



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

**“EVALUACIÓN DE LA CARDIOTOXICIDAD DE LOS  
FITOQUÍMICOS PRESENTES EN EL *Aconitum napellus*  
UTILIZANDO MODELOS QSAR”**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE BIOQUÍMICA FARMACEUTICA**

**AUTORAS: CAMILA ALEJANDRA ENCALADA MOREIRA**

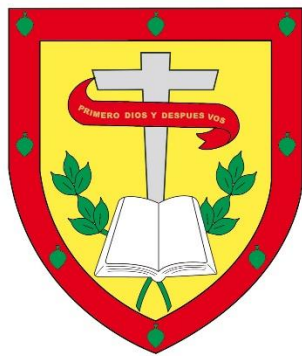
**MAYERLINE DANIELA VICUÑA CALLE**

**DIRECTOR: DR. JUAN MARCELO CARPIO ARÉVALO, PhD.**

**CUENCA- ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

“EVALUACIÓN DE LA CARDIOTOXICIDAD DE LOS  
FITOQUÍMICOS PRESENTES EN EL *Aconitum napellus* UTILIZANDO  
MODELOS QSAR”

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA**

**AUTORAS: CAMILA ALEJANDRA ENCALADA MOREIRA**

**MAYERLINE DANIELA VICUÑA CALLE**

**DIRECTOR: DR. JUAN MARCELO CARPIO ARÉVALO, PhD**

**CUENCA – ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**Declaratoria de Autoría y Responsabilidad**


**Camila Alejandra Encalada Moreira** portadora de la cédula de ciudadanía N° 0303023899 y **Mayerline Daniela Vicuña Calle** portadora de la cédula de ciudadanía N° 0940605538. Declaramos ser las autoras de la obra: "**Evaluación de la cardiotoxicidad de los fitoquímicos presentes en el *Aconitum napellus* utilizando modelos QSAR**", sobre la cual nos hacemos responsables sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaramos que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaramos finalmente que nuestra obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también nos responsabilizamos y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 26 de septiembre de 2024

F:   
.....

**Camila Alejandra Encalada Moreira**

C.I. 0303023899

F:   
.....

**Mayerline Daneiala Vicuña Calle**

C.I. 0940605538

## Certificación del Tutor

Dr. Juan Marcelo Carpio Arevalo, PhD  
**DOCENTE DE LA UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR.  
CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

De mi consideración:

El presente trabajo de titulación denominado “**Evaluación de la cardiotoxicidad de los fitoquímicos presentes en el *Aconitum napellus* utilizando modelos QSAR.**”, realizado por **Encalada Moreira, Camila Alejandra y Vicuña Calle, Mayerline Daniela**, ha sido revisado y orientado durante su ejecución, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación, por lo que está expedito para su sustentación.

Cuenca, 19 agosto 2024



Firmado electrónicamente por:  
**JUAN MARCELO CARPIO  
AREVALO**

.....  
Dr. Juan Marcelo Carpio Arévalo, PhD

C.I.: 010313052-2

[www.ucacue.edu.ec](http://www.ucacue.edu.ec)

## **DEDICATORIA**

Le dedico esta tesis a mi familia, en especial, a mi papá, German Encalada, por ser mi fuente constante de inspiración y apoyo incondicional. A mi mamá, Eneida Moreira, cuyo amor y dedicación han sido muy importantes para mi crecimiento académico. No podría haber llegado hasta aquí sin su constante aliento y cuidado. A mi sobrinita Juliette, quien con su brillo y alegría ilumina mis días. A mi gato, Tribilin por ser compañía, su presencia ha sido fuente de tranquilidad en momentos de estrés.

Camila Alejandra Encalada Moreira.

## **DEDICATORIA**

A mi familia, en especial a mi madre y a mi tía, ya que han sido una gran fuente de apoyo y me han brindado buenos consejos y motivación para no rendirme. Por esa ayuda, esfuerzo y paciencia por la cual he llegado a ser la persona que soy hoy en día permitiéndome llegar a cumplir una meta mas en mi vida. Al igual que mi tutor de tesis, que ha sido mi mayor aliado en este proceso. Y sobre todo a mi mismo, por no rendirme y seguir en pie a pesar de los desafíos que surgieron durante este periodo, por los momentos de duda y por las veces en las que quise dejar todo atrás, celebrando este logro.

Mayerline Daniela Vicuña Calle.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a Dios ya que, gracias a él, estoy cumpliendo una meta más, ha guiado mi camino durante todo este proceso de estudio. Agradezco a mi tutor de tesis, Dr. Juan Carpio, por su gran paciencia y ayuda constante. Su orientación ha sido fundamental para completar este trabajo. A mis amigos por su apoyo constante en este proceso.

Camila Alejandra Encalada Moreira.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, por bendecirme hasta este punto de mi vida y guiarme en aquellos momentos de oscuridad. A mi madre y a mi tía que hicieron posible esta etapa de mi vida apoyandome en todo momento. A mi tutor de tesis Dr. Juan Carpio, mi gran sincera gratitud por ser mi guía durante este proceso, por su paciencia, disponibilidad y constante apoyo que ha sido un pilar fundamental para culminar con este proyecto. A mi compañera ya que esta tesis ha sido una gran colaboración, paciencia y comprensión en todo este transcurso.

Mayerline Daniela Vicuña Calle

## RESUMEN

**Introducción:** El *Aconitum napellus* es una planta originaria de Europa y Asia que ha sido utilizada históricamente en medicina tradicional por sus reconocidas propiedades analgésicas. Sin embargo, también se la conoce por su toxicidad, ya que su ingesta inadecuada puede causar efectos nocivos, entre ellos la cardiotoxicidad. Sin embargo, no todos los fitoquímicos presentes en la planta han sido completamente evaluados.

**Objetivo:** Evaluar la cardiotoxicidad de los fitoquímicos encontrados en el *Aconitum napellus* mediante los modelos QSAR.

**Metodología:** Investigación básica, cuantitativa y explicativa estudiando 111 fitoquímicos del *Aconitum napellus* utilizando modelos QSAR disponibles en ADMETLab y PredhERG.

**Resultados:** Se analizaron 111 fitoquímicos encontrados en la base de datos Lotus, todos estos presentes en el *Aconitum napellus*, incluyendo la aconitina y sus isómeros, los cuales destacaron por su potencial cardiotoxico derivado del bloqueo de la proteína hERG.

**Conclusión:** El estudio realizado confirmó la cardiotoxicidad principalmente de los alcaloides, aconitina y sus isómeros o análogos, los cuales presentan alta probabilidad de bloqueo de la proteína hERG.

**Palabras clave:** *Aconitum napellus*, cardiotoxicidad, proteína hERG, bloqueo.

## **Abstract**

**Introduction:** *Aconitum napellus* is a native plant from Europe and Asia that has been historically used in traditional medicine for its recognized analgesic properties. However, it is also known for its toxicity, since its inadequate intake can cause harmful effects, including cardiotoxicity. However, not all the phytochemicals present in the plant have been fully evaluated.

**Objective:** To evaluate the cardiotoxicity of phytochemicals found in *Aconitum napellus* using QSAR models.

**Methodology:** Basic, quantitative and explanatory research studying 111 phytochemicals of *Aconitum napellus* using QSAR models available at ADMETLab and PredhERG.

**Results:** A total of 111 phytochemicals found in the Lotus database were analyzed, all of them present in *Aconitum napellus*, including aconitine and its isomers, which stood out for their cardiotoxic potential derived from the blockade of the hERG protein.

**Conclusion:** The study confirmed the cardiotoxicity mainly of the alkaloids, aconitine, its isomers or analogues, which have a high probability of blocking the hERG protein.

**Keywords:** *Aconitum napellus*, cardiotoxicity, hERG protein, blocking

## **ABREVIATURAS**

**QSAR:** Quantitative Structure-Activity Relationship- Relación Cuantitativa Estructura-Actividad.

**hERG:** Gen humano relacionado con Ether a go go.

**spp.:** Especies.

**SMILES:** Simplified Molecular Input Line Entry System- Sistema Simplificado de Entrada de Línea para Moléculas.

**FDA:** Food and Drug Administration- Administración de Alimentos y Medicamentos.

## ÍNDICE DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN .....	1
CAPÍTULO 1 .....	2
PLANTEAMIENTO TEÓRICO .....	2
1.1    PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN.....	3
1.2    JUSTIFICACIÓN.....	3
1.2.1    PREGUNTA CIENTÍFICA:.....	3
1.3    OBJETIVOS.....	4
1.3.1    Objetivo General: Evaluar la cardiotoxicidad de los fitoquímicos encontrados en el <i>Aconitum napellus</i> mediante los modelos QSAR.....	4
1.3.2    Objetivos Específicos: .....	4
1.4    MARCO TEÓRICO.....	4
1.4.1    Antecedentes:.....	4
1.4.2    Marco referencial:.....	6
CAPÍTULO 2 .....	16
METODOLOGÍA.....	16
2.1    Diseño de investigación.....	17
2.2    Universo - Población: .....	17
2.3    Definición y clasificación de las variables.....	17
2.4    Procedimientos, técnicas e instrumentos para la obtención de datos.....	17
2.5    Procedimientos estadísticos y análisis de datos.....	18
2.6    Aspectos éticos .....	18
CAPÍTULO 3 .....	19
RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	19
3.1    RESULTADOS .....	20
3.1.1    Análisis del potencial de bloqueo de hERG según la herramienta de ADMETLab 20	
3.1.2    Análisis del potencial de bloqueo de hERG con la herramienta de PredhERG21	
3.2    DISCUSIÓN.....	27
CAPÍTULO 4 .....	30
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	30

4.1	CONCLUSIONES .....	31
4.2	RECOMENDACIONES .....	31
	BIBLIOGRAFÍA .....	32
	ANEXOS .....	36

## INTRODUCCIÓN

La planta *Aconitum napellus*, conocida como acónito o matalobos, es originaria de Asia y Europa en zonas húmedas y montañosas. Históricamente, ha tenido un uso medicinal como analgésico, aunque es altamente tóxica debido a la aconitina y otros alcaloides que contiene. Fue utilizada para envenenar lanzas y flechas en la prehistoria y guerras, también fue utilizada en el imperio romano para asesinar oponentes políticos (1).

Esta planta se usa para el tratamiento tópico de dolor de dientes y muelas (2). La tintura del *Aconitum napellus*, donde se utiliza principalmente la raíz para aplicaciones farmacéuticas. Se utiliza como descongestionante pulmonar y en el tratamiento de procesos respiratorios como la gripe y la bronquitis. Esta tintura también sirve como un sedante en presencia de tos y para el tratamiento de neuralgias debido a su alto contenido de alcaloides (2).

A lo largo del tiempo, se han registrado numerosos casos de intoxicación por *Aconitum napellus*, debido a la confusión con otras plantas. Los síntomas suelen manifestarse entre 30 y 45 minutos tras la ingesta o el contacto, especialmente con la raíz, debido a la alta concentración de fitoquímicos. Los síntomas incluyen náuseas, vómitos, prurito lingual, parestesias en las extremidades y la cara que pueden progresar a parálisis corporal. También puede presentar hipocalcemia y, en casos graves, muerte por fibrilación ventricular (3,4).

La raíz del acónito tiene una mayor concentración de fitoquímicos que el resto de la planta, incluyendo la aconitina, alcaloide cristalizado muy activo. Dependiendo de la dosis produce disminución de la función cardíaca, en dosis bajas, y en dosis altas provoca vómitos, espasmos y parálisis total del corazón. El contacto con la piel y mucosas paraliza las terminaciones nerviosas y causa insensibilidad. La tintura de acónito se usa como sedante y para combatir el reumatismo (5).

En este trabajo de investigación se evaluó mediante herramientas computacionales basadas en modelos QSAR el potencial cardiotoxico de todos los fitoquímicos presentes en esta planta que hayan sido reportados. Este análisis permite brindar información inédita tanto para la población, como para las industrias sobre esta planta y el potencial cardiotoxico de sus fitoquímicos.

**CAPÍTULO 1**  
**PLANTEAMIENTO TEÓRICO**

## 1.1 PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN.

## 1.2 JUSTIFICACIÓN.

La investigación planteada tiene impacto en el área de la salud debido a que, esta planta tiene entre sus fitoquímicos a un conjunto de moléculas que presentan un gran potencial tóxico a varios niveles del organismo como son hepático, muscular y sobre todo a nivel cardiaco. De hecho, algunas moléculas son conocidas por ser bloqueadoras de la proteína hERG alterando el funcionamiento del canal sodio y potasio a nivel del corazón.

Además de la aconitina confirmada como cardiotoxica, pueden existir varios fitoquímicos con actividad similar, pero que su potencial bloqueador de hERG no ha sido evaluado aún. Por este motivo en el presente trabajo se ha realizado este estudio utilizando herramientas computacionales basadas en los modelos QSAR para predecir su potencial cardiotoxico.

Estos hallazgos podrían ofrecer una guía valiosa tanto para la industria, como para el público en general para ampliar el conocimiento sobre el potencial cardiotoxico de la planta y especialmente de cada uno de sus metabolitos.

### 1.2.1 PREGUNTA CIENTÍFICA:

¿Además de los fitoquímicos que son conocidos como cardiotoxicos, las restantes moléculas de *Aconitum napellus* pueden llegar a causar cardiotoxicidad debido a que bloquean la proteína hERG?

### 1.3 OBJETIVOS.

#### 1.3.1 Objetivo General: **Evaluar la cardiotoxicidad de los fitoquímicos encontrados en el *Aconitum napellus* mediante los modelos QSAR.**

#### 1.3.2 Objetivos Específicos:

- Identificar mediante revisión bibliográfica los fitoquímicos que contiene el *Aconitum napellus*.
- Evaluar mediante herramientas computacionales basadas en modelos QSAR la probabilidad de cardiotoxicidad de fitoquímicos de esta planta.
- Categorizar los fitoquímicos de acuerdo a su cardiotoxicidad.

### 1.4 MARCO TEÓRICO.

#### 1.4.1 Antecedentes:

En una investigación realizada en el 2004 por Bello-Ramírez titulada “Un análisis QSAR de la toxicidad de los alcaloides del *Aconitum*” se analizaron mediante modelos QSAR fitoquímicos encontrando que el acónito. Se encontraron moléculas que se clasificaron en el denominado “grupo 1” y que tiene una dosis letal menor que la del “grupo 2”. Entre estas moléculas, el acónito mostró potencial cardiotoxico superando significativamente su efecto terapéutico (6).

En 2009 se publicó una investigación realizada por Thomas Y.K Chan denominada “Envenenamiento por acónito” donde revisa la cardiotoxicidad y neurotoxicidad producida por la aconitina, mesaconitina, hipaconitina, etc. Estos alcaloides presentes en esta planta, principalmente en sus raíces, ejercen acción sobre los canales de iónicos sensibles a voltaje presentes en tejidos excitables como lo son el miocardio y los nervios (7).

En el artículo de Moritz F. et al, titulado “Intoxicación aguda grave con cápsulas caseras de *Aconitum napellus*: datos toxicocinéticos y clínicos” realizado en el año 2005 se menciona un caso clínico de un hombre de 22 años ingresado por una intoxicación aguda de *Aconitum napellus* tras la ingesta de tres cápsulas caseras de esta planta cada noche para

lograr conciliar el sueño. Estas cápsulas contenían 237 mg de raíz y 19 mg de aconitina. El paciente experimentó los primeros síntomas al despertar 5 horas después con parestesia generalizada, náuseas, diarrea, vértigo, dolor torácico, disnea y discromatopsia. Al ingreso, 7 horas después de la ingesta, el análisis electrocardiográfico mostró una bradicardia sinusal con extrasístole ventricular polimórfica y bigemina (8).

En el artículo científico publicado en el 2011 titulado “Estudio de toxicología clínica y eficacia terapéutica del fitomedicamento Melagrio” realizado por Viana Ismênia, se centra en la evaluación del potencial terapéutico de los fitoquímicos presentes en este producto. Este es un fitomedicamento compuesto por seis plantas y una de ellas es el *Aconitum napellus*. Tiene acción terapéutica expectorante y es utilizado para afecciones del tracto respiratorio como la bronquitis aguda, debido a su efecto mucolítico y además alivia la tos. Entre los fitoquímicos se encuentra aconitina, pseudoaconitina, mesaconitina, neopelina, hipaconitina todos provenientes principalmente del acónito (9).

El artículo científico con título “Aspectos circadianos de la hipertermia en ratones inducida por *Aconitum napellus*” realizado por Sánchez de la Peña Salvador y colaboradores publicada en el 2011 tenía como objetivo principal explorar los efectos de las dosis de *Aconitum napellus* en la temperatura corporal de ratones tratados en 6 momentos diferentes durante 24 horas. 6 ratones hembras se colocaron en cámaras diferentes, cada cámara con a temperatura ambiente. La temperatura rectal se midió al inicio y 22 horas después del tratamiento oral con dos dosis de *Aconitum napellus*, en seis estudios durante un período de 30 días. La hipertermia inducida por acónito fue rítmicamente significativa para cada dosis, con mayor hipertermia observada durante el periodo de reposo entre cada dosis. Como conclusión del trabajo se observó que el acónito indujo hipertermia en general y de manera dependiente del tiempo, con mayores efectos durante el período de reposo (10).

El artículo denominado “El manejo de la arritmia ventricular en la intoxicación por acónito” escrito por Tomás M. Caparrotta y John P. Thompson publicado en el 2017, menciona que la intoxicación por acónito no es muy frecuente. En animales se ha observado la presencia de arritmia y fibrilación ventricular, una torsades de pointes y taquicardias que pueden llegar a ser fatales. Las arritmias son producidas por la aconitina (11).

En otra investigación titulada como “Mecanismos tóxicos de los alcaloides del acónito” realizadas en el 2006 por M. Fu, M. Wu, Y. Qiao, Z. Wang observaron que en ratones hubo un cambio en las propiedades electrofisiológicas de los poros pertenecientes a los canales de sodio dependientes de voltaje, por esta razón el efecto tóxico de esta planta es de gran espectro ya que afecta al corazón, al hígado, sistema nervioso central, músculos, entre otros tejidos (12).

En la investigación “Intoxicación por aconitina debido a la confusión de hojas de acónito con apio silvestre” de los autores Michel A, Siebe I, Auwärter V, Regul D, Hermanns-Clausen M. divulgan un ejemplo de envenenamiento accidental con acónito que se dio por la confusión de una pareja adulta mayor que fueron ingresados debido a la ingesta de hojas de *Aconitum napellus*, pensando que eran hojas de apio lo que produjo una intoxicación por aconitina donde se presentaron como síntomas parestesia, bradicardia e hipotensión (13).

#### **1.4.2 Marco referencial:**

El *Aconitum napellus* es una planta que se encuentra principalmente en el hemisferio norte. Esta planta crece de forma natural en varios países asiáticos y europeos sobre todo en lugares húmedos y montañosos, usado de forma ornamental. Utilizada desde la antigüedad como medicina tradicional en la China y en Japón, se usa para tratar diferentes tipos de dolencias, afecciones cardíacas y reumatológicas, en la actualidad se sigue usando como analgésico ya que actúa en las terminaciones nerviosas, pero siempre en dosis homeopáticas por su alta toxicidad. Se usa también como antipirético, antitusivo y descongestionante, y en algunos casos vía tópica para tratar la alopecia y aliviar las inflamaciones. El acónito contiene tanto en su raíz como en sus semillas un alcaloide con propiedades neurotóxicas y cardiopáticas llamado aconitina (1).

### 1.4.2.1 Anatomía de la planta



Imagen 1. Anatomía del *Aconitum napellus* (14).

Es una planta que mide alrededor de 60-180 cm de altura, tiene una raíz de forma tuberosa puntiaguda de color pardo negruzco, un tallo recto, sus hojas con forma palmeada simple, con margen entero y venación dicótoma con el haz de color verde oscuro y el envés color verde claro. Las flores son hermafroditas, cigomorfas, pentámeras, hipóginas, tiene un cáliz con 5 sépalos pentaloideos formando un casco, las flores tienen un color azul oscuro, violeta, androceo con estambre numerosos y gineceo con 3 a 5 carpelos y con un fruto polifolículo (15).

### 1.4.2.2 Taxonomía

Orden: Ranunculales

Familia: Ranunculaceae

Subfamilia: Trollioideae

Género: *Aconitum*

Especie: *napellus* (16, 17).

### 1.4.2.3 Propiedades y uso medicinal

Al hablar de las propiedades o uso medicinales del *Aconitum napellus* se utiliza la tintura de la raíz de esta planta para el tratamiento de afecciones respiratorias. Además, es un analgésico que se puede utilizar en pacientes que sean resistentes o alérgicos a la morfina, mediante un

fármaco denominado como Aconitum D30. Este producto se obtiene a partir de la tintura de esta planta para el preparado homeopático, realizando una solución inyectable isotónica que se almacena en ampollas estériles de 1 mL y se encuentra disponible en las farmacias en Francia.

Este fármaco se usa en casos de neuralgia ciática y otros dolores neuropáticos debido a que actúan modificando las terminaciones nerviosas. En un estudio clínico participaron 61 pacientes donde 23 pacientes tenían problemas discorradiculares y se les administró el Aconitum D30 evidenciando una eficacia del 96% es decir que 22 de los 23 pacientes mejoraron significativamente los dolores de esta patología (18).

Algunas personas suelen utilizar el acónito tanto en medicina, así como ornamentalmente, lo que ha facilitado que se produzcan intoxicaciones accidentales debido a su ingesta. Los síntomas de la intoxicación comienzan por parestesia en los labios, lengua y garganta, seguido por problemas gastrointestinales como diarreas y vómitos, que puede llegar a una fase más grave que incluye parálisis corporal y respiratoria, llevando a causar muerte por asfixia en poco tiempo (4).

La aconitina es el fitoquímico más conocido presente en esta planta, provoca una disminución del ritmo respiratorio y una disociación aurículo-ventricular, es utilizada en la homeopatía, debido a que se utiliza en muy pequeñas cantidades por su gran toxicidad, se aplican como antitusivo, descongestionante y antipirético (15).

#### **1.4.2.4 Composición fitoquímica**

Los principales fitoquímicos de esta planta se indican en la siguiente tabla. Se describirán las propiedades más importantes de los fitoquímicos con mayor información bibliográfica disponible

Alcaloides	Ácidos carboxílicos	Glucósidos de flavonol
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Aconitina.</li> <li>● Pseudoaconitina.</li> <li>● Mesaconitina.</li> <li>● Neopelina.</li> <li>● Hipaconitina.</li> <li>● Napelina.</li> <li>● Neolina.</li> <li>● Jesaconitina.</li> <li>● Licaconitina.</li> <li>● Yunaconitina.</li> <li>● Bulleyaconitina.</li> <li>● Beiwutina.</li> <li>● Nagarina.</li> <li>● Aconina.</li> <li>● 3-acetyl aconitina.</li> <li>● Pendulina.</li> <li>● N-deacetylappaconitina.</li> <li>● Lappaconitina.</li> <li>● Ranaconitina.</li> <li>● N-deacetylfinaconitina.</li> <li>● N-deacetylranaconitina.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ácido aconitínico.</li> <li>● Ácido cítrico.</li> <li>● Ácido tartárico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <math>\beta</math>-3,4-dihidroxifenetil <math>\beta</math>-glucopiranosido.</li> <li>● Quercetina 7-O-(6-trans-caffeoyl)-<math>\beta</math>-glucopiranosil-(1<math>\rightarrow</math>3)-<math>\alpha</math>-ramnopiranosido-3-O-<math>\beta</math>-glucopiranosido.</li> <li>● Kaempferol 7-O-(6-trans-caffeoyl)-<math>\beta</math>-glucopiranosil-(1<math>\rightarrow</math>3)-<math>\alpha</math>-ramnopiranosido-3-O-<math>\beta</math>-glucopiranosido.</li> </ul>

Tabla 1. Principales fitoquímicos del *Aconitum napellus*.

### 1.4.2.5 Aconitina

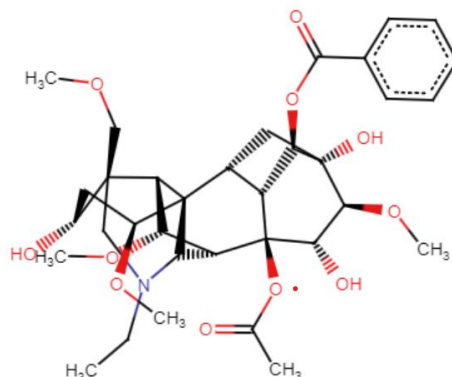


Imagen 2. Fórmula estructural de la aconitina fitoquímico presente en el *Aconitum napellus* (19).

La aconitina,  $C_{34}H_{47}NO_{11}$  y su nombre en nomenclatura IUPAC, [(2R,4R,5R,6S,7S,8S,9R,10R,13R,14R,16S,17R,18S)-8-acetyloxy-11-ethyl-5,7,14-trihydroxy-6,16,18-trimethoxy-13-(methoxymethyl)-11-azahexacyclo [7.7.2.12,5.01,10.03,8.013,17]nonadecan-4-yl] benzoato, es un alcaloide C 19-norditerpenoide, siendo el principal fitoquímico presente en varias especies del género *Aconitum*. La descomposición de la aconitina produce picroaconitina y napelina, que se encuentran en la planta junto con taninos y otros alcaloides. La aconitina puede causar parálisis y retraso en la circulación (20).

Es un alcaloide conocido por ser altamente tóxico. Se han llevado a cabo pruebas de toxicidad de la aconitina en varios animales, incluyendo mamíferos como perros, gatos, conejillos de indias, ratones, ratas y conejos, así como en ranas y palomas. Los efectos tóxicos pueden variar según la vía de exposición e incluyen desde efectos anestésicos locales y diarrea hasta convulsiones, arritmias cardíacas e incluso la muerte (20, 21).

Además, posee efectos cardiotoxicos y neurotóxicos, posee la capacidad de disminuir la actividad eléctrica que recorre los nervios, actuando como relajante muscular y reducción de la sensibilidad, lo que incluye la disminución de la presión arterial, es altamente tóxico debido a que consumir 2 mg de esta sustancia puede causar la muerte de un ser humano (22).

### 1.4.2.6 MESAONITINA

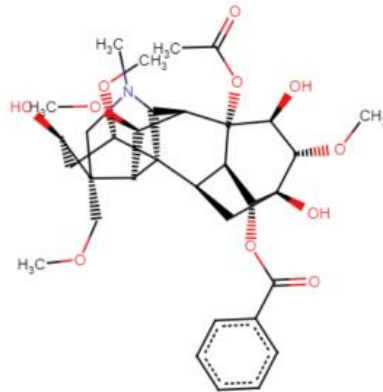


Imagen 3. Fórmula estructural de la mesaconitina fitoquímico presente en el *Aconitum napellus* (19).

La mesaconitina,  $C_{33}H_{45}NO_{11}$ , su nombre en nomenclatura IUPAC, [(1S,2R,3R,4R,5R,6S,7S,8R,9R,13R,14R,16S,17S,18R)-8-acetyloxy-5,7,14-trihydroxy-6,16,18-trimethoxy-13-(methoxymethyl)-11-methyl-11-azahexacyclo [7.7.2.12,5.01,10.03,8.013,17]nonadecan-4-yl] benzoato. Es un alcaloide dipertenoide diester C19 derivado del género *Aconitum* spp. se clasifica como tóxico ya que tiene efectos sobre sistema nervioso y cardiovascular al bloquear los canales de sodio dependientes de voltaje de las células. Además, es un analgésico y antiepiléptico, aunque se están realizando estudios para evaluar su potencial antidepresivo (23).

### 1.4.2.7 ACONITINA CRISTALINA

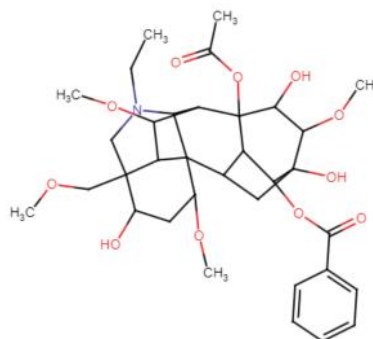


Imagen 4. Fórmula estructural de la aconitina cristalina fitoquímico presente en el *Aconitum napellus* (19)

La aconitina cristalina, C<sub>34</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>11</sub>, su nombre en nomenclatura IUPAC, 8-(acetyloxy)-11-ethyl-5,7,14-trihydroxy-6,16,18-trimethoxy-13-(methoxymethyl)-11-azahexacyclo [7.7.2.1<sup>2</sup>, 5.0<sup>1</sup>, 10.0<sup>3</sup>, 8.0<sup>13</sup>, 17]nonadecan-4-yl benzoato. Es un alcaloide norditerpenoide C<sub>19</sub>, proveniente del acónito. Esta sustancia modifica la permeabilidad de los canales de sodio dependientes de voltaje realizando su función por más tiempo de lo que se debería, provocando una despolarización afectando los impulsos eléctricos tanto del sistema nervioso como del corazón. Se utiliza esta molécula para inducir arritmias en experimentos en animales de laboratorio (24).

#### **1.4.2.8 Mecanismo de acción cardiotoxico mediado por el bloqueo de la proteína hERG**

La cardiotoxicidad es un conjunto de afecciones que se generan en el sistema cardiovascular por la presencia de una sustancia que puede afectar el funcionamiento del corazón de forma intrínseca o extrínseca. Las patologías cardiacas muestran un cambio en el funcionamiento del miocardio y modificación en la dinámica funcional cardiovascular. Existen varios mecanismos cardiotoxicos como: 1) interferencia de la homeostasis iónica, 2) alteraciones del riego coronario, 3) alteraciones de las organelas y 4) estrés oxidativo (25).

#### **1.4.2.9 Proteína hERG**

El gen hERG se encuentra en el cromosoma 7 y codifica la subunidad alfa del canal de potasio. Este canal regula la salida de potasio durante la fase 3 del potencial de acción cardíaco, y su alteración puede prologar el intervalo QT, lo que puede llevar a la generación de arritmias cardíacas (26, 27).

Esta proteína puede ser bloqueada por drogas con distintas funciones farmacológicas como antibióticos como la grepafloxacin, antipalúdicos como la quinina, antihistamínicos como el astemizol, antiarrítmicos como la quinidina, gastrocinéticos como el cisapride y antipsicóticos como el sertindole, etc. (28).

La quinidina es un antiarrítmico de clase Ia, su mecanismo de acción es bloquear selectivamente los canales de sodio en las células del corazón ayudando a regular el ritmo cardiaco, al llegar a tener una intoxicación o dosis alta en el organismo de la quinidina actuará en los canales de potasio implicando a la proteína hERG llegando a un prolongamiento del intervalo QT ocasionando torsades de pointes (27)

#### **1.4.2.10 Modelos QSAR y su empleo en la predicción del bloqueo de hERG**

Los análisis in silico han cobrado cada vez más relevancia en diferentes áreas biológicas. Existen diversas aplicaciones que incluyen la evaluación de potenciales actividades biológicas centradas en la búsqueda de nuevos fármacos (29). De hecho, cada vez existen más trabajos que fusionan los resultados in silico con los in vitro o in vivo (30). Los modelos QSAR por sus siglas en inglés significan Quantitative Structure Activity Relationships, se definen como un conjunto de ecuaciones matemáticas y algoritmos que sirven para relacionar la actividad biológica, química y toxicológica de una molécula comparándola por su estructura química de compuestos que no se conocen, sin necesidad de realizar experimentación en el laboratorio (31). Existen en la actualidad varias herramientas computacionales capaces de realizar predicciones del potencial cardiotoxico basadas en modelos QSAR y que cada vez son más empleadas en investigaciones que buscan predecir propiedades tóxicas de potenciales nuevos fármacos (32). En el presente trabajo se han usado las siguientes:

#### **1.4.2.11 AdmetLab 2.0**

AdmetLab 2.0 es una herramienta computacional que usa modelos QSAR que sirve para las predicciones farmacocinéticas y toxicológicas de un compuesto químico. De esta manera esta herramienta colabora con el objetivo de reducir la experimentación necesaria en laboratorio. Las estructuras químicas que se estudian se expresan mediante números relacionando de forma matemática la actividad toxicológica con la estructura, esto se puede utilizar para predecir la respuesta de varias estructuras químicas (33).

#### **1.4.2.12 Pred-hERG**

Es una herramienta que también utiliza modelos QSAR para relacionar la estructura química de un compuesto, en este caso fitoquímico con su potencial para inhibir hERG. Esta herramienta tiene una precisión del 84% en predecir la toxicidad a nivel cardiaco. Estos

programas se fundamentan principalmente por modelos predictivos estadísticos que correlacionan cuantitativamente la actividad biológica y toxicológica con una respuesta en el organismo (34).

**CAPÍTULO 2**  
**METODOLOGÍA**

## 2.1 Diseño de investigación

Investigación básica, cuantitativa y explicativa.

## 2.2 Universo - Población:

Serán estudiados todos los fitoquímicos del *Aconitum napellus* que han sido reportados en la literatura y depositados en la base de datos Lotus.

## 2.3 Definición y clasificación de las variables.

### *Variables de investigación*

Variables	
<b>Independiente</b>	Fitoquímicos del <i>Aconitum napellus</i>
<b>Dependiente</b>	Probabilidad de cardiotoxicidad

**Fuente:** Elaboración propia.

## 2.4 Procedimientos, técnicas e instrumentos para la obtención de datos.

En primer lugar, se procedió a revisar en artículos científicos los fitoquímicos de esta planta. Lotus es una base de datos donde se puede obtener información y estructuras de los fitoquímicos presentes en una planta cualquiera. De esta manera se encontraron 111 fitoquímicos presentes en *Aconitum napellus*. Entre la información que se obtiene de esta base de datos se encuentra el código SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry System) de cada molécula. Este código es una notación que permite representar estructuras químicas de manera textual. Es una herramienta muy útil en quimicoinformática porque facilita la manipulación y el análisis de cada fitoquímico en herramientas como PredhERG y en ADMETLab. Ambas herramientas arrojaron predicciones sobre el potencial cardiotoxico, dominio de aplicabilidad y si estos bloquean o no la proteína hERG. De estas 111 después del análisis se escogieron 16 fitoquímicos tomando en cuenta las que presentan el

potencial cardiotoxico más alto, estén dentro del dominio de aplicabilidad y bloqueen hERG.

## **2.5 Procedimientos estadísticos y análisis de datos**

Se analizaron 111 moléculas en las herramientas computacionales PredhERG y ADMETLab. Los datos obtenidos sobre el potencial de bloqueo de hERG se expresa en valores en el rango de 0 al 1, donde el valor más cercano al 1 indica un mayor potencial cardiotoxico. En ADMETLab. Se tomó en cuenta el dominio de aplicabilidad donde existen 2 posibilidades: “dentro” y “fuera”. Una molécula que para su análisis está dentro del dominio de aplicabilidad significa que el modelo puede hacer predicciones confiables para esa molécula

En el caso de la herramienta PredhERG, se obtiene información de la probabilidad del bloqueo de la proteína hERG con las dos posibilidades de resultado: “si” o “no”, dependiendo si las moléculas bloquean o no a esta proteína. Tomando en cuenta todos estos resultados se eligieron a 16 moléculas finales con mayor potencial cardiotoxico.

## **2.6 Aspectos éticos**

El presente trabajo no usó información, ni muestras de seres humanos, ni de animales, por lo que no transgrede ningún aspecto ético relacionado con la investigación.

**CAPÍTULO 3**  
**RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### 3.1 RESULTADOS

Se utilizó la base de datos Lotus para obtener las estructuras y código SMILES de los fitoquímicos del *Aconitum napellus*, encontrando un total de 111 moléculas incluyendo a la aconitina, mesaconitina, entre otros ya han sido reportados en la bibliografía como cardiotóxicos. Además, se encontraron muchos fitoquímicos antes no reportados, entre ellos muchos isómeros de la aconitina que sugieren tener un gran potencial cardiotóxico.

#### 3.1.1 Análisis del potencial de bloqueo de hERG según la herramienta de ADMETLab

Utilizando la herramienta ADMETLab se obtuvo el análisis de la potencia cardiotóxica de los 111 fitoquímicos del *Aconitum napellus*. En la tabla se encuentran los fitoquímicos con más potencial de bloqueo de hERG según la herramienta ADMETLab.

N	Nombre	Potencial de bloqueo de hERG
1	Q105330306	0,934
2	Q105208831	0,91
3	Q104397725	0,865
4	Q105237046	0,852
5	Q105327244	0,85
6	Q104979176	0,848
7	Aconitina	0,847
8	Q104252881	0,828
9	Q63395983	0,81
10	Mesaconitine	0,793
11	Q104396088	0,769

12	Q104375910	0,748
13	Q105330307	0,684
14	Q105327247	0,678
15	Q105353108	0,677
16	Q104979177	0,664
17	Q104921554	0,65
18	Q105024203	0,641
19	Q105375588	0,581
20	Q105353103	0,521

Tabla 2. 20 fitoquímicos con mayor potencial de bloqueo de hERG según el programa ADMETlab.

En la tabla se encuentra el nombre de la molécula (o código en Lotus) y su potencial de bloqueo de hERG en un rango de 0 al 1, siendo los valores más cercanos al uno los que representan una mayor cardiotoxicidad.

Es importante destacar a fitoquímicos como la aconitina (#7) y la mesaconitina (#10), que son identificados por este programa como potenciales bloqueadores de hERG y que son citados justamente en la bibliografía por ser alcaloides cardiotoxícos. Además, más adelante se profundizará que la gran mayoría de los restantes fitoquímicos de esta lista que muestran potencial cardiotoxíco son isómeros de la aconitina.

### 3.1.2 Análisis del potencial de bloqueo de hERG con la herramienta de PredhERG

Utilizando la herramienta PredhERG se analizó los 111 fitoquímicos encontrados en la base de datos Lotus. De este programa se extrajo información como: la potencia cardiotoxíca y si la estructura de la molécula está dentro o fuera del dominio de aplicabilidad.

<b>N</b>	<b>Nombre</b>	<b>Potencial cardiotóxico</b>	<b>Dominio de aplicabilidad</b>	<b>Bloqueo de la proteína hERG</b>
1	Q104921554	5,665	Fuera	No
2	Q104971513	5,665	Fuera	No
3	LTS0043260	5,658	Dentro	No
4	Q105373937	5,658	Dentro	No
5	Q105373934	5,658	Dentro	No
6	Q105373935	5,658	Dentro	No
7	Q104922557	5,623	Fuera	No
8	Q104922555	5,623	Fuera	No
9	LTS0123590	5,623	Fuera	No
10	Q104922556	5,623	Fuera	No
11	Q105268314	5,616	Fuera	No
12	Q105268316	5,616	Fuera	No
13	LTS0176873	5,602	Dentro	No
14	Q104972413	5,602	Dentro	No

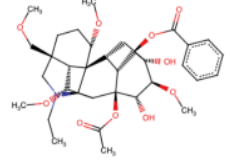
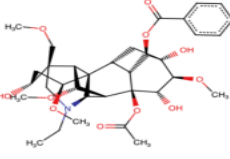
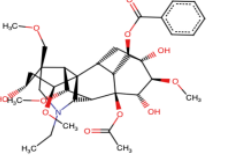
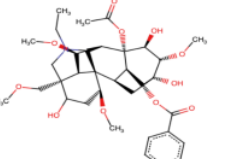
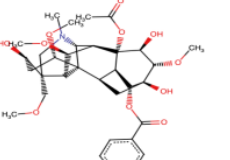
15	Q104972414	5,602	Dentro	No
16	Q104972412	5,602	Dentro	No
17	Q104952024	5,5932	Fuera	No
18	Q104952023	5,592	Fuera	No
19	Q105142492	5,589	Fuera	No
20	Q105142494	5,589	Fuera	No

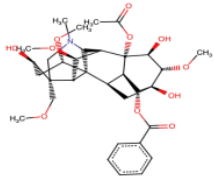
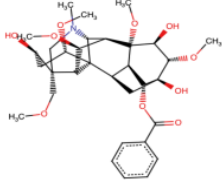
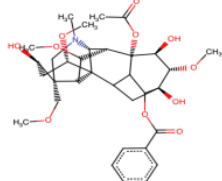
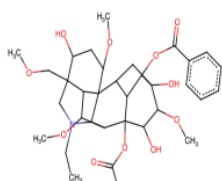
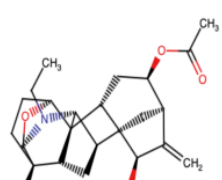
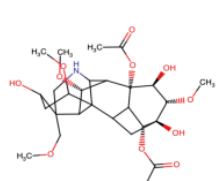
Tabla 3. 20 fitoquímicos con mayor potencial cardiotoxico según el programa PredhERG.

En la tabla 3 se encuentra el nombre de los 20 fitoquímicos con potencial cardiotoxico, se colocó de mayor a menor probabilidad de bloquear a hERG, pero se obtuvo como resultado que estas primeras 20 moléculas con mayor potencial cardiotoxico no bloquean la proteína hERG.

Debido a esta discrepancia en los resultados entre las dos herramientas, a continuación, se analizaron los resultados de probabilidad de bloqueo de hERG usando un promedio de los resultados de ADMETLab y PredhERG. En la siguiente tabla se muestran estos resultados, incluyendo las 16 moléculas con mayor potencial cardiotoxico en consenso entre las dos herramientas. Se colocaron los nombres de los fitoquímicos, el valor del potencial cardiotoxico encontrado en la herramienta ADMETLab, la información de si bloquea o no la proteína hERG extraído de PredhERG.

Es importante notar en estos resultados que entre las primeras moléculas existe alta similitud entre las fórmulas estructurales, de hecho, varios son isómeros o análogos de la aconitina.

N	Nombre	Potencial cardiotoxicico según ADMETLab	Bloque hERG	Estructura química
1	Q105208831	0,91	Sí	
2	Q105327244	0,85	Sí	
3	Aconitina	0,847	Sí	
4	Q104252881	0,828	Sí	
5	Q63395983	0,81	Sí	

6	Mesaconitina	0,793	Sí	
7	Q104396088	0,769	Sí	
8	Q104375910	0,748	Sí	
9	Q105327247	0,678	si	
10	Q105353108	0,677	Sí	
11	Q105024203	0,641	Sí	

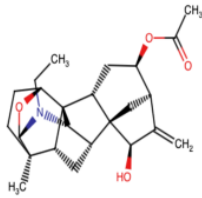
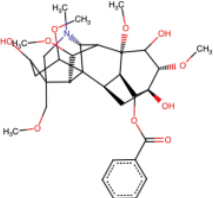
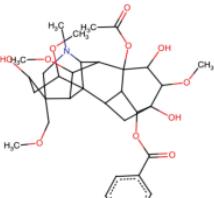
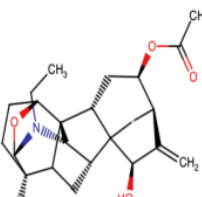
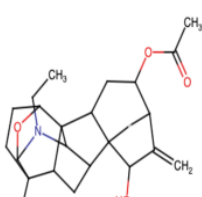
12	Q105353103	0,521	Sí	
13	Q105107144	0,514	Sí	
14	Q105342294	0,495	Sí	
15	Q105353104	0,033	Sí	
16	Q105353106	0,028	Sí	

Tabla 4. 16 fitoquímicos con mayor potencial cardiotoxico utilizando las herramientas de ADMETlab y PredHERG.

### 3.2 DISCUSIÓN

El objetivo de esta tesis fue evaluar la cardiotoxicidad de los fitoquímicos encontrados en el *Aconitum napellus* mediante el uso de los modelos QSAR, los modelos QSAR utilizados fueron los implementados en las herramientas ADMETLab y PredhERG. Es importante notar que nuestros resultados muestran entre las moléculas con mayor potencial de bloqueo a los alcaloides aconitina y mesaconitina que son moléculas reportadas en la bibliografía como cardiotoxícas, resultados que dan más veracidad a los análisis realizados.

En total se analizaron las 111 moléculas encontradas en Lotus, 16 de estas son las que tienen mayor potencial cardiotoxico derivado de la predicción para bloquear a la proteína hERG. Entre estas se encuentra Q105208831 que presenta el mayor potencial cardiotoxico según el modelo QSAR ATMEDLab con un valor de 0,91 y Q105327244 con 0,85, sin embargo, de estas moléculas no se encuentran información bibliográfica, pero se reconoce que son isómeros de la aconitina.

Aconitina con un valor de 0,84 muestra potencial para bloquear hERG y de hecho, ésta es uno de los fitoquímicos más estudiados de la planta y es el alcaloide más tóxico que posee, incluso con el simple contacto con la piel puede generar manifestaciones (35). Este alcaloide además posee otras propiedades debido a que también tiene efecto anticolinérgico lo que se traduce en hipotensión y bradicardia (36).

La aconitina actúa en los canales de sodio dependientes de voltaje, estas proteínas en condiciones normales son importantes para la despolarización del potencial de membrana celular realizando la activación de los mismos, la unión de la aconitina hace que aumente este mecanismo de acción evitando la inactivación normal, la aconitina se une a la neurotoxina 2 de la subunidad alfa haciendo que los canales de sodio permanezcan abiertos por más tiempo de lo normal (36).

En el caso de Q104252881 con 0,828 y Q63395983 con 0,81; el cual es un isómero de la aconitina no se ha reportado en la bibliografía alguna actividad biológica.

Mesaconitina con potencial cardiotoxico de 0,793, ha sido señalada en la literatura como una sustancia con propiedades tóxicas, las cuales se manifiestan con náuseas, vómitos y diarrea, por esta razón su administración debe de ser controlada y supervisada (37)

La mesaconitina se une a los canales de sodio voltaje dependiente en las membranas celulares nerviosas y musculares, manteniendo a los canales de sodio abiertos de forma continua evitando su cierre tras su activación y realizando una entrada continua de iones de sodio en las células llevando a una despolarización prolongada y posterior a una excitación continua que resulta en una activación eléctrica anormal (37).

En el ranking aparecen a continuación Q104396088 con 0,769 y Q104375910 con 0,748 tampoco han sido previamente citadas en la bibliografía por algún efecto medicinal o tóxico. Por otro lado, Q105327247 con 0,678 este fitoquímico según la base de datos Pubchem se ha usado como un coadyuvante inmunológico y como un agonista del canal de sodio dependiente de voltaje. También se ha producido un medicamento homeopático con este fitoquímico, este medicamento se llama aconitinum para la tos y resfriado causada por el cambio de clima sin embargo este medicamento no ha sido evaluado por la FDA (24).

A continuación, en el ranking se encuentran otras moléculas que tampoco han sido previamente descritas en la literatura: Q105353108 con 0,677; Q105024203 con 0,641; Q105353103 con 0,521 y Q105107144 con 0,514.

En el caso de Q105342294 con 0,495 según Pubchem la clasificación de SGA lo declara como peligroso por ser tóxico tras su inhalación y su ingesta (38).

A continuación, Q105353104 que tienen una potencia menor de 0,033 y Q105353106 con 0,028 tampoco han sido descritas previamente

La capacidad de bloqueo hERG de todas las moléculas sugiere una limitación significativa en términos de seguridad. El bloqueo de la proteína hERG es un tema importante ya que este suceso puede llevar hasta a la muerte. Todos los fitoquímicos mencionados tienen probabilidad de bloquear este canal teniendo por lo tanto potencial de riesgo cardiotoxico. Este trabajo pone de manifiesto la importancia del estudio de varias otras moléculas que están presentes en esta planta y que requieren más investigación debido a la ausencia de información bibliográfica.

**CAPÍTULO 4**

**CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

#### **4.1 CONCLUSIONES**

Como resultado de los análisis se obtuvieron datos como el valor del potencial de bloqueo de la proteína hERG de cada uno de los fitoquímicos extraídos de la base de datos Lotus.

La investigación bibliográfica y los análisis utilizando los modelos QSAR demostraron que tienen correlación debido a que los fitoquímicos encontrados en la bibliografía como tóxicos tales como los alcaloides aconitina y mesaconitina, también fueron identificados por los análisis realizados.

El principal aspecto que destaca esta investigación es la necesidad de realizar nuevas investigaciones con los fitoquímicos de esta planta debido a la gran cantidad de isómeros y análogos de estos alcaloides que no han sido estudiados y que pueden ser tóxicos o que podrían tener potenciales efectos para modificar la función cardíaca con fines terapéuticos.

#### **4.2 RECOMENDACIONES**

Luego de obtener los resultados del potencial de bloqueo de la proteína hERG mediante los modelos QSAR de PredhERG y ADMETlab se debe de tener muy en cuenta esta planta y la información proporcionada ya que muchas personas la usan para tratar algunos problemas de salud sin conocer potencial efecto cardiotoxico.

Propagar a partir de ensayos o artículos científicos información sobre esta planta hacia profesionales de la salud sobre los riesgos asociados al acónito ayudando a garantizar seguridad y eficacia, así mismo a las personas de la comunidad sobre lo tóxico que es esta planta sin la supervisión y un monitoreo continuo.

Es importante que cuando se quiera utilizar estos fitoquímicos para la elaboración de un medicamento realizar ensayos preclínicos incluyendo sobre todo estudios de toxicidad evaluando la interacción de estos compuestos en la proteína hERG y también en otros canales críticos del corazón, y el mecanismo en el cual interacciona con estos canales, ya que la comprensión de estos mecanismos pueden ayudar a desarrollar estrategias para mitigar la toxicidad presente llegando así a neutralizar los efectos adversos sin interferir con la acción terapéutica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fico G, Braca A, De Tommasi N, Tomè F, Morelli I. Flavonoides de *Aconitum napellus* subsp. *neomontanum*. *Phytochemistry*. el 1 de junio de 2001;57(4):543–6.
2. Puerta IEP, Cortés IEP, Caballero AD. Aplicaciones de la homeopatía en Odontología: revisión de la literatura. *Acta Odontológica Colomb*. 2018;8(1):60–74.
3. Chan TYK. Aconitum Alkaloid Poisoning Because of Contamination of Herbs by Aconite Roots. *Phytother Res PTR*. enero de 2016;30(1):3–8.
4. Estas son las plantas tóxicas que jardineros recomiendan no tener en el hogar. *El País* [Internet]. 2024 [citado el 27 de junio de 2024]; Disponible en: <https://www.proquest.com/docview/2955175881/citation/F44E47C7F8F04332PQ/1>
5. Dialnet-DatosHistoricosDelAconitoYSusUsosEnLasPrescripcion-587094 (4).pdf.
6. Bello-Ramírez AM, Nava-Ocampo AA. A QSAR analysis of toxicity of Aconitum alkaloids. *Fundam Clin Pharmacol*. diciembre de 2004;18(6):699–704.
7. Chan TYK. Aconite poisoning. *Clin Toxicol Phila Pa*. abril de 2009;47(4):279–85.
8. Moritz F, Compagnon P, Kaliszczak IG, Kaliszczak Y, Caliskan V, Girault C. Severe Acute Poisoning with Homemade Aconitum napellus Capsules: Toxicokinetic and Clinical Data. *Clin Toxicol*. el 1 de enero de 2005;43(7):873–6.
9. Viana IOL. Estudo de toxicologia clínica e eficácia terapêutica do fitomedicamento melagrião. 2011 [citado el 9 de mayo de 2023]; Disponible en: <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/2735>
10. de la Peña SS, Sothorn RB, López FS, Lujambio IM, Waizel-Bucay J, Sánchez CO, et al. Circadian aspects of hyperthermia in mice induced by Aconitum napellus. *Pharmacogn Mag*. julio de 2011;7(27):234–42.
11. Coulson JM, Caparrotta TM, Thompson JP. The management of ventricular dysrhythmia in aconite poisoning. *Clin Toxicol Phila Pa*. junio de 2017;55(5):313–21.
12. Fu M, Wu M, Qiao Y, Wang Z. Toxicological mechanisms of Aconitum alkaloids. *Pharm*. septiembre de 2006;61(9):735–41.
13. Michel A, Siebe I, Atwater V, Regul D, Hermanns-Clausen M. [Aconitine poisoning due to confusion of aconite leaves with lovage]. *Anaesthesist*. agosto de 2021;70(8):633–8.

14. Plants of the World Online [Internet]. [citado el 6 de agosto de 2024]. *Aconitum napellus* L. | Plants of the World Online | Kew Science. Disponible en: <http://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:707615-1>
15. plantas medicinales aconito [Internet]. [citado el 27 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.uv.es/sebem/wpm/aconito.html>
16. *Aconitum napellus*: morfología y ecología.
17. Kr M, Singh M, Vinod M, Kr S, Iyer G, Khare G, et al. Aconite: A pharmacological update. *Int J Res Pharm Sci.* el 1 de enero de 2012;3.
18. Fischer-Lokou D, Segura P. Efficacité d’*Aconitum D30* en injection sous-cutané dans les douleurs neurologiques. *Rev Homéopathie.* el 1 de septiembre de 2020;11(3):136–42.
19. Marvin JS [Internet]. [citado el 6 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://marvinjs-demo.chemaxon.com/latest/demo.html>
20. Gao Y, Fan H, Nie A, Yang K, Xing H, Gao Z, et al. Aconitine: A review of its pharmacokinetics, pharmacology, toxicology and detoxification. *J Ethnopharmacol.* el 15 de julio de 2022;293:115270.
21. Gao Y, Fan H, Nie A, Yang K, Xing H, Gao Z, et al. Aconitine: A review of its pharmacokinetics, pharmacology, toxicology and detoxification. *J Ethnopharmacol.* el 15 de julio de 2022;293:115270.
22. Cuáles son las 5 plantas más venenosas y peligrosas del mundo. *Clarín* [Internet]. 2023 [citado el 27 de junio de 2024]; Disponible en: <https://www.proquest.com/docview/2895953446/citation/5FD882044FF14DD4PQ/1>
23. Sun Z, Yang L, Zhao L, Cui R, Yang W. Neuropharmacological Effects of *Mesaconitine*: Evidence from Molecular and Cellular Basis of Neural Circuit. *Neural Plast.* 2020;2020:8814531.
24. PubChem. *Aconitin* cristallisat [Internet]. [citado el 26 de junio de 2024]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2012>
25. Salazar L, Palacio AC, Rodríguez JR. Mecanismos de cardiotoxicidad: antineoplásicos, anti-inflamatorios no esteroideos, antipsicóticos, cocaetileno y simpaticomiméticos. *Rev Colomb Cardiol.* marzo de 2011;18(2):100–10.
26. The hERG potassium channel intrinsic ligand regulates N- and C-terminal

- interactions and channel closure - PubMed [Internet]. [citado el 26 de junio de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30425124/>
27. de Pablo Márquez B, Oliveras Vilà T, Bisbal van Byley F, Grange Sobe IP. Mutación en el gen KCNH2 y el síndrome de QT largo: a propósito de un caso. *Rev Andal Med Deporte*. el 1 de septiembre de 2016;9(3):138–41.
28. Premio Nobel de química 2017 y la muerte súbita. *Med B Aires*. diciembre de 2017;77(6):528–528.
29. Carpio Arévalo JM, Amorim JC. An in-silico analysis reveals 7,7'-bializarin as a promising DNA gyrase B inhibitor on Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Comput Biol Med*. agosto de 2021;135:104626.
30. Amorim JC, Cabrera Bermeo AE, Vásquez Urgilés VE, Martínez León MR, Carpio Arévalo JM. An In-Silico Evaluation of Anthraquinones as Potential Inhibitors of DNA Gyrase B of *Mycobacterium tuberculosis*. *Microorganisms*. el 8 de diciembre de 2022;10(12):2434.
31. Ensuncho AE, Robles JR, Figueredo SF. Modelado de las Relaciones Cuantitativas Estructura-Actividad (QSAR) de los Derivados 5-(Nitroheteroaril
32. Campagna N, Wall E, Lee K, Guo J, Li W, Yang T, et al. Differential Effects of Remdesivir and Lumacaftor on Homomeric and Heteromeric hERG Channels. *Mol Pharmacol*. octubre de 2023;104(4):164–73.
33. ADMETlab 2.0 [Internet]. [citado el 28 de julio de 2024]. Disponible en: <https://admetmesh.scbdd.com/>
34. Aplicación Pred-hERG [Internet]. [citado el 28 de julio de 2024]. Disponible en: <http://predherg.labmol.com.br/>
35. NA-16-FLORA-MITICA.pdf [Internet]. [citado el 6 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://sampuz.com/wp-content/uploads/2021/01/NA-16-FLORA-MITICA.pdf>
36. dos Santos Martins S, Botelho Magalhães C, Mendes do Carmo J, Rodrigues Bachur TP. Intoxicação por Aconitum. | *RevInter* | EBSCOhost [Internet]. Vol. 16. 2023 [citado el 6 de agosto de 2024]. p. 18. Disponible en:
-

<https://openurl.ebsco.com/contentitem/doi:10.22280%2Frevintervol16ed3.551?sid=ebsco:plink:crawler&id=ebsco:doi:10.22280%2Frevintervol16ed3.551>

37. López DE. Fechas: Septiembre, 2017. Sede del examen: Universidad Estatal del Valle de Ecatepec, Estado de México, México Informes e inscripciones:

38. PubChem. Aconitane-3,8,13,14,15-pentol,1,6,16-trimethoxy-4-(methoxymethyl)-20-methyl-, 8-acetate 14-benzoate, (1a,3a,6a,14a,15a,16b)- [Internet]. [citado el 6 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/416228>

## **ANEXOS**

**Tabla análisis de los fitoquímicos del *Aconitum napellus* en el programa AdmetLab**

<b>N</b>	<b>Nombre</b>	<b>Potencial cardiotoxico</b>
1	Q105330306	0,934
2	Q105208831	0,91
3	Q104397725	0,865
4	Q105237046	0,852
5	Q105327244	0,85
6	Q104979176	0,848
7	Aconitina	0,847
8	Q104252881	0,828
9	Q63395983	0,81
10	Mesaconitina	0,793
11	Q104396088	0,769
12	Q104375910	0,748
13	Q105330307	0,684
14	Q105327247	0,678
15	Q105353108	0,677

16	Q104979177	0,664
17	Q104921554	0,65
18	Q105024203	0,641
19	Q105375588	0,581
20	Q105353103	0,521
21	Q105107144	0,514
22	Q105342294	0,495
23	Q105275087	0,492
24	Q104396087	0,44
25	Q104952023	0,397
26	Q104396090	0,379
27	Q105275083	0,352
28	Q104397913	0,343
29	Q105102156	0,336
30	Q104921575	0,319
31	Q105275079	0,306

32	Q104888268	0,297
33	Q105360639	0,264
34	Q76756155	0,263
35	Q105340287	0,25
36	Q105360645	0,237
37	LTS0176873	0,219
38	Q104998464	0,213
39	Q104252878	0,201
40	Q105373935	0,195
41	Q105142492	0,194
42	Q105368377	0,192
43	Q104972412	0,192
44	Q104998465	0,189
45	LTS0001797	0,188
46	Q104922557	0,185
47	LTS0043260	0,172

48	Q105142493	0,168
49	Q104971513	0,155
50	Q104396089	0,147
51	Q105342381	0,144
52	Q104396038	0,142
53	Q105268316	0,141
54	Q105128741	0,141
55	Q104396129	0,133
56	Q105275081	0,132
57	Q105340283	0,131
58	Q105324297	0,125
59	Q104972413	0,124
60	Q104252875	0,123
61	LTS0123590	0,122
62	Q104395102	0,119
63	Q104252880	0,11

64	Q104974641	0,103
65	Q104393377	0,102
66	Q104888174	0,097
67	Q105324295	0,095
68	Q104952583	0,094
69	Q27134280	0,089
70	Q105217380	0,081
71	Karakoline	0,08
72	Q105373934	0,08
73	Q82940448	0,069
74	Q105233332	0,069
75	Q104922556	0,061
76	Q104397710	0,059
77	Q104397712	0,058
78	Q105233334	0,057
79	Q105233325	0,056

80	Q104888448	0,056
81	Q105142883	0,054
82	Q105233330	0,052
83	Q104375866	0,051
84	Q104952580	0,049
85	Q104921567	0,049
86	Q104921578	0,048
87	Q105324298	0,045
88	Q72513747	0,042
89	Q82903923	0,042
90	Q104921560	0,042
91	Q105217379	0,041
92	Q82996744	0,04
93	Q82982215	0,04
94	LTS0164308	0,039
95	Q104972414	0,038

96	Q105142494	0,033
97	Q105353104	0,033
98	Q105353106	0,028
99	Q105275089	0,027
100	Q105213359	0,027
101	Q105345376	0,026
102	Q105360646	0,022
103	Q105373937	0,022
104	Q104952581	0,021
105	Q105128740	0,019
106	Q104971514	0,018
107	Q105375583	0,016
108	Q104922555	0,012
109	Q105360647	0,012
110	Q105268314	0,011
111	Q104952024	0,007

**Tabla análisis de los fitoquímicos del *Aconitum napellus* en el programa PrehERG**

	<b>Nombre</b>	<b>Potencial cardiotóxico</b>	<b>Dominio de aplicabilidad</b>	<b>Bloquea (si o no)</b>
1	Q104971514	5,665	Outside	no
2	Q104971513	5,665	Outside	no
3	LTS0043260	5,658	Inside	no
4	Q105373937	5,658	Inside	no
5	Q105373934	5,658	Inside	no
6	Q105373935	5,658	Inside	no
7	Q104922557	5,623	Outside	no
8	Q104922555	5,623	Outside	no
9	LTS0123590	5,623	Outside	no
10	Q104922556	5,623	Outside	no
11	Q105268314	5,616	Outside	no
12	Q105268316	5,616	Outside	no
13	LTS0176873	5,602	Inside	no
14	Q104972413	5,602	Inside	no

15	Q104972414	5,602	Inside	no
16	Q104972412	5,602	Inside	no
17	Q104952024	5,5932	Outside	no
18	Q104952023	5,592	Outside	no
19	Q105142492	5,589	Outside	no
20	Q105142494	5,589	Outside	no
21	Q105142493	5,589	Outside	no
22	Q105368377	5,57	Outside	no
23	Q105128741	5,533	Outside	no
24	Q105128740	5,533	Outside	no
25	Q104979176	5,399	Inside	no
26	Q104979177	5,399	Inside	no
27	Q105330307	5,398	Inside	si
28	Q105213359	5,39	Outside	no
29	Q27134280	5,39	Outside	no
30	Aconitina	5,382	Inside	si

31	Q105327247	5,382	Inside	si
32	Q104252881	5,382	Inside	si
33	Q105327244	5,382	Inside	si
34	Q82940448	5,382	Outside	si
35	Q104395102	5,382	Outside	si
36	Mesaconitine	5,369	Inside	si
37	Q104375910	5,369	Inside	si
38	Q105342294	5,369	Inside	si
39	Q63395983	5,369	Inside	si
40	Q105330306	5,369	Inside	si
41	Q105342381	5,334	Inside	no
42	Q105024203	5,331	Inside	si
43	Q105208831	5,32	Inside	si
44	Q105107144	5,283	Inside	si
45	Q104396088	5,283	Inside	si
46	Q105233330	5,275	Outside	no

47	Karakoline	5,275	Outside	si
48	Q105233325	5,275	Outside	no
49	Q104397710	5,275	Outside	si
50	Q104888448	5,275	Outside	si
51	Q105233332	5,275	Outside	no
52	Q104888174	5,275	Outside	si
53	Q105233334	5,275	Outside	no
54	Q104888268	5,275	Outside	no
55	Q104974641	5,272	Outside	no
56	Q104396129	5,272	Outside	no
57	Q105237046	5,253	Inside	si
58	Q105275089	5,24	Outside	no
59	Q105275087	5,24	Outside	no
60	Q105275083	5,24	Outside	no
61	Q105275079	5,24	Outside	no
62	Q105275081	5,24	Outside	no

63	Q104397725	5,235	Inside	si
64	Q72513747	5,23	Outside	no
65	Q104252875	5,23	Outside	no
66	Q105340287	5,23	Outside	no
67	Q105340283	5,23	Outside	no
68	Q104397913	5,226	Inside	no
69	Q104921578	5,226	Inside	no
70	Q104921575	5,226	Inside	no
71	Q104921567	5,226	Inside	no
72	Q104921560	5,226	Inside	no
73	Q104921554	5,226	Inside	no
74	Q104396089	5,203	Outside	no
75	Q82996744	5,203	Outside	no
76	Q104998464	5,203	Outside	no
77	Q104998465	5,203	Outside	no
78	Q104396038	5,196	Inside	no

79	LTS0001797	5,194	Outside	no
80	Q105324295	5,194	Outside	no
81	Q105324297	5,194	Outside	no
82	Q105324298	5,194	Outside	no
83	Q82903923	5,192	Outside	no
84	Q104375866	5,192	Outside	no
85	Q104397712	5,162	Outside	no
86	Q105142883	5,162	Outside	no
87	LTS0164308	5,162	Outside	no
88	Q104252880	5,16	Outside	no
89	Q105360639	5,16	Outside	no
90	Q105360646	5,16	Outside	no
91	Q105360647	5,16	Outside	no
92	Q105360645	5,16	Outside	no
93	Q105353106	5,159	Outside	si
94	Q105353103	5,159	Outside	si

95	Q105353108	5,159	Outside	si
96	Q105353104	5,159	Outside	si
97	LTS0164308	5,148	Outside	no
98	Q104393377	5,148	Outside	no
99	Q104396087	5,123	Outside	no
100	Q104252878	5,109	Outside	no
101	Q105102156	5,109	Outside	no
102	Q104952583	5,109	Outside	no
103	Q104952580	5,109	Outside	no
104	Q104952581	5,109	Outside	no
105	Q76756155	5,109	Outside	no
106	Q104396090	5,102	Outside	no
107	Q105375583	5,08	Outside	no
108	Q105375588	5,08	Outside	no
109	Q105345376	5,059	Outside	no
110	Q105217380	5,011	Outside	si

111	Q105217379	5,011	Outside	si
-----	------------	-------	---------	----



**Autorización de publicación en el repositorio institucional**

**Camila Alejandra Encalada Moreira** portadora de la cédula de ciudadanía N° 0303023899 y **Mayerline Daniela Vicuña Calle** portadora de la cédula de ciudadanía N° 0940605538. En calidad de autoras y titulares de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación "**Evaluación de la cardiotoxicidad de los fitoquímicos presentes en el *Aconitum napellus* utilizando modelos QSAR**" de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizamos además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 26 de septiembre de 2024

F: Camila Encalada

**Camila Alejandra Encalada Moreira**

**C.I. 0303023899**

F: Mayerline Vicuña

**Mayerline Daniela Vicuña Calle**

**C.I. 0940605538**