado a figuras, tablas y leyendas. Cada uno de los componentes del original deberá comenzar en página aparte, en la secuencia siguiente:

- a. Página del título, nombre completo de(l) (los)autor(es), su filiación institucional y su email. Todo autor debe declarar su número ORCID².
- b. Resumen y palabras clave.
- c. Texto (Introducción, materiales y métodos, resultados, discusión, conclusiones y recomendaciones).
- d. Agradecimientos. Se describirán los agradecimientos a personas

- e instituciones, así como los financiamientos.
- e. Conflicto de interés. Debe declararse la existencia o no de conflicto de interés por el autor o los autores del estudio.
 - f. Referencias bibliográficas.
 - g. Tablas: cada una de las tablas en páginas aparte, completas, con título en la parte superior y llamadas al pie de la tabla.
 - h. Figuras: cada una en página aparte con su título en la parte inferior.
 - i. Leyenda de las figuras.
1. La **página del título** deberá contener: Título del artículo en español e inglés, conciso e informativo, no mayor de veinte palabras. Primer nombre e inicial del segundo nombre y apellido(s) de los autores (con una llamada para identificar al pie de página al autor responsable de la correspondencia, indicando su dirección electrónica). Afiliación institucional y número de ORCID de cada uno de los autores.
 2. La segunda página debe contener un resumen en español e inglés, con un máximo de 250 palabras. El texto debe dar una visión general del trabajo, señalar meramente el propósito, los métodos y los hallazgos. No se deben citar referencias. El resumen debe hacer énfasis en los aspectos nuevos e importantes del estudio o de las observaciones. Inmediatamente después del resumen, proporcionar o identificar como tales 3 a 10 palabras clave que ayuden a los indexadores en la construcción de índices cruzados de su artículo y que puedan publicarse con el resumen; utilice los términos del encabezamiento temático [Medical SubjectHeading (Mesh)] del Index Medicus.
 3. En cuanto al **texto**, debe dividirse en: Introducción, materiales y métodos, resultados, discusión, conclusiones y recomendaciones. La introducción debe contener lo esencial para situar el problema y la justificación del trabajo utilizando las referencias más relevantes. Los materiales y métodos deben contener la descripción breve y clara que permita la comprensión y la reproducibilidad del trabajo. En caso de técnicas y métodos clásicos ya publicados, se debe indicar sólo la referencia. Los resultados deben ser presentados en forma clara y precisa, con un mínimo de discusión o interpretación personal. Todas las figuras y tablas deben ser citadas en el texto. La discusión debe limitarse a la interpretación de los resultados y, eventualmente, a su comparación con los de otros autores. Las conclusiones pueden ser incluidas dentro de la discusión; sin embargo, se puede hacer una sección aparte, indicando de forma clara y concisa los nuevos hallazgos. Se pueden incluir recomendaciones de aplicación práctica. Los agradecimientos deben hacerse a las personas o instituciones que han hecho contribuciones al estudio.
 4. **Referencias bibliográficas: Serán citadas de acuerdo con el sistema de citación correspondiente al estilo APA** (American Psychological Association).
- Las referencias mencionadas en el texto deben citarse de la siguiente manera:

Un autor: «...fueron publicadas por González (1968)» o bien, «Se han publicado las características de... (González, 1968)».

Dos autores: ...Álvarez y Martínez (1986),... (Álvarez y Martínez, 1987)

Tres o más autores: ...Martínez y col. (1986), ...(Martínez y col., 1986)

Use las letras para distinguir entre varios trabajos del mismo autor o autores y año: ...(González y Pérez, 1990a,b).

Utilice punto y coma para separar a los autores de diversos trabajos y colóquelos en orden cronológico: (Mijares, 1975; Brenes y Rodríguez, 1961; Zimmermann y col., 2003).

La lista de referencias bibliográficas llevará por título «**Referencias bibliográficas**» y se ordenará alfabéticamente por el apellido del primer autor, manteniendo las estructuras mostradas en los siguientes ejemplos, según el tipo de bibliografía. Deberán citarse todos los autores de cada referencia.

Artículo en revista:

Ávila JL. 1983. New national approaches to Chagas disease chemotherapy. *Interciencia* 8: 405-417.

Ávila JL, Ávila A, Muñoz E. 1981. Effect of allopurinol on different strains of *Trypanosomacrusi*. *Am J Trop Med Hyg* 39(3): 769-774.

Libros:

Hermanson G. *Bioconjugate Techniques*. 2da ed. Elsevier: San Diego, Ca, USA, 2008.

Capítulos en libros:

Peters W, Robinson B. Parasitic infection models. In: *Handbook of antimalarial models of infection*. Eds: Zak O, Sande M. Academic Press: London, 1999. pp. 757-773.

Berry EP. Croton. In: *Flora of the Venezuelan Guayana*. Vol. 5: Eriocaulaceae-Lentibulariaceae. Eds: Berry P, Yatskievich K, Holst B. Missouri Botanical Garden Press: USA, 1999. pp. 111-133.

Tesis o trabajos de ascenso:

Rodríguez Caballero RL. Contribución al estudio de targuá (*Croton gossypifolius* Vahl). Tesis de Licenciatura. Universidad de Costa Rica, Facultad de Ciencias, San José, Costa Rica, 1946.

Resúmenes en congresos:

Muelli M. Cosméticos ecológicos y naturales ¿garantía para los consumidores?. XVIII Congreso Latinoamericano e Ibérico de Químicos Cosméticos. COLAMIQC, Guatemala, 2007.

5. Tablas: todas deben estar citadas en el texto, en mayúscula y sin abreviar (Ejemplo: Tabla I) deben presentarse en páginas separadas, a espacio sencillo, y numeradas correlativamente en números romanos con el título en la parte superior. No se debe duplicar material del texto o de las figuras. En caso necesario coloque material explicativo en notas al pie de la tabla y no en el encabezamiento; explique en notas al pie de la tabla las abreviaturas no estandarizadas o utilizadas; identifique claramente las variables tales como desviación estándar y error estándar de la media;

cite cada tabla en orden correlativo dentro del texto; cite la fuente de información al pie de la tabla si ésta no es original.

6. Figuras: todas deben estar citadas en el texto, en mayúscula y sin abreviar (Ejemplo: Figura 1, Figuras 2 y 3). Estas deben ser de buena calidad, incrustadas en el texto con su leyenda, o bien en archivos aparte en formato .jpg a una resolución de 300 ppp, en cuyo caso deberán estar identificadas con el número de la figura y el apellido del autor principal (Ejemplo: Figura 1-Matos.jpg). En este último caso las leyendas de las figuras deberán presentarse en página aparte a espacio sencillo colocando el número que corresponde a cada figura. Las fotografías de especímenes anatómicos, de lesiones o de personas, deberán tener suficiente nitidez como para identificar claramente los detalles importantes. En caso de fotografías de personas evite que el sujeto sea identificable, o acompañe de la autorización escrita de la misma. Cuando se usen símbolos y fechas, números o letras para identificar partes en las figuras, identifíquelas y explique cada una en la leyenda. Si se trata de fotomicrografía, indique la escala e identifique el método de coloración.

7. Fórmulas y ecuaciones: deben presentarse claramente para su reproducción.

Lista de comprobación de preparación de envíos:

Como parte del proceso de envío, se requiere que los autores confirmen que

su manuscrito cumple con los elementos establecidos en las normas de la revista y acepten que aquellos envíos que no se ajusten a estas indicaciones podrán ser devueltos al autor para su corrección antes de iniciar la evaluación editorial. Esta verificación inicial constituye un paso indispensable para garantizar la calidad, coherencia y completitud de los materiales sometidos a consideración.

1. La petición no ha sido publicada previamente ni presentada a otra revista (o se ha proporcionado una explicación en Comentarios al editor).
2. El fichero enviado está en formato Microsoft Word.
3. Se han añadido direcciones web para las referencias donde ha sido posible.
4. El texto tiene interlineado doble; el tamaño de la fuente es 12 puntos; se usa cursiva en vez de subrayado (exceptuando las direcciones URL).
5. El texto cumple con los requisitos bibliográficos y de estilo indicados en las [Normas para autoras/es](#).

DECLARACIÓN DE PRIVACIDAD

Los nombres y direcciones de correo-e introducidos en esta revista se usarán exclusivamente para los fines declarados por esta revista y no estarán disponibles para ningún otro propósito u otra persona.