



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 DEL POTENCIAL CARDIOTÓXICO DE
LOS FITOQUÍMICOS DE *NERIUM OLEANDER*
(ADELFA) EMPLEANDO ANÁLISIS BASADOS EN
MODELOS QSAR.**

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

AUTORAS: JOSELINE VALENTINA ARBITO YUNGA

ANDREA NICOLE GUAMAN JARA

DIRECTOR: DR. JUAN MARCELO CARPIO ARÉVALO, PHD

CIUDAD - 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 DEL POTENCIAL CARDIOTÓXICO DE LOS

FITOQUÍMICOS DE *NERIUM OLEANDER* (ADELFA)

EMPLEANDO ANÁLISIS BASADOS EN MODELOS QSAR

PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL

TÍTULO DE BIOQUÍMICA FARMACEUTICA

AUTORAS: JOSELINE VALENTINA ARBITO YUNGA

ANDREA NICOLE GUAMAN JARA

DIRECTOR: DR. JUAN MARCELO CARPIO ARÉVALO, PHD

CIUDAD - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Joseline Valentina Arbito Yunga portadora de la cédula de ciudadanía N° **0106397177** y **Andrea Nicole Guamán Jara** portadora de la cédula de ciudadanía N°**0150311934**. Declaramos ser las autoras de la obra: **“Evaluación del potencial cardiotoxico de los fitoquímicos de *Nerium oleander* (Adelfa) empleando análisis basados en 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 eximimos a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, **16 de abril del 2024**



F:

Joseline Valentina Arbito Yunga

C.I. 0106397177



F:

Andrea Nicole Guamán Jara

C.I. 0150311934

CERTIFICACION

Certifico que el presente trabajo de titulación denominado “EVALUACIÓN DEL POTENCIAL CARDIOTÓXICO DE LOS FITOQUÍMICOS DE *NERIUM OLEANDER* (ADELFA) EMPLEANDO ANÁLISIS BASADOS EN MODELOS QSAR”, realizado por **Arbito Yunga Joseline Valentina** y **Guamán Jara Andrea Nicole**, ha sido revisado y orientado durante su ejecución bajo el asesoramiento permanente de mi persona en calidad de Tutor, 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 esta expedito para su sustentación.

Cuenca, 16 de abril del 2024

Atentamente,



Dr. Juan-Marcelo Carpio Arévalo, PhD

CI: 0103130522

Director de Trabajo de Titulación

RESUMEN

Alrededor del mundo existen diversas plantas que poseen efectos farmacológicos, sin embargo, existen otras que pueden llegar a provocar toxicidad como lo es *Nerium oleander*. Entre los metabolitos más estudiados de esta planta se encuentra la oleandrina que es el principal fitoquímico cardiotoxico. Es por ello que se busca evaluar el potencial cardiotoxico de todos los fitoquímicos de *Nerium oleander* con programas computacionales. No obstante, no todos los fitoquímicos han sido estudiados.

OBJETIVO: El objetivo de esta investigación fue evaluar mediante herramientas QSAR el potencial cardiotoxico de todos los fitoquímicos presentes en la planta *Nerium oleander*.

MATERIALES Y MÉTODOS: La metodología aplicada fue una investigación de alcance básico y explicativo, partió de un enfoque cuantitativo, se evaluaron los porcentajes en que una molécula inhibe Herg por los programas Pred-hERG y ADMETlab 2.0 con el fin de conocer el potencial cardiotoxico de cada uno de los fitoquímicos de *Nerium oleander*.

RESULTADOS: Como resultado encontramos cuatro moléculas capaces de bloquear Herg **A)** hexilo 4-[[[(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-[(E,2R,5S)-5-etil-6metilhept-3-en-2-ilo]-10,13-dimetil-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahidro-1Hciclopenta[a]fenantren-3-il]oxi]benzoato con un 75,9%; **B)** hexil 4-[[17-(5-etil-6metilhept-3-en-2-il)-10,13-dimetil-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il]oxi]benzoato con 11%; **C)** (3s,4ar,6ar,6bs,8ar,11r,12s,12ar,14ar,14br)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil1,2,3,4a,5,6,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a-hexadecahidropicen-3-ol con 7,5% y **D)** (3s,4ar,6ar,6bs,8ar,11r,12s,12as,14ar,14br)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil1,2,3,4a,5,6,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a-hexadecahidropicen-3-ol con de 7,2%.

PALABRAS CLAVE: Cardiotoxicidad, *Nerium oleander*, QSAR, fitoquímicos.

Valentina Arbito Yunga – Andrea Guamán Jara

1

ABSTRACT

Several plants worldwide have pharmacological effects; however, others can become toxic, such as Nerium oleander. One of the most studied metabolites of this plant is oleandrin, which is the primary cardiotoxic phytochemical. Therefore, the aim is to evaluate the cardiotoxic potential of all Nerium oleander phytochemicals with computer software. However, not all phytochemicals have been studied.

OBJECTIVE: The aim of this research was to evaluate, using QSAR tools, the cardiotoxic potential of all phytochemicals present in the Nerium oleander plant.

MATERIALS AND METHODS: The methodology applied was a basic and explanatory research, based on a quantitative approach; the percentages in which a molecule inhibits Herg were evaluated by the Pred-hERG and ADMETlab 2.0 software to determine the cardiotoxic potential of each of the phytochemicals of Nerium oleander.

RESULTS: The results found showed four molecules capable of blocking Herg A) hexyl 4-[[[(3S,8S,9S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-[(E,2R,5S)-5-ethyl-6-methylhept-3-en-2-ilo]-10,13-dimethyl-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahidro-1Hcyclopental[a]fenantren-3-il]oxi]benzoate with a 75,9%; B) hexil 4-[[17-(5-ethyl-6methylhept-3-en-2-il)-10,13-dimethyl-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahidro-1H-cyclopenta[a]fenantren-3-il]oxi]benzoatewith 11%; C) (3s,4ar,6ar,6bs,8ar,11r,12s,12ar,14ar,14br)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametyl1,2,3,4a,5,6, 7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a- hexadecahdropicen -3-ol con 7, 5% and D) (3s,4ar,6ar,6ar,6bs,8ar,11r,12s,12as,14ar,14br)-4,4,6a,6b,11,12,14bheptamethyl-1,2,3,4a,5,6, 7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a-hexadecahdropicen-3-ol with 7.2%.

KEY WORDS: Cardiotoxicity, Nerium oleander, QSAR, phytochemicals.

ÍNDICE

DEDICATORIA.	1
AGRADECIMIENTOS:	1
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I	2
PLANTEAMIENTO TEÓRICO.	2
I.1.- PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN.	3
I. 2.- JUSTIFICACIÓN	4
I.2.1.- PREGUNTA CIENTÍFICA:	4
I. 3.- OBJETIVOS	4
I.3.1.-Objetivo General:	4
I.3.2.-Objetivos Específicos:	5
I. 4.- MARCO TEÓRICO	5
I.4.1.- Antecedentes:	5
I.4.2.- Marco referencial:	7
CAPÍTULO II	14
METODOLOGÍA	14
II.1.- Diseño de investigación.	15
II.2.- Población y muestra.	15
II.2.1. Universo - Población:	15
II.3.- Definición y clasificación de las variables	15
II. 4.- Procedimientos, técnicas e instrumentos para la obtención de datos.	16
II.4.1.- Procedimientos estadísticos y análisis de datos	20

II.5.- Aspectos éticos	20
CAPÍTULO III	21
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	21
III.1 RESULTADOS	22
III.2 DISCUSIÓN	36
CAPÍTULO IV	39
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	39
IV.1.- CONCLUSIONES	40
IV.2.- RECOMENDACIONES	41
BIBLIOGRAFÍA	42

DEDICATORIA.

A Dios, porque gracias a él he logrado alcanzar mis metas y sueños siendo un pilar fundamental en mi vida, a mis padres por el apoyo incondicional que me brindaron a lo largo de la carrera para ser una mejor persona, a mi familia por sus consejos, palabras y compañía, a mis docentes que con sus conocimientos supieron levantarme en cada tropiezo que se me presentó en el camino, brindándome su experiencia y sabiduría para de esta manera alcanzar el éxito.

Joseline Valentina Arbito Yunga

DEDICATORIA.

A Dios, que, con gratitud y humildad, me ha guiado en cada momento de mi vida y ha sido mi fortaleza en los momentos de debilidad sin tu gracia nada de esto sería posible.

A mis queridos Padres, Fanni y Fabián, que, con gran alegría y emoción, dedico este logro a ustedes, quienes han sido una fuente inagotable de apoyo, inspiración y aliento a lo largo de mi camino académico.

A mi familia y seres queridos, esta tesis no habría sido posible sin su valiosa presencia en mi vida.

A mis amigos, mis compañeros de vida y apoyo incondicional. Su amistad ha sido mi mayor fortaleza y motivación. A mis queridos docentes por todo el apoyo y la motivación dada, este logro es tanto suyo como mío.

Andrea Nicole Guamán Jara

AGRADECIMIENTOS:

Agradezco inmensamente a Dios, ya que, gracias a él he podido llegar hasta este momento, a mi tutor de tesis el

Doctor Juan Carpio, que me ha tenido la paciencia necesaria y ha sabido guiarme a través de este largo camino para poder alcanzar esta meta.

Agradezco a todas las personas quienes han estado durante este trayecto y han cooperado para llegar hasta el final.

Joseline Valentina Arbito Yunga

AGRADECIMIENTOS:

Quiero agradecer a todas las personas que han sido parte de mi trayectoria académica.

En primer lugar, quiero agradecer a mi tutor, Dr. Juan Carpio PhD. por su orientación experta, su paciencia y su dedicación.

Agradezco su sabios consejos y comentarios que han sido fundamentales en el desarrollo y mejora de este trabajo. Su apoyo constante y su compromiso con mi crecimiento académico han sido invaluable.

También deseo agradecer a la carrera de Bioquímica y Farmacia por estar ahí a lo largo de mi formación estudiantil y profesional.

A los profesores que han compartido su conocimiento y experiencias, enriqueciendo mi formación académica y ampliando mis horizontes.

Mi gratitud se extiende a mis amigos y compañeros de clase, quienes han sido un pilar fundamental en mi vida durante estos años.

No puedo dejar de mencionar a mi familia, quienes han sido mi mayor fuente de inspiración y apoyo incondicional.

A todos ustedes, mi más sincero agradecimiento. Su apoyo, paciencia y dedicación han sido esenciales en este proceso. Gracias por ser parte de mi camino y por ayudarme a alcanzar este hito académico.

Andrea Nicole Guamán Jara

INTRODUCCIÓN

Las plantas medicinales son recursos naturales que se utilizan desde tiempos ancestrales para el tratamiento de diversas afecciones. Estas plantas contienen compuestos químicos con propiedades terapéuticas que pueden ser beneficiosos para la salud humana, sin embargo, también pueden afectar a la misma. En este sentido, han sido una de las principales alternativas en el cuidado de la salud a lo largo de la historia (1).

En el caso de *Nerium oleander*, es una planta que gran variedad de personas alrededor del mundo la utilizan para tratar la insuficiencia cardíaca, lepra, malaria, e indigestión, sin conocer que, en cantidades exageradas puede llegar a producir daños en el sistema cardiovascular e incluso la muerte (2).

La adelfa contiene sustancias tóxicas como glicósidos cardíacos, saponinas, oleandrina y oleandrósido. Estos compuestos pueden causar reacciones gastrointestinales como náuseas, vómitos, salivación excesiva, dolor abdominal y diarrea. Además, pueden afectar el corazón, causando ritmo cardíaco irregular, palidez en las extremidades y sensación de frío (2).

Existen algunos estudios que han comprobado que la adelfa contiene compuestos cardiotóxicos. Sin embargo, existen decenas de otros metabolitos en esta planta que no han sido evaluados, los cuales serán analizados en esta investigación. De esta manera se pretende conocer su potencial cardiotóxico a través de métodos computacionales que emplean modelos QSAR utilizando las herramientas PredhERG y ADMETLab 2.0.

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO TEÓRICO.

y Farmacia

I.1.- PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN.

- **Situación problemática:**

La planta *Nerium oleander* además de presentar compuestos activos como los glicósidos cardíacos que llegan a ser beneficiosos para la salud en la medicina tradicional ya que ayuda a tratar enfermedades como la insuficiencia cardíaca, la lepra, la malaria, la indigestión, etc. siempre y cuando se administran cantidades controladas y bajo supervisión médica (1). *N. oleander* ha sido considerada extremadamente cardiotoxica cuando se administra en cantidades elevadas y por la presencia de glucósidos cardíacos en todos sus órganos. La adelfa como también es conocida, ha sido estudiada como una causa frecuente de intoxicación. En el sur de Asia se ha convertido como un método de suicidio (1). En personas y animales demostró que estos son relativamente sensibles a los efectos de los glucósidos cardíacos presentando manifestaciones clínicas clásicas de intoxicación (1,2). Se han estudiado algunos de sus compuestos como la oleandrina y el nerósido, por presentar posibles efectos terapéuticos. Estos compuestos han sido objeto de investigación en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, arritmias y otras enfermedades cardíacas. Además, existen estudios frente a los efectos antiinflamatorios y analgésicos, sin embargo, algunos estudios se encuentran en sus primeras etapas y los resultados no son concluyentes (3).

- **Problema de investigación:** Actualmente ciertos compuestos fitoquímicos presentes en algunos de los órganos de *Nerium oleander* han sido estudiados por mostrar efectos cardiotoxicos letales, entre ellos se encuentra nerósido, oleandrosido y oleandrina. Sin embargo, no todos los fitoquímicos han sido evaluados para determinar tal acción cardiotoxica en la planta (2).

Los pocos estudios que se han publicado acerca de *N. oleander* han identificado compuestos claramente cardiotoxicos que están ubicados en el

tallo, la raíz, las hojas y las flores. Sin embargo, a pesar de que existe conocimiento de una amplia gama de fitoquímicos en esta planta, la evaluación de su potencial cardiotoxico es limitada.

I.2.- JUSTIFICACIÓN

El objetivo de la presente investigación fue evaluar el potencial cardiotoxico de los fitoquímicos de *N. oleander*, planta con antecedentes de uso en medicina tradicional para tratar enfermedades cardíacas, pero con importante toxicidad (4).

Entre las moléculas responsables de este efecto están la oleandrina y otros cardenólidos menos activos como los heterósidos de la gitoxigenina y de la uzarigenina (5).

Para generar información sobre estas moléculas aún no estudiadas, en la presente investigación se analizó a través de métodos computacionales el potencial cardiotoxico de los fitoquímicos de la planta *N. oleander*. usando análisis QSAR a través de dos servidores web, PredHerg y ADMETLab 2.0, los cuales están configurados para realizar estas predicciones.

Uno de los beneficios de los resultados de esta investigación que se realizó, fue contribuir a la sociedad, de manera que la misma se informe sobre el riesgo cardiotoxico de los fitoquímicos de las moléculas que ya han sido estudiadas con anterioridad de la planta *Nerium oleander*. Además, la comunidad científica se pudo beneficiar con estos resultados, ya que se puede usar como punto de partida para nuevas investigaciones que evalúen experimentalmente los resultados que han sido obtenidos.

I.2.1.- PREGUNTA CIENTÍFICA:

¿Además de los fitoquímicos cardiotoxicos conocidos en *N. oleander*, existen otras moléculas en esta planta que tengan este potencial?

I.3.- OBJETIVOS

I.3.1.-Objetivo General:

- Evaluar mediante herramientas QSAR el potencial cardiotoxico de los fitoquímicos presentes en la planta *Nerium oleander*.

I.3.2.-Objetivos Específicos:

- Recopilar las estructuras químicas de los fitoquímicos presentes en la planta por medio de la literatura científica.
- Evaluar el potencial cardiotoxico de los fitoquímicos de la planta por medio de los programas Pred-hERG y ADMETlab 2.0.
- Categorizar el riesgo cardiotoxico de las moléculas presentes en la planta de *Nerium oleander* a partir de los resultados obtenidos por los programas.

I.4.- MARCO TEÓRICO

I.4.1.- Antecedentes:

En un artículo denominado "Intoxicación por *Nerium oleander* en cabras hembras", realizado por Aslani y colaboradores, en 2007, describen que para este estudio se utilizaron cinco cabras hembras y se recolectaron hojas maduras de *Nerium oleander*. Una hora después de su administración las cabras manifestaron dolor abdominal, rechinar de dientes, patear el suelo, mirar el costado, acostarse y levantarse con frecuencia y postura encorvada. Además, hubo la presencia de bradicardia, salivación con espuma, falta de coordinación, convulsiones y muerte en la etapa final, en donde concluyeron que los glucósidos cardíacos especialmente oleandrina y neriina fueron los fitoquímicos responsables (6).

Otro estudio realizado en Irán por Taheri y colaboradores, en 2013, denominado

“Efectos tóxicos del extracto acuoso de hojas de *Nerium oleander* sobre los parámetros hematológicos y cambios histopatológicos de los pulmones y el corazón en conejos”, dieron a conocer acerca de los efectos que produce *Nerium*

oleander. Utilizaron hojas verdes frescas y las secaron a temperatura ambiente, posteriormente se molieron para producir un polvo. Como resultado observaron inducción de cambios patomorfológicos como degeneración granular leve de miocitos, fragmentación en el músculo cardíaco y pérdida de estrías en el corazón. Finalmente indicaron que los glucósidos como neriina, digitoxigenina y olinerina causan degeneración en los niveles de miocitos cardíacos (7).

En otro estudio denominado “Intoxicación natural con *Nerium oleander* en llamas (*Lama glama*) en un establecimiento de la provincia de Buenos Aires” se describe el caso de una intoxicación natural en llamas en el mes de julio del año 2008 en Buenos Aires, Argentina, dentro de una industria de producción lanera. En total fueron 45 animales expuestos a ramas provenientes de *N. oleander*, la mayoría enfermaron, pero 4 de ellos murieron. En la necropsia se observó lesiones compatibles con falla cardíaca, lesiones histopatológicas en el corazón. Los glucósidos cardíacos aislados fueron oleandrina y neriina (8).

Además, en el año de 1985, los autores Haynes, Bessen, Ha y Wigthman, describen en el artículo “Té de adelfa: caldo de hierbas de la muerte” el caso de una mujer de 30 años sufre una intoxicación por un té de hierbas, hirviendo las hojas, teniendo como síntomas, debilidad inducida, náuseas y entumecimiento de la lengua, seguido de vómitos, frecuencia cardíaca y respiratoria débiles, lo que provocó la muerte de la paciente. El centro forense indicó que se encontraron glucósidos como oleandrina, oleandrósido, neriosido y digitoxigenina (9).

Según Martínez y colaboradores en 2007 en España, en su artículo denominado

“Intoxicación por *Nerium oleander*” dieron a conocer acerca de dos casos clínicos. En donde el primer caso clínico trata de un hombre de 29 años, que acude a urgencias por presentar mareos, visión borrosa, diarrea líquida, náuseas, sudoración y temblores, tras 48 horas de haber ingerido una infusión de *Nerium oleander*. En la auscultación cardiaca se apreció una taquicardia sinusal. El paciente fue dado de alta (10). El segundo caso clínico habla de un hombre de 30 años, que acudió al servicio de urgencias tras ingerir un batido de *Nerium oleander* con fines autolíticos. Una hora después de la ingesta del batido, el paciente presentó vómitos, dolor abdominal, mareo y visión alterada. En el electrocardiograma presentó una ligera taquicardia. El paciente es dado de alta. Los especialistas indican la presencia de glucósidos cardiacos como la oleandrina (10).

En un estudio denominado “Cardiotoxicidad comparativa de dosis bajas de digoxina, ouabaína y oleandrina” realizado por Botelho y colaboradores, evaluaron los efectos comparativos de glucósidos cardiacos en la fisiología del corazón de 28 ratas, las cuales se distribuyeron en cuatro grupos, el grupo de control recibió NaCl al 0,9% cada 24 h durante 21 días; los demás grupos recibieron 50 µg/kg de digoxina, ouabaína y oleandrina cada 24 h durante 21 días (11). La oleandrina aumentó los niveles de LDH y promovió la necrosis focal moderada de los cardiomiocitos. La microscopía de barrido también confirmó el mayor efecto de la oleandrina, con rotura y acortamiento de las fibras cardíacas. La expresión de troponina I y la isoforma alfa-1 no se alteraron, sin embargo, los niveles proteicos de BNP y alfa-2 fueron mayores en los grupos que recibieron oleandrina y ouabaína en relación al grupo de digoxina, concluyendo que la digoxina, ouabaína y oleandrina provocó daño cardiovascular que representa una limitación importante para su uso futuro en insuficiencia cardíaca y terapia antineoplásica (11,12).

I.4.2.- Marco referencial:

Nerium oleander o también conocido como adelfa, es un arbusto que crece máximo unos seis metros de altura, presenta hojas alargadas y se encuentran en el tallo en

grupos de tres. Las flores son de color rosado y crecen en forma de racimos, esta se encuentra conformadas casi siempre por cinco lóbulos. Esta planta es originaria del mediterráneo y crece en climas cálidos, es muy resistente y de fácil cuidado (13).

La especie *Nerium oleander L.* es una planta ornamental que pertenece a la familia *Apocynaceae* del género *Nerium*. Proviene especialmente de Asia, pero hoy en día ha sido introducida en muchas partes del mundo en donde hay clima templado árido como Estados Unidos, Australia y China, también se puede encontrar en países del Medio Oriente en donde las podemos encontrar como adornos o en jardines con el fin de separar espacios (11). Sin embargo, existen estudios en donde indican que esta planta ha sido introducida en países dentro de Latinoamérica como son Chile, Brasil, Ecuador y Argentina (11).

Nerium oleander a pesar de ser caracterizada por tener hermosas flores y hojas de diversos colores, se debe tener en cuenta que todas sus partes (raíz, tallo, hoja, semillas y flores) ya sea que se encuentren frescas o secas son altamente tóxicas debido a que en toda la planta hay la presencia de diversos glucósidos cardíacos siendo los más letales la oleandrina y la neriina (14).

La planta contiene ciertas sustancias venenosas como son los glucósidos cardíacos y estas se encuentran en muy altas cantidades en las semillas y raíz. Al ser consumidos en exceso cada parte de la planta puede llegar a ser peligrosos para la salud tanto de los seres humanos como a los animales, provocando un paro cardíaco o muerte repentina. El efecto tóxico es letal tanto para seres humanos como animales, siendo las raíces y las semillas las que tienen las concentraciones más altas (15).

La adelfa se ha caracterizado por ser altamente tóxica en todas sus partes, por tener grandes cantidades de glucósidos cardíacos en su estructura, siendo necesario ir supervisando su consumo. En la actualidad se han reportado casos de intoxicación en humanos y animales debido a la ingestión de cada una de las partes de la planta (16). Además, se han realizado estudios sobre la actividad hepatoprotectora y antioxidante del extracto metabólico de las flores de *Nerium oleander* contra lesiones hepáticas inducidas en ratas, lo que sugiere tener mucha precaución y una supervisión de un profesional de salud durante posibles aplicaciones medicinales de la planta (11,13).

Composición fitoquímica de la droga

La adelfa contiene una variedad de compuestos fitoquímicos, algunos de los cuales son tóxicos. Uno de los principales grupos de compuestos encontrados en la adelfa son los cardenólidos, que son glucósidos cardíacos y alcaloides altamente tóxicos como oleandrina, gentobiósido, digitoxigenina, neriina y odorósido. Se encuentra compuesta también por terpenos como monosesquiterpenos, triterpenos y politerpenos combinados con sus derivados oxigenados que contienen funciones alcohol, aldehído, cetona, ácido o epóxido. Además de los terpenos, los ácidos hexanoico, octanoico, oleico, linolénico, palmítico, esteárico y behénico, así como trans -beta-ionona, mesitileno, fenol, p -xileno, orcinol y vitamina E fueron identificados (17). Estos compuestos son responsables de la toxicidad de la planta y pueden afectar el sistema cardiovascular de los mamíferos, incluyendo a los humanos, si se ingieren en cantidades significativas. Entre los metabolitos que han sido estudiados en la planta, se encuentran flavonoides como kaempferol, quercetina y astragalina; triterpenos como ácido ursólico y ácido oleanólico; polifenoles como nicotiflorósido y fenoles como P-cresol, 2-metoxifenol, mequinol (18).

Cabe mencionar que existen moléculas capaces de inhibir Herg y presenta un potencial cardiotoxico alto como: **A)** hexilo 4-[[[(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-

[(E,2R,5S)-5-etil-6-metilhept-3-en-2-ilo]-10,13-dimetil-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3il]oxi]benzoato; **B)** hexil 4-[[17-(5-etil-6-metilhept-3-en-2-il)-10,13-dimetil-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3il]oxi]benzoato; además, **C)** (3s,4ar,6ar,6bs,8ar,11r,12s,12ar,14ar,14br)4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-1,2,3,4a,5,6, 7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14ahexadecahidropicen-3-ol y por último está **D)** (3s,4ar,6ar,6bs,8ar,11r,12s,12as,14ar,14br)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil1,2,3,4a,5,6, 7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a-hexadecahidropicen-3-ol. Sin embargo, no existe demasiada información con respecto a estos fitoquímicos.

Cardiotoxicidad

Cardiotoxicidad de *N. oleander*

El efecto cardiotoxico se refiere a los efectos negativos que ciertos fármacos, sustancias o situaciones pueden tener sobre el funcionamiento del corazón y el sistema cardiovascular en general. Estos efectos pueden incluir una disminución de la contractilidad cardíaca, arritmias, taquicardias, insuficiencia cardíaca, o incluso la muerte (19).

Alrededor de todo el mundo existe gran variedad de plantas que presentan efectos cardiotoxicos, entre la cuales están las del género; *Nerium*, *Digitalis*, *Taxus*, *Helleborus*, *Convallaria*, *Scilla*, *Strophantus* (18, 20).

La toxicidad de las adelfas es conocida desde la antigüedad, y constituyen un peligro potencial por su contenido en heterósidos cardiotónicos. La intoxicación se manifiesta con náuseas, vómitos y diarrea sanguinolenta, confusión mental, bradicardia, fibrilación ventricular y finalmente se produce la muerte del individuo por parálisis respiratoria o cardíaca (4). Entre las toxinas cardiotoxicas más analizadas por ser muy letales se encuentra el neriósido, oleandrosido y oleandrina (18).

Las hojas y principalmente la oleandrina, presentan un efecto ionotrópico positivo (aumenta la fuerza de contracción del miocardio), por lo que se presentan como cardiotónico, de acción intermedia entre los heterósidos de las hojas de digital y los de las semillas de los estrofantos (19).

Fitoquímico más importante de *N. oleander*

- **Oleandrina:**

Es una saponina esteroide, tiene una fórmula molecular de $C^{32}H^{48}O^9$ y su masa molar es de 576,7181 g/mol. Es considerada altamente venenosa y puede causar graves trastornos, especialmente en el corazón en dosis altas. Por esta razón, su uso está totalmente desaconsejado para uso particular y debe estar sujeto a control médico y en bajas cantidades para obtener un efecto terapéutico (21).

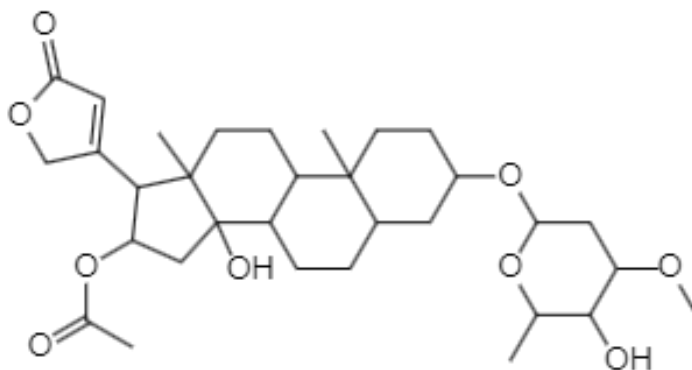


Figura 1. Estructura química de la oleandrina

Fuente: LOTUS (37).

Mecanismo de acción de la bomba sodio-potasio ATPasa en la función cardiaca

El mecanismo de acción de la bomba sodio-potasio ATPasa depende de la unión del ATP a la bomba de sodio-potasio, lo que produce un cambio conformacional en la proteína que permite la liberación del sodio al medio extracelular y la entrada de potasio al interior celular. Este proceso consume energía en forma de hidrólisis del ATP a ADP y es fundamental para mantener la homeostasis iónica de la célula y regular procesos como la transmisión nerviosa y contracción muscular (22). Este mecanismo consiste en un ciclo catalítico en el cual se transfiere un grupo fosforilo. La bomba expulsa tres iones de sodio hacia el exterior de la célula a la vez que ingresa dos iones de potasio hacia el citoplasma mediante transporte activo que utiliza el ATP como fuente de energía. Este bombeo permanente de iones de sodio y potasio permite mantener el gradiente electroquímico de solutos con una concentración elevada de potasio dentro de la célula y concentración baja fuera de la célula, mientras que la concentración de sodio es baja dentro de la célula y elevada fuera (23). **Proteína Herg**

hERG (human ether-a-go-go) es un gen que codifica una proteína conocida como Kv11.1, la subunidad alfa de un canal de iones de potasio. Este canal iónico es importante para la actividad eléctrica del corazón y regula el componente rápido de la corriente de K⁺ rectificadora retardada cardiaca (IKr) (24). Las mutaciones en el gen hERG o las anomalías en su expresión pueden provocar el síndrome de QT largo, un trastorno que puede causar arritmias cardíacas potencialmente mortales (25).

Existen medicamentos que bloquean el canal de Herg como son la ranolazina y verapamilo (25). La ranolazina es un fármaco antianginoso que ha sido utilizado para el tratamiento de pacientes con angina de pecho estable y actúa inhibiendo la corriente de sodio en las células cardíacas reduciendo así la acumulación intracelular de sodio y la sobrecarga de calcio intracelular (26, 27). En cambio, el verapamilo es un fármaco que pertenece al grupo de las fenilalquilaminas y

presentan acción antianginosa, antiarrítmica y antihipertensiva, por lo tanto, actúa bloqueando los canales lentos de calcio (28).

Estos fármacos se asocian con un menor riesgo de arritmia. Ambos inhiben el hERG en combinación con la corriente de sodio tardía como es en el caso de la ranolazina o la corriente de calcio de tipo L como es el caso del verapamilo.

Además, pueden causar prolongación del intervalo QT y Torsade de pointes, una arritmia ventricular potencialmente mortal (25).

Mecanismo de acción de los fitoquímicos sobre la función cardiaca

Los fitoquímicos más conocidos son oleandrina, gentobiósido, neriina, odorósido, etc. Su actividad tóxica empieza inhibiendo el intercambiador de las bombas sodiopotasio ATPasa en los cardiomiocitos, que son células cardiacas. Esta inhibición hace que aumente la concentración del ion sodio intracelular e indirectamente aumenta la concentración del calcio intracelular, ocasionando una inotropía positiva; esto quiere decir que va a existir una mayor fuerza de contracción y menor frecuencia cardiaca (22, 23). La oleandrina ha sido estudiada en la medicina mediante ensayos para tratar cáncer de mama y cáncer pulmón, sin embargo, estos estudios aún están en etapa de prueba (29).

Hasta donde conocemos no existe información sobre usos a nivel medicinal del gentobiósido, odorósido y neriina.

Fundamento de análisis QSAR realizado por los programas Pred-Herg y ADMETLab 2.0

En los últimos años, han existido muchas herramientas que han servido de interés para predecir la actividad biológica de distintas moléculas. Una de ellas es la metodología de la relación estructura-actividad cuantitativa denominada QSAR por sus siglas correspondiente en inglés (30).

Es una relación matemática que tiene como fundamento que la variación de la estructura de un grupo de moléculas se correlaciona con la variación de sus propiedades biológicas o farmacológicas (30).

Los modelos QSAR son ecuaciones matemáticas donde se relaciona la actividad biológica con descriptores moleculares o información fisicoquímica de una estructura química. El primer paso para construir un modelo QSAR, es seleccionar un número de moléculas con valores conocidos de actividad biológica, a continuación, se calculan algunos descriptores moleculares, que pueden ser de tipo fisicoquímico, constitucional, geométrico, topológico y electrónico. El modelo QSAR obtenido, permite encontrar las propiedades que afectan la actividad biológica y se puede hacer para estimar la actividad de compuestos no probados (30, 31).

Ante la necesidad de desarrollar herramientas computacionales para identificar y filtrar de manera confiable los posibles bloqueadores de hERG, han aparecido una serie de modelos diferentes QSAR (32).

CAPÍTULO II METODOLOGÍA

II.1.- Diseño de investigación.

La presente investigación fue de alcance básico y explicativo, la cual se partió de un enfoque cuantitativo con el objetivo de predecir el porcentaje de inhibición de una molécula sobre Herg por medio de los programas Pred-hERG y ADMETLab 2.0. Para esto se recopilaron todas las estructuras químicas de los metabolitos de la planta que han sido reportados con el fin de conocer el potencial cardiotoxico de cada una.

II.2.- Población y muestra.

II.2.1. Universo - Población:

El universo de la investigación está conformado por 183 fitoquímicos correspondientes a la planta *Nerium oleander* los cuales fueron obtenidos de la base de datos Lotus (36), las cuales fueron analizadas a través de los programas predHerg y ADMETLab 2.0 para predecir la cardiotoxicidad de cada una.

II.3.- Definición y clasificación de las variables

1. Probabilidad de inhibición de Herg

Definición: Porcentaje de que una molécula inhiba Herg

Clasificación: Cuantitativa continua

Indicador: Valor generado por el programa Pred-hERG **Escala:**
Ordinal

2. Probabilidad de inhibición de Herg

Definición: Porcentaje de que una molécula inhiba Herg

Clasificación: Cuantitativa continua

Indicador: Valor generado por el programa ADMETLab 2.0

Escala: Ordinal

3. Estructuras químicas de los metabolitos de la planta

Definición: Forma en que los diferentes átomos o iones se enlazan para formar una molécula o compuesto químico

Clasificación: Cuantitativa nominal

Indicador: Fórmula química **Escala:**

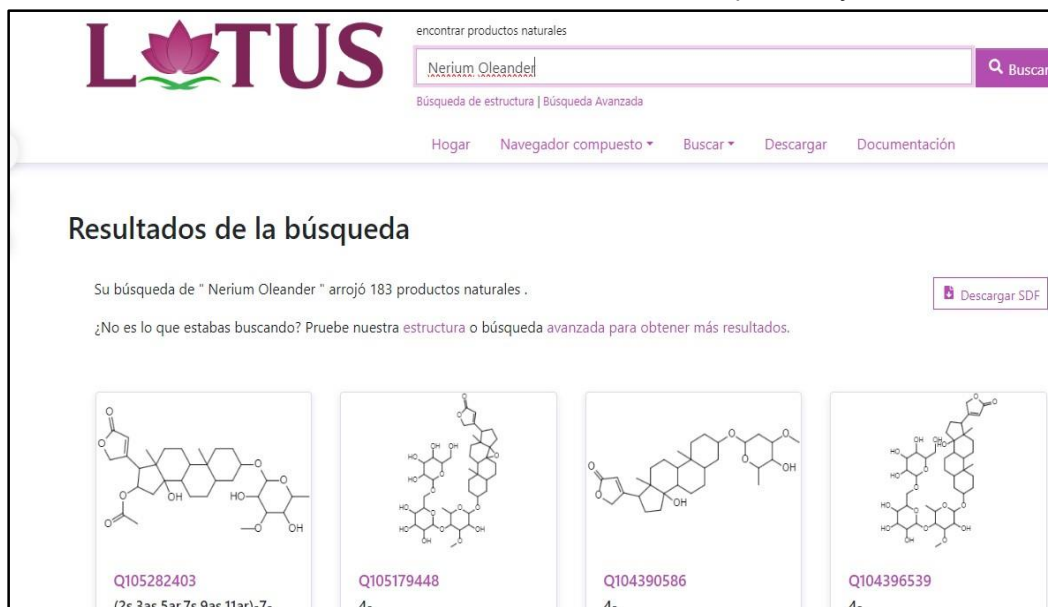
Nominal

II.4.- Procedimientos, técnicas e instrumentos para la obtención de datos.

Recopilación de fitoquímicos de *Nerium oleander* a través de la base de datos Lotus

Para la identificación de las estructuras químicas de los metabolitos presentes en la planta *Nerium oleander*, se usaron las bases de datos digitales de la Universidad Católica de Cuenca, como son Scopus, Web Of Science, Redalyc, Scielo, Proquest y E-book, también se usaron otras bases de acceso libre como es Pubmed. Además, para una búsqueda más específica se utilizó la base de datos LOTUS de la que se extrajo un total de 183 metabolitos. De ella se obtuvieron las propiedades de las moléculas, nombre, estructuras y códigos SMILES.

Bioquímica y Farmacia



encontrar productos naturales

Nerium Oleander

Búsqueda de estructura | Búsqueda Avanzada

Hogar Navegador compuesto Buscar Descargar Documentación

Resultados de la búsqueda

Su búsqueda de "Nerium Oleander" arrojó 183 productos naturales.

¿No es lo que estabas buscando? Pruebe nuestra estructura o búsqueda avanzada para obtener más resultados.

Descargar SDF

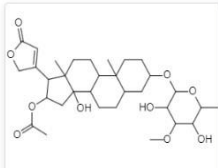
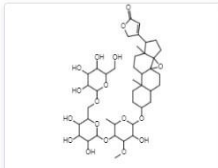
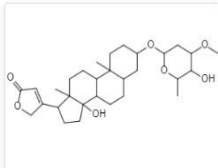
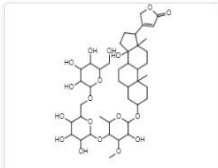
 Q105282403 (2s,3as,5ar,7s,9as,11ar)-7-	 Q105179448 4-	 Q104390586 4-	 Q104396539 4-
--	---	--	---

Figura 2. Búsqueda de metabolitos de *Nerium oleander* en LOTUS

Fuente: Autoras



encontrar productos naturales

Nombre, InChi, SMILES, fórmula, id LOTUS, Wikidata, clasificación química, ...

Búsqueda de estructura | Búsqueda Avanzada

Hogar Navegador compuesto Buscar Descargar Documentación

Representaciones

Identificación temporal de LOTUS	LTS0042292
Nombre	rutina
SONRISAS canónicas	CC1OC(OCC2OC(Oc3c(-c4ccc(O)c(O)c4)oc4cc(O)cc(O)c4c3=O)C(O)C(O)C2O)C(O)C(O)C1O
SONRISAS 2D	CC1OC(OCC2OC(Oc3c(-c4ccc(O)c(O)c4)oc4cc(O)cc(O)c4c3=O)C(O)C(O)C2O)C(O)C(O)C1O
nombre IUPAC	2-(3,4-dihidroxifenil)-5,7-dihidroxi-3-[[[3,4,5-trihidroxi-6-[[[3,4,5-trihidroxi-6-metiloxan-2-il]oxi]jmetil]oxan-2-il]oxi]-4H-cromen-4-ona
InChi	InChi=1S/C27H30O16/c1-8-17(32)20(35)22(37)26(40-8)39-7-15-18(33)21(36)23(38)27(42-15)43-25-19(34)16-13(31)5-10(28)6-14(16)41-24(25)9-2-3-11(29)12(30)4-9/h2-6,8,15,17-18,20-23,26-33,35-38H,7H2,1H3
InChiKey	IKGXIBQEMLURG-UHFFFAOYSA-N
SONRISAS PROFUNDAS	no se pudo calcular
Marco Murcko	O1c2ccccc2CC=C1c3ccccc3

Figura 3. Obtención del código SMILES de cada fitoquímico

Fuente: Autoras

Predicción de bloqueo de Herg utilizando predHerg

Posteriormente el programa que se utilizó para graficar las estructuras químicas para generar SMILES que fueron empleados, fue Marvin JS. Una vez obtenidos los códigos se introdujeron en el programa de Pred-Herg para que inicie el análisis de la molécula. A continuación, el programa indica la predicción binaria de cada molécula y si ésta es bloqueadora o no de Herg. Una vez obtenido el resultado se procedió a colocarlo en una hoja de Excel para analizar los resultados.

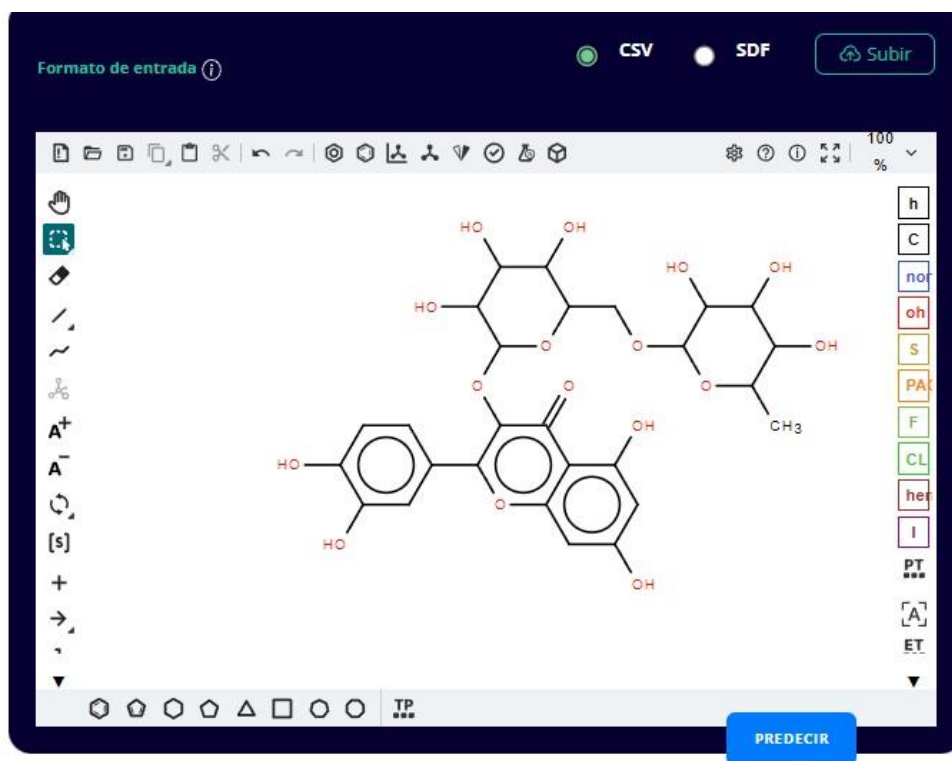


Figura 4. Representación de estructuras de fitoquímicos en Pred – hERG usando Marvin JS

Fuente: Autoras

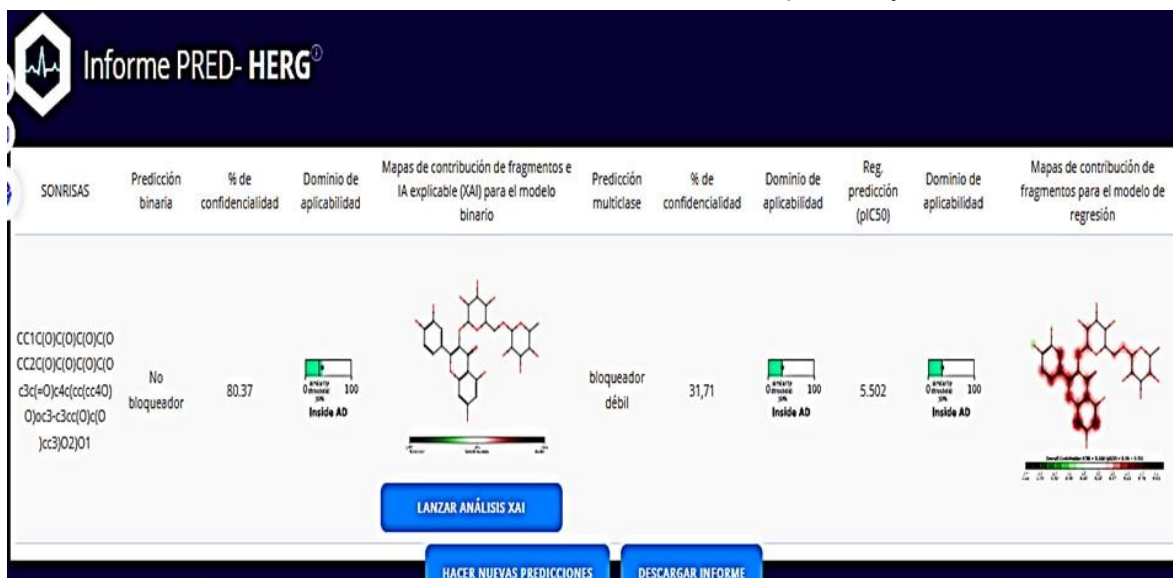


Figura 5. Predicción de cada fitoquímico usando Pred -hERG

Fuente: Autoras

Predicción de bloqueo de Herg utilizando ADMETLab2.0

De la misma forma se realizó en el programa de ADMETlab 2.0, esta aplicación sirve para predecir la probabilidad de una molécula para bloquear Herg. El código SMILES obtenido de la aplicación de LOTUS se usó para realizar la predicción de cada una de las moléculas investigadas, descargando el resultado en formato CSV.

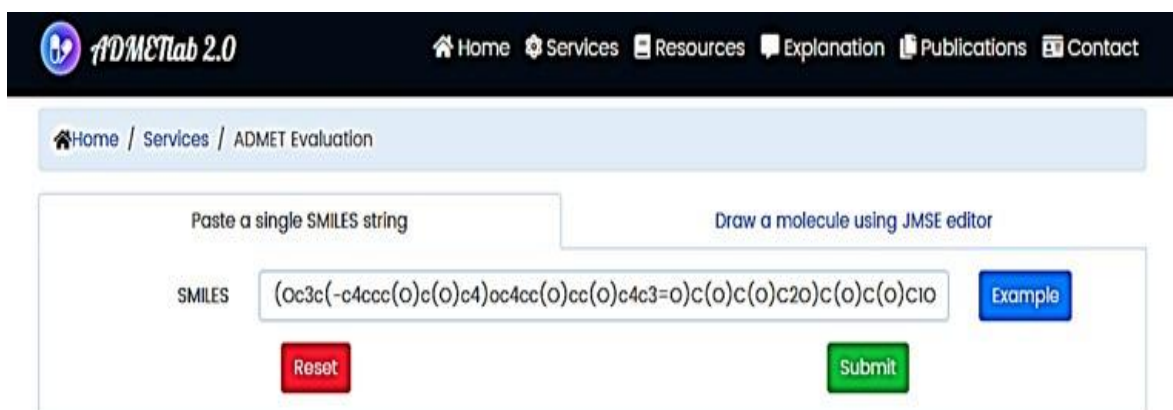


Figura 6. Introducción del código SMILES en el programa ADMETlab 2.0

Fuente: Autoras

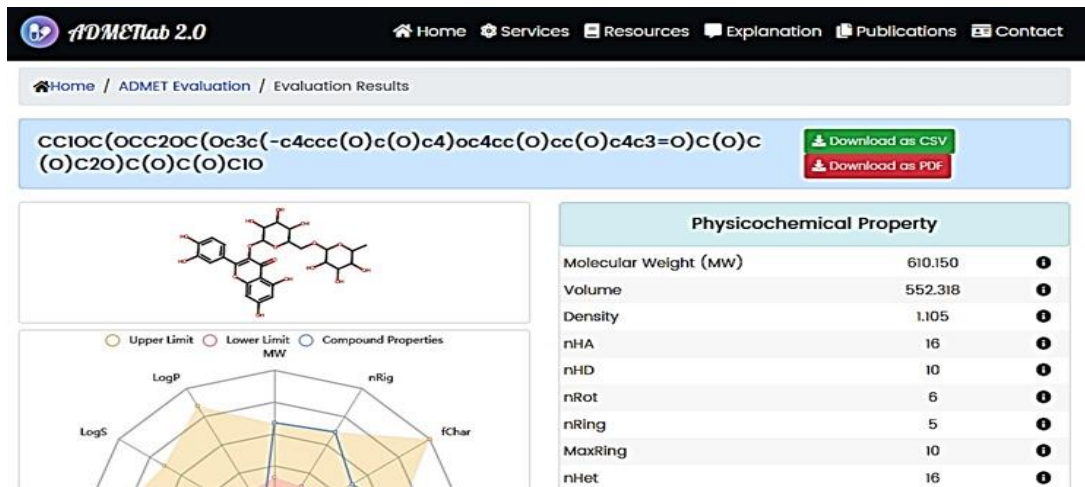


Figura 7. Predicción de ADMETlab 2.0

Fuente: Autoras

II.4.1.- Procedimientos estadísticos y análisis de datos

Todos los resultados obtenidos y descargados en formatos de CSV por los programas de Pred-Herg y ADMETlab 2.0 fueron registrados en hojas de Excel. Al abrir el documento se ordenaron de acuerdo a las respectivas probabilidades de bloque de Herg para predecir los valores de cardiotoxicidad.

II.5.- Aspectos éticos

El presente estudio por su naturaleza, no empleó ni usó ninguna muestra de origen biológico que pueda vulnerar algún aspecto bioético, además los datos y resultados fueron correctamente manejados con el fin de demostrar la veracidad de la investigación, de evitar ocultar, manipular o modificar procedimientos que puedan dar resultados o respuestas erróneas en la investigación establecida.

CAPÍTULO III

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

III.1 RESULTADOS

Evaluación de la probabilidad de inhibición de Herg mediante los programas Predherg y ADMETLab 2.0

En esta investigación se tomaron en cuenta un total de 183 estructuras químicas de los metabolitos presentes en la planta de *Nerium oleander* y se evaluó la probabilidad que tienen estas moléculas de inhibir Herg usando Predherg y ADMETlab2.0. Cabe recalcar que en la literatura no existe mucha información acerca de ciertos fitoquímicos presentes en la planta.

De las 183 estructuras químicas estudiadas, y mediante el programa Pred – hERG se tomaron en cuenta las moléculas que indican la palabra inside el cual quiere decir que se encuentra adentro de los canales hERG, dándonos como resultado un total de 16 moléculas capaces de inhibir Herg. En el análisis de cada uno de los metabolitos se pudo diferenciar cuál de ellos tiene el potencial de inhibir Herg y cual no.

En la tabla 1, se muestran los valores de la probabilidad de inhibición de los fitoquímicos evaluados en donde pudimos comprobar que existen cuatro moléculas bloqueadoras y son capaces de inhibir hERG, en cambio, también se encontró que existen 12 moléculas que son consideradas no bloqueadoras según el programa Pred-hERG.

NOMBRE	CÓDIGO SMILES	PREDICCIÓN	POTENCIA (valor de confiabilidad de Pred – Herg)	DOMINIO	RANKING	CONFIABILIDAD %
--------	---------------	------------	---	---------	---------	-----------------

Bioquímica y Farmacia

hexilo 4- [[[(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17- [(E,2R,5S)-5-etil-6metilhept-3-en-2-il]-10,13-dimetil-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17dodecahidro-1Hciclopenta[a]fenantr en-3-il]oxi]benzoato	CCCCCOC(=O)c1ccc(O[C@H]2C[C@@]3(C)C(=CC[C@@H]4[C@@H]3CC[C@@]3(C)[C@H]4CC[C@@H]3[C@H](C)/C=C/[C@@H](CC)C(C)C2)cc1	Blocker	5,699	Inside	1	68,83%
Hexilo 4-[[1-(5-etil-6-metilhept-3-en-2-il)-9a,11a-dimetil-1h,2h,3h,3ah,3bh,4h,6h,7h,8h,9h,9bh,10h,11hciclopenta[a]fenantr en-7-il]oxi]benzoato	CCCCCOC(=O)c1ccc(OC2CCC3(C)C(=CCC4C3CCC3(C)C(C)C)C=C(C)C(C)C)CCC43)C2)cc1	Blocker	5,699	Inside	2	68,83%
Rutina	C[C@@H]1O[C@@H](OC[C@H]2O[C@@H](Oc3c(-c4ccc(O)c(O)c4)oc4cc(O)cc(O)c4c3=O)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]2O)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]1O	Non-blocker	5,502	Inside	3	80,37%
Rutina Vitamina P	CC1OC(OCC2OC(Oc3c(-c4ccc(O)c(O)c4)oc4cc(O)cc(O)c4c3=O)C(O)C(O)C2O)C(O)C(O)C1O	Non-blocker	5,502	Inside	4	80,37%
(3s,4ar,6ar,6bs,8ar,11r,12s,12ar,14ar,14br)- 4,4,6a,6b,11,12,14b -heptametil-1,2,3,4a,5,6,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a-hexadecahidropicen-3-ol	C[C@H]1[C@H](C)CC[C@@H]2CC[C@@]3(C)C(=CC[C@@H]4[C@@]5(C)CC[C@H](O)C(C)[C@H]5CC[C@@]43C)[C@@H]2	Blocker	5,344	Inside	5	61,24%
(3s,4ar,6ar,6bs,8ar,11r,12s,12as,14ar,14br)- 4,4,6a,6b,11,12,14b -heptametil-1,2,3,4a,5,6,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a-hexadecahidropicen-3-ol	C[C@@H]1[C@H]2C3=CC[C@@H]4[C@@]5(C)CC[C@H](O)C(C)[C@@H]5CC[C@@]4(C)[C@]3(C)CC[C@H]2CC[C@H]1C	Blocker	5,344	Inside	6	61,24%

Bioquímica y Farmacia

(1r,3s,3ar,5ar,5br,7ar,9r,11br,13ar,13br)-3,9-dihidroxi-3a(hidroxiometil)5a,5b,8,8-tetrametil-1-(prop-1-en-2-il)-	<chem>C=C(C)[C@@H]1C[C@H](O)[C@]2(CO)CC[C@]3(C)[C@H](CC[C@@H]4C5=CC(=O)[C@H](O)C(C)(C)[C@@H]5CC[C@]43C)[C@@H]12</chem>	Non-blocker	5,236	Inside	7	97,53%
---	--	-------------	-------	--------	---	--------

1h,2h,3h,4h,5h,6h,7h,7ah,9h,11bh,12h,13h,13ah,13bh						
3,9-dihidroxi-3a(hidroxiometil)5a,5b,8,8-tetrametil-1-(prop-1-en-2-il)1h,2h,3h,4h,5h,6h,7h,7ah,9h,11bh,12h,13h,13ah,13bh	<chem>C=C(C)C1CC(O)C2(CO)CCC3(C)(CCC4C5=CC(=O)C(O)C(C)(C)C5CC43C)C12</chem>	Non-blocker	5,236	Inside	8	97,53%
(1S,2R,4aS,6aR,6aR,6bR,8aR,10S,12aR,14bS)-10-hidroxi6a-(hidroxiometil)1,2,6b,9,9,12ahexametil-2,3, Ácido 4,5,6,6a,7,8,8a,10,11,12,13,14btetradecahidro-1Hpicen-4a-carboxílico	<chem>C[C@@H]1[C@H]2C3=CC[C@@H]4[C@@]5(C)CC[C@H](O)C(C)(C)[C@@H]5CC[C@@]4(C)[C@]3(CO)C[C@@]2(C(=O)O)CC[C@H]1C</chem>	Non-blocker	5,192	Inside	9	94,58%
10-hidroxi-6a-(hidroxiometil)1,2,6b,9,9,12ahexametil-2,3,4,5,6,6a,7,8,8a, 10,11,12,13, Ácido 14b-tetradecahidro1H-piceno-4acarboxílico	<chem>CC1CCC2(C(=O)O)CCC3(CO)C(=CC4C5(C)CCC(O)C(C)(C)C5CCC43C)C2C1C</chem>	Non-blocker	5,192	Inside	10	94,58%
21-hidroxipregna4,6-dieno-3,12,20triona	<chem>C[C@]12C(=O)C[C@H]3[C@@H](C=CC4=CC(=O)CC[C@@]43C)[C@@H]1CC[C@@H]2C(=O)CO</chem>	Non-blocker	5,183	Inside	11	96,25%
Ácido kanérico	<chem>C[C@H]1[C@H](C)CC[C@]2(C(=O)O)CC[C@]3(C)C(=CC[C@@H]4[C@]5(C)C(CC[C@]43C)C(C)(C)[C@@H](O)C[C@H]5O)[C@@H]12</chem>	Non-blocker	5,097	Inside	12	97,51%

Bioquímica y Farmacia

3a-hidroxi-9a,11adimetil-1-(2- {3,4,5trihidroxi-6- (hidroximetil)oxan- 2-il]oxi)acetil)- 1h,2h,3h,3bh,4h,5h, 8h,9h,9bh,10h,11hciclopenta[a]fenantr en-7-ona	<chem>CC12CCC(=O)C=C1CCC1C2CCC2 (C)C(C(=O)COC3OC(CO)C(O)C(O) C3O)CCC12O</chem>	Non- blocker	5,095	Inside	13	71,11%
14beta-hidroxi-21- (beta-D- glucopiranosiloxi)pr egn-4-eno- 3,20diona	<chem>C[C@]12CCC(=O)C=C1CC[C@@H] 1[C@@H]2CC[C@]2(C)[C@@H](C (=O)CO[C@@H]3O[C@H](CO)[C@ @H](O)[C@H](O)[C@H]3O)CC[C@] 12°</chem>	Non- blocker	5,095	Inside	14	71,11%
Oleandrigenin	<chem>CC(=O)O[C@H]1C[C@]2(O)[C@@ H]3CC[C@@H]4C[C@@H](O)CC[C</chem>	Non- blocker	5,033	Inside	15	99,00%
	<chem>@]4(C)[C@H]3CC[C@]2(C)[C@H]1 C1=CC(=O)OC1</chem>					
[3,14-dihidroxi10,13-dimetil-17-(5oxo- 2H-furan-3-il)1,2,3,4,5,6,7,8,9,11, 12 Acetato de ,15,16,17tetradehidrociclo penta[a]fenantren-16il]	<chem>CC(=O)OC1CC2(O)C3CCC4CC(O) CCC4(C)C3CC2(C)C1C1=CC(=O) OC1</chem>	Non- blocker	5,033	Inside	16	99%

Tabla 1. Ranking de potencial de bloquear Herg según Pred-hERG.

Fuente: Autoras

En la **tabla 2.** Se muestran los valores de la probabilidad de inhibición de Herg en los 16 fitoquímicos evaluados según el programa ADMETlab 2.0.

NOMBRE	CÓDIGO SMILES	ADMETLAB (%)	RANKING ADMETLAB	RANK BY RANK
hexilo 4- [[[(3S,8S,9S,10R,13R, 14S,17R)-17- [(E,2R,5S)-5-etil-6metilhept-3-en-2-ilo]- 10,13-dimetil2,3,4,7,8,9,11,12,14, 15,16,17dodecahidro- 1Hciclopenta[a]fenantr en-3- il]oxi]benzoato	<chem>CCCCCOC(=O)C1CCC(O[C@H]2CC[C@ @]3(C)C(=CC[C@@H]4[C@@H]3CC[C@ @]3(C)[C@H]4CC[C@@H]3[C@H](C)/C= C/[C@@H](CC)C(C)C)C2)CC1</chem>	75,9%	1	1

Bioquímica y Farmacia

(1r,3s,3ar,5ar,5br,7ar,9r,11br,13ar,13br)-3,9-dihidroxi-3a-(hidroximetil)5a,5b,8,8-tetrametil1-(prop-1-en-2-il)-1h,2h,3h,4h,5h,6h,7h,7ah,9h,11bh,12h,13h,13ah,13bh)ciclopenta[a]crisen10-ona	<chem>C=C(C)[C@@H]1C[C@H](O)[C@]2(CO)C[C@]3(C)[C@H](CC[C@@H]4C5=CC(=O)[C@H](O)C(C)[C@@H]5CC[C@]43C)[C@@H]12</chem>	25,5%	2	4,5
Rutina	<chem>C[C@@H]1O[C@@H](OC[C@H]2O[C@@H](Oc3c(c4ccc(O)c(O)c4)oc4cc(O)cc(O)c4c3=O)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]1O</chem>	22,7%	3	3
hexil 4-[[17-(5-etil-6metilhept-3-en-2-il)10,13-dimetil-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17dodecahidro-1H-	<chem>CCCCCOC(=O)c1ccc(OC2CCC3(C)C(=CCC4C3CCC3(C)C(C(C)C=CC(CC)C(C)C)CCC43)C2)cc1</chem>	11%	4	3

ciclopenta[a]fenantr en-3-il]oxi]benzoato				
14-hidroxi-10,13dimetil-17-[2-[3,4,5trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan2-il]oxiacetil]-2,6,7,8,9,11,12,15,16,17decahidro-1Hciclopenta[a]fenantr en-3-ona	<chem>CC12CCC(=O)C=C1CCC1C2CCC2(C)C(C(=O)COC3OC(CO)C(O)C3O)CCC12O</chem>	8,1%	5	9
(3s,4ar,6ar,6bs,8ar,11r,12s,12ar,14ar,14br)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil1,2,3,4a,5,6,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a-hexadecahidropicen-3-ol	<chem>C[C@H]1[C@H](C)CC[C@@H]2CC[C@]3(C)C(=CC[C@@H]4[C@@]5(C)CC[C@H](O)C(C)(C)[C@@H]5CC[C@]43C)[C@@H]12</chem>	7,5%	6	5,5
Oleandrigenina	<chem>CC(=O)O[C@H]1C[C@]2(O)[C@@H]3CC[C@@H]4[C@@H](O)CC[C@]4(C)[C@H]3CC[C@]2(C)[C@H]1C1=CC(=O)OC1</chem>	7,3%	7	11

Bioquímica y Farmacia

(3s,4ar,6ar,6bs,8ar,11r,12s,12as,14ar,14br)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil1,2,3,4a,5,6,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a-hexadecahidropicen-3-ol	<chem>C[C@@H]1[C@H]2C3=CC[C@@H]4[C@@]5(C)CC[C@H](O)C(C)(C)[C@@H]5CC[C@@]4(C)[C@]3(C)CC[C@H]2CC[C@H]1C</chem>	7,2%	8	7
14beta-hidroxi-21-(beta-D-glucopiranosiloxi)pregna-4-eno-3,20diona	<chem>C[C@]12CCC(=O)C=C1CC[C@@H]1[C@@H]2CC[C@]2(C)[C@@H](C(=O)CO[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)CC[C@]12O</chem>	6,9%	9	11,5
21-hidroxipregna4,6-dieno-3,12,20triona	<chem>C[C@]12C(=O)C[C@H]3[C@@H](C=CC4=CC(=O)CC[C@@]43C)[C@@H]1CC[C@@H]2C(=O)CO</chem>	5,2%	10	10,5
[3,14-dihidroxi10,13-dimetil-17-(5oxo-2H-furan-3-il)1,2,3,4,5,6,7,8,9,11,12 Acetato de ,15,16,17tetradecahidrociclopenta[a]fenantren-16-il]	<chem>CC(=O)OC1CC2(O)C3CCC4CC(O)CCC4(C)C3CCC2(C)C1C1=CC(=O)OC1</chem>	3,6%	11	13,5
3,9-dihidroxi-3a(hidroximetil)5a,5b,8,8-tetrametil-1-(prop-1-en-2-il)-	<chem>C=C(C)C1CC(O)C2(CO)CCC3(C)C(CCC4C5=CC(=O)C(O)C(C)(C)C5CCC43C)C12</chem>	3,4%	12	10
1h,2h,3h,4h,5h,6h,7 h,7ah,9h,11bh,12h,13h,13ah,13bh ciclopenta[a]crisen-10-ona				
Ácido kanérico	<chem>C[C@H]1[C@H](C)CC[C@]2(C(=O)O)CC[C@]3(C)C(=CC[C@@H]4[C@]5(C)C(CC[C@]43C)C(C)(C)[C@@H](O)C[C@H]5O)[C@@H]12</chem>	2,6%	13	12,5
Rutina Vitamina P	<chem>CC1OC(OCC2OC(Oc3c(-c4ccc(O)c(O)c4)oc4cc(O)cc(O)c4c3=O)C(O)C(O)C2O)C(O)C(O)C1O</chem>	1,7%	14	9

Bioquímica y Farmacia

(1S,2R,4aS,6aR,6aR,6bR,8aR,10S,12aR,14bS)-10-hidroxi6a-(hidroximetil)1,2,6b,9,9,12ahexametil-2,3,Ácido 4,5,6,6a,7,8,8a,10,11,12,13,14btetradecahidro-1Hpiceno-4a-carboxílico	<chem>C[C@@H]1[C@H]2C3=CC[C@@H]4[C@@]5(C)CC[C@H](O)C(C)(C)[C@@H]5CC[C@@]4(C)[C@]3(CO)CC[C@@]2(C(=O)O)CC[C@H]1C</chem>	0,7%	15	12
10-hidroxi-6a-(hidroximetil)1,2,6b,9,9,12ahexametil-2,3,4,5,6,6a,7,8,8a,10,11,12,13,Ácido 14b-tetradecahidro1H-piceno-4acarboxílico	<chem>CC1CCC2(C(=O)O)CCC3(CO)C(=CCC4C5(C)CCC(O)C(C)(C)C5CCC43C)C2C1C</chem>	0,1%	16	13

Tabla 2. Ranking de potencial de bloquear Herg según ADMETlab2.0.

Fuente: Autoras

El análisis indica que las 10 moléculas presentan capacidad de inhibir Herg con un rango de 75,9% hasta 5,2%, mientras que las 6 últimas moléculas presentan porcentajes de 3,6% hasta 0,1%.

De las 10 moléculas con mayor probabilidad se pudo identificar que el fitoquímico **A)** hexilo 4-[[[(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-[(E,2R,5S)-5-etil-6-metilhept-3-en-2ilo]-10,13-dimetil-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il]oxi]benzoato, presenta un gran el potencial cardiotoxico más alto con un valor del 75,9%, seguido de la molécula **B)**

(1r,3s,3ar,5ar,5br,7ar,9r,11br,13ar,13br)-3,9-dihidroxi-3a-(hidroximetil)-5a,5b,8,8tetrametil-1-(prop-1-en-2-il)-

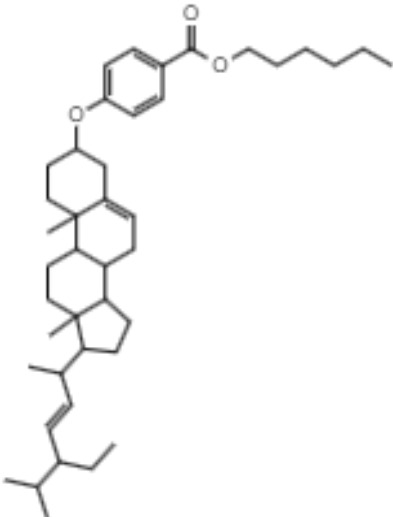
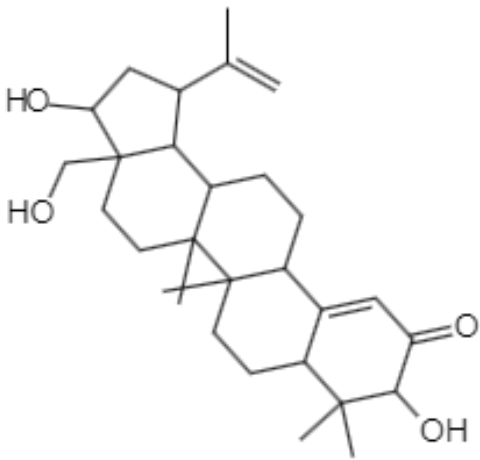
1h,2h,3h,4h,5h,6h,7h,7ah,9h,11bh,12h,13h,13ah,13bh-ciclopenta[a]crisen-10-ona con un 25,5% y en tercer lugar a la molécula **C)** Rutina con un 22,7%.

Bioquímica y Farmacia

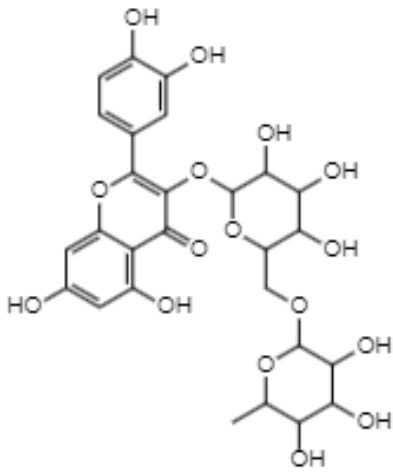
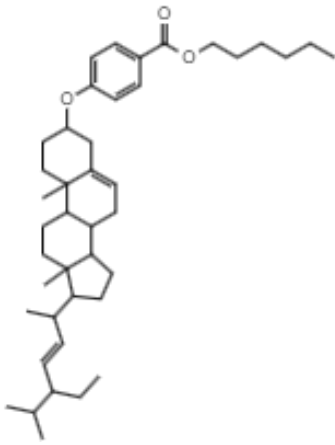
En las otras 7 estructuras se encuentran la **D)** hexil 4-[[17-(5-etil-6-metilhept-3-en-2-il)-10,13-dimetil-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahidro-1Hciclopenta[a]fenantren-3-il]oxi]benzoato con un 11% de efecto cardiotoxico, también están las moléculas **E)** 14-hidroxi-10,13-dimetil-17-[2-[3,4,5-trihidroxi-6(hidroxiometil)oxan-2-il]oxiacetil]-2,6,7,8,9,11,12,15,16,17-decahidro-1Hciclopenta[a]fenantren-3-ona con un 8,1%; **F)** (3s,4ar,6ar,6bs,8ar,11r,12s,12ar,14ar,14br)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-1,2,3,4a,5,6,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a-hexadecahidropicen-3-ol con un 7,5%; **G)** Oleandrogenina con un 7,3%; **H)** (3s,4ar,6ar,6bs,8ar,11r,12s,12as,14ar,14br)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-1,2,3,4a,5,6,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a-hexadecahidropicen-3-ol con un valor de 7,2%. Además, la **I)** 14beta-hidroxi-21(beta-D-glucopiranosiloxi) pregn-4-eno-3,20-diona con una potencia del 6,9% y **J)** 21-hidroxipregna-4,6-dieno-3,12,20-triona con 5,2%.

En la figura 8, podemos observar las estructuras de las 10 moléculas acompañadas de los valores correspondientes a su potencial cardiotoxico.

Bioquímica y Farmacia

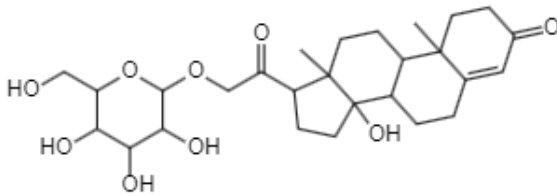
<p>1.</p>  <p>hexilo 4-[[[(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-[(E,2R,5S)-5-etil-6-metilhept-3-en-2ilo]-10,13-dimetil-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il]oxi]benzoato</p> <p>75,9%</p>	<p>2.</p>  <p>(1r,3s,3ar,5ar,5br,7ar,9r,11br,13ar,13br)-3,9-dihidroxi-3a-(hidroximetil)-5a,5b,8,8tetrametil-1-(prop-1-en-2-il)-1h,2h,3h,4h,5h,6h,7h,7ah,9h,11bh,12h,13h,13ah,13bh-ciclopenta[a]crisen-10ona</p> <p>25,5%</p>
---	--

Bioquímica y Farmacia

<p>3.</p>  <p>Rutina</p> <p>22,7%</p>	<p>4.</p>  <p>hexil 4-[[17-(5-etil-6-metilhept-3-en-2-il)10,13-dimetil-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahidro-1Hciclopenta[a]fenantren-3-il]oxi]benzoato</p> <p>11%</p>
--	--

Bioquímica y Farmacia

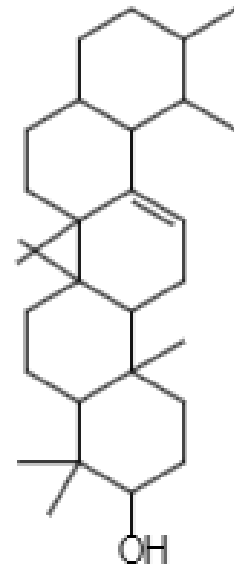
5.



14-hidroxi-10,13-dimetil-17-[2-[3,4,5trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il]oxiacetil]-2,6,7,8,9,11,12,15,16,17decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3ona

8,1%

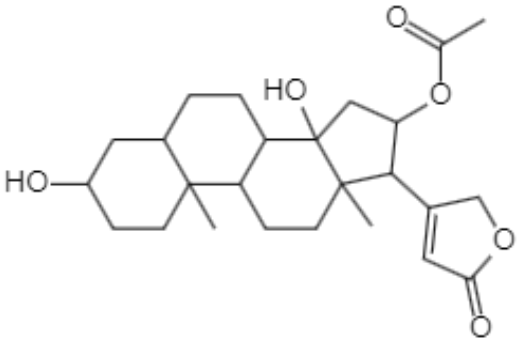
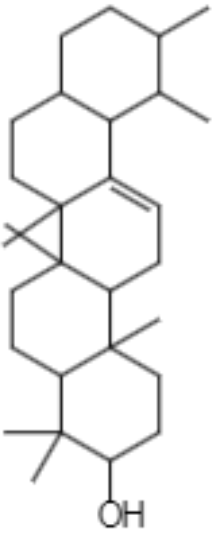
6.



(3s,4ar,6ar,6bs,8ar,11r,12s,12ar,14ar,14 br)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-1,2,3,4a,5,6,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14ahexadecahidropicen-3-ol

7,5%

Bioquímica y Farmacia

<p>7.</p>  <p>Oleandrogenina 7,3%</p>	<p>8.</p>  <p>(3s,4ar,6ar,6bs,8ar,11r,12s,12as,14ar,14</p>
	<p>br)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil- 1,2,3,4a,5,6, 7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14ahexadecahidropicen- 3-ol</p> <p>7,2%</p>

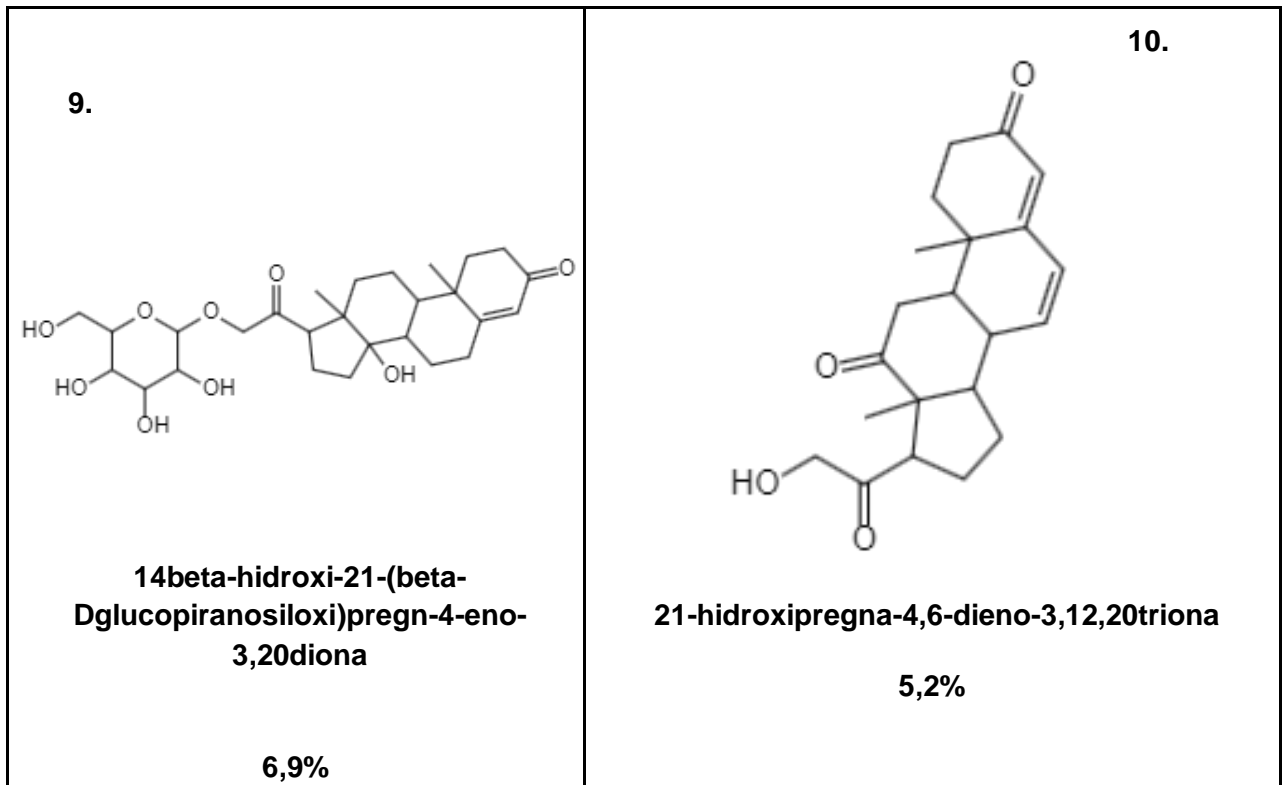


Figura 8. Estructura química de los fitoquímicos con mayor probabilidad de bloquear Herg

Fuente: Autoras

Por otro lado, podemos observar en la figura 9, los fitoquímicos que presentaron un bajo potencial cardiotoxico, en donde encontramos: **A)** 3,14-dihidroxi-10,13-dimetil17-(5-oxo-2H-furan-3-il)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,11,12 Acetato de ,15,16,17tetradecahidrociclopenta[a]fenantren-16-il] con un valor de 3,6%; **B)** 3,9-dihidroxi3a-(hidroximetil)-5a,5b,8,8-tetrametil-1-(prop-1-en-2-il)-1h,2h,3h,4h,5h,6h,7h, 7ah,9h,11bh,12h,13h,13ah,13bh-ciclopenta[a]crisen-10-ona presentó un resultado de 3,4%, además, **C)** Ácido kanérico nos dió un resultado de

Bioquímica y Farmacia

2,6%, también encontramos moléculas como **D)** Rutina Vitamina P que tiene un potencial cardiotoxico de 1,7%, mientras que **E)**

(1S,2R,4aS,6aR,6aR,6bR,8aR,10S,12aR,14bS)-10-hidroxi-6a-

(hidroximetil)1,2,6b,9,9,12a-hexametil-2,3,Ácido4,5,6,6a,7,8,8a,10,11,12,13,14b-

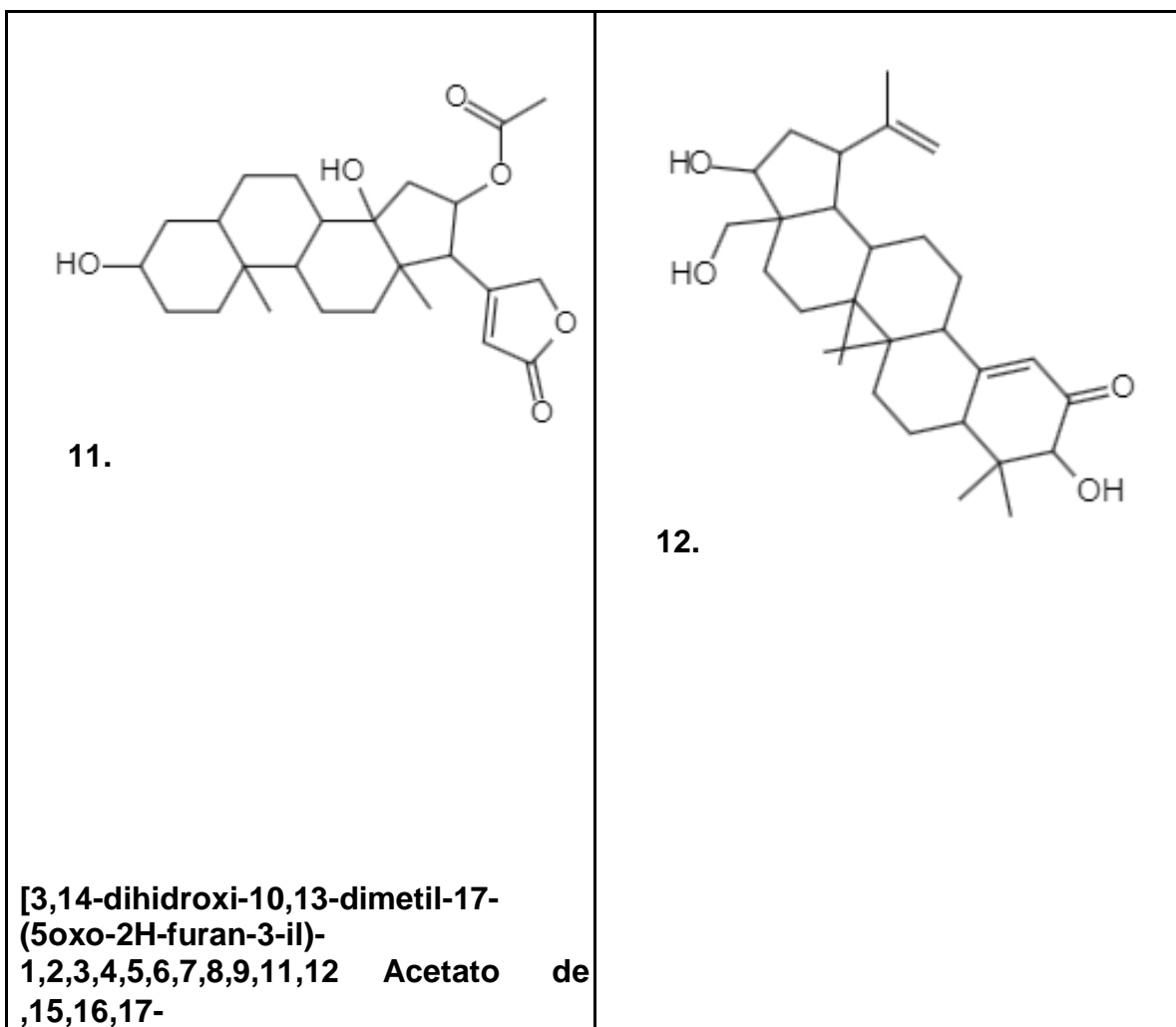
tetradecahidro1H-picen-4a-carboxílico tiene un valor de 0,7% y finalmente tenemos

a **F)** 10hidroxi-6a-(hidroximetil)-1,2,6b,9,9,12a-hexametil-

2,3,4,5,6,6a,7,8,8a,10,11,12,13, Ácido 14b-tetradecahidro-1H-piceno-4a-

carboxílico con un valor de 0,1% en donde pudimos identificar al fitoquímico con el

potencial cardiotoxico más bajo.

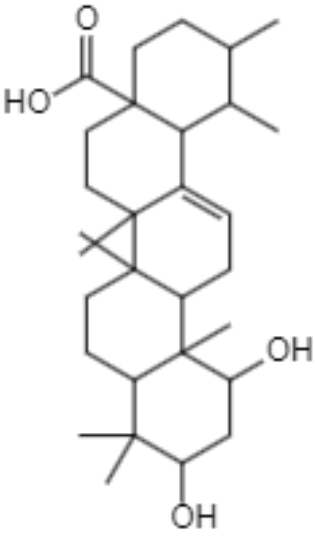
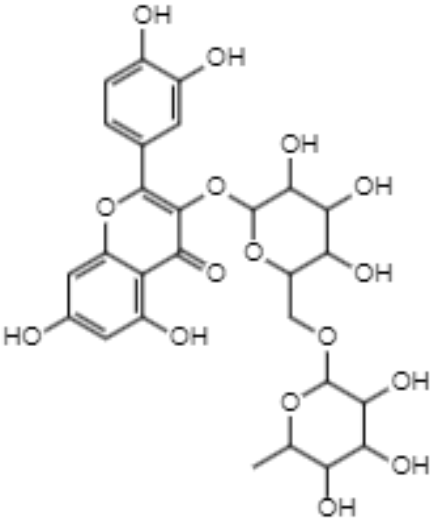
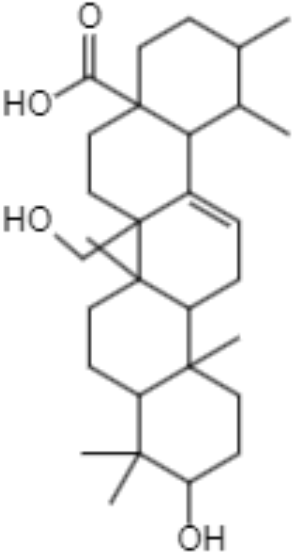


Bioquímica y Farmacia

<p>tetradecahidrociclopenta[a]fenantre</p>	<p>3,9-dihidroxi-3a-(hidroximetil)5a,5b,8,8-tetrametil-1-(prop-1-en-2-</p>
---	---

<p>n-16-il] 3,6%.</p>	<p>il)-1h,2h,3h,4h,5h,6h,7h,7ah,9h,11bh,12h,13h,13ah,13bhciclopenta[a] 10-ona</p> <p>3,4%</p>
------------------------------	--

Bioquímica y Farmacia

<p style="text-align: right;">13.</p>  <p>Ácido kanérico 2,6%</p>	<p style="text-align: right;">14.</p>  <p>Rutina Vitamina P 1,7%</p>
<p>15.</p>	<p style="text-align: right;">16.</p> 

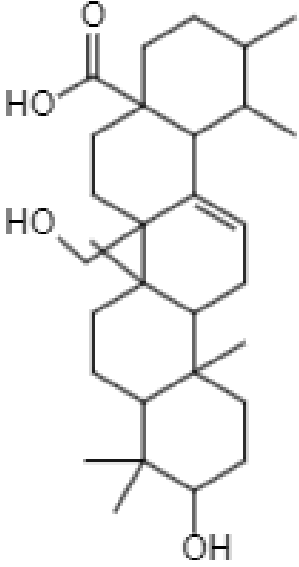
 <p>15(1S,2R,4aS,6aR,6aR,6bR,8aR,10S,12aR,14bS)-10-hidroxi-6a-(hidroximetil)-1,2,6b,9,9,12a-hexametil-2,3,4,5,6,6a,7,8,8a,10,11,12,13,14btetradecahidro-1H-picen-4acarboxílico Ácido</p> <p>0,7%</p>	<p>10-hidroxi-6a-(hidroximetil)1,2,6b,9,9,12a-hexametil-2,3,4,5,6,6a,7,8,8a,10,11,12,13, Ácido 14b-tetradecahidro-1H-piceno-4acarboxílico</p> <p>0,1%</p>
--	---

Figura 9. Fitoquímicos con potencial cardiotoxico bajo

Fuente: Autoras

Mediante el programa Pred – Herg encontramos cuatro estructuras capaces de bloquear Herg y con el programa ADMETlab 2.0 pudimos conocer el valor de potencial cardiotoxico de estas moléculas las cuales fueron las siguientes: **A)** hexilo 4-[[[(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-[(E,2R,5S)-5-etil-6-metilhept-3-en-2-ilo]-10,13-dimetil-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahidro-1Hciclopenta[a]fenantren-3-il]oxi]benzoato con un potencial cardiotoxico de 75,9%; **B)** también hexil 4-[[17-(5-etil-6-metilhept-3-en-2-il)-10,13-dimetil-

Bioquímica y Farmacia

2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3il]oxi]benzoato con un valor de 11%; además, **C)** (3s,4ar,6ar,6bs,8ar,11r,12s,12ar,14ar,14br)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil1,2,3,4a,5,6, 7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a-hexadecahidropicen-3-ol con 7,5% de cardiotoxicidad y finalmente **D)** (3s,4ar,6ar,6bs,8ar,11r,12s,12as,14ar,14br)4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-1,2,3,4a,5,6, 7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14ahexadecahidropicen-3-ol con una potencia de 7,2%. cómo podemos observar en la tabla 3.

NOMBRE	PREDICCIÓN Pred-HERG	POTENCIA A (valor de confiabilidad de Pred – Herg)	CONFIABILIDAD %	ADMETLAB
hexilo 4- [[[(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17- [(E,2R,5S)-5etil-6-metilhept-3-en-2-ilo]-10,13-dimetil- 2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahidro- 1Hciclopenta[a]fenantren-3il]oxi]benzoato	Bloqueador	5,699	68,83%	75,9%
hexil 4-[[[17-(5-etil-6metilhept-3-en-2-il)- 10,13dimetil- 2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahidro- 1Hciclopenta[a]fenantren-3il]oxi]benzoato	Bloqueador	5,699	68,83%	11%

Bioquímica y Farmacia

(3s,4ar,6ar,6bs,8ar,11r,12s,12ar,14ar,14br)4,4,6a,6b,11,12,14bheptametil-1,2,3,4a,5,6,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a-hexadecahidropicen-3-ol	Bloqueador	5,344	61,24%	7,5%
3s,4ar,6ar,6bs,8ar,11r,12s,12as,14ar,14br)4,4,6a,6b,11,12,14bheptametil-1,2,3,4a,5,6,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a-hexadecahidropicen-3-ol	Bloqueador	5,344	61,24%	7,2%

Tabla 3. Fitoquímicos bloqueadores de hERG

Fuente: Autoras

III.2 DISCUSIÓN

Nerium oleander es un arbusto perteneciente a la familia *Apocynaceae* y proviene de Asia y del Mediterráneo, sin embargo, ha sido introducida en áreas como Estados Unidos, Australia, China y países del Medio Oriente, además, se le encuentra en Chile, Brasil, Ecuador y Argentina (12). Existe escasa información científica acerca de todos los fitoquímicos presentes en *Nerium oleander*, sin embargo, existen investigaciones en donde se habla de los principales fitoquímicos más peligrosos por producir un efecto cardiotoxico, entre estos encontramos a la oleandrina, nerósido y por último oleandrosido (2).

Diferentes investigaciones científicas reportan que el metabolito con gran potencial cardiotoxico es la oleandrina. Sin embargo, en el artículo de Dias, C; Rodrigues, C. et. al. indican que la oleandrina ha sido estudiada por producir efectos antitumorales

Bioquímica y Farmacia

en diferentes tipos de cánceres, en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, la arritmia y además es utilizada por producir efectos antiinflamatorios y analgésicos (39).

La oleandrina va a ser efectiva siempre y cuando esta se administre en dosis bajas, caso contrario podría provocar cardiotoxicidad o incluso la muerte (3). En nuestra investigación la oleandrina quedó en la posición número veintidós con un potencial cardiotoxico de 67,20% mediante el programa ADMETLab 2.0, sin embargo, tuvo un dominio de outside el cual indica que se encuentra fuera de los canales hERG, por lo tanto, es incapaz de inhibir Herg.

Al igual que, en un estudio de Aslani y colaboradores, en 2007, describen que efectos produce el consumo de hojas maduras de *Nerium oleander* en los animales, en donde estos presentaron dolor abdominal, rechinar de dientes, patear el suelo, mirar el costado, acostarse y levantarse con frecuencia y postura encorvada. Además, hubo la presencia de bradicardia, salivación con espuma, falta de coordinación, convulsiones y muerte en la etapa final, en donde encontraron oleandrina y neriina siendo estos los fitoquímicos responsables (6).

De igual manera, existen otros estudios que indican los efectos tóxicos sobre los parámetros hematológicos y cambios histopatológicos de los pulmones y el corazón en conejos. Como resultado observaron inducción de cambios patomorfológicos como degeneración granular leve de miocitos, fragmentación en el músculo cardíaco y pérdida de estrías en el corazón. Finalmente indicaron que los glucósidos como neriina, digitoxigenina y olinerina causan degeneración en los niveles de miocitos cardíacos (7).

Así mismo, en un artículo de Di polo, L. et. al. en Argentina, describieron el caso de una intoxicación en llamas, en donde en la necropsia se observó lesiones

Bioquímica y Farmacia

compatibles con falla cardíaca, lesiones histopatológicas en el corazón y encontraron glucósidos cardíacos aislados que fueron oleandrina y neriina (8).

Además, en el año de 1985, los autores Haynes, Bessen, Ha y Wigthman, describen el caso de una mujer de 30 años que sufre una intoxicación y presenta síntomas como debilidad inducida, náuseas y entumecimiento de la lengua, seguido de vómitos, frecuencia cardíaca y respiratoria débiles, lo que provocó la muerte de la paciente. El centro forense indicó que se encontraron glucósidos como oleandrina, oleandrósido, neriosido y digitoxigenina (9).

Otros estudios, como el de Botelho. et. al. realizaron una cardiotoxicidad comparativa de dosis bajas de digoxina, ouabaína y oleandrina. Evaluando los efectos comparativos de glucósidos cardíacos en la fisiología del corazón de 28 ratas con dosis de 50 µg/kg de digoxina, ouabaína y oleandrina cada grupo. Sin embargo, La oleandrina aumentó los niveles de LDH y promovió la necrosis focal moderada de los cardiomiocitos. Además, la microscopía de barrido también confirmó el mayor efecto de la oleandrina, con rotura y acortamiento de las fibras cardíacas. La expresión de troponina I y la isoforma alfa-1 no se alteraron, sin embargo, los niveles proteicos de BNP y alfa-2 fueron mayores en los grupos que recibieron oleandrina y ouabaína (11,12).

Los resultados encontrados en la presente investigación mediante los programas Pred – hERG y ADMETlab 2.0, nos indican que de los 183 fitoquímicos totales, solo 16 moléculas producen un efecto cardiotóxico, teniendo en cuenta que solo 4 de ellas son capaces de inhibir Herg. De las 16 moléculas los valores de potencialidad cardiotóxica fueron desde 75,9% siendo considerado el más alto y el más bajo 0,1%. Además, en la comparación de las fuentes bibliográficas investigadas y los resultados de potencias cardiotóxicas obtenidas por los programas Pred - hERG y ADMETlab2.0 se dio a conocer que la oleandrina no fue considerada como un fitoquímico cardiotóxico.

Bioquímica y Farmacia

Entre los cuatro fitoquímicos principales en bloquear Herg y por poseer un potencial cardiotóxico alto, no se pudo obtener información bibliográfica precisa con respecto a las moléculas **A)** 4-[[[(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-[(E,2R,5S)-5-etil-6metilhept-3-en-2-ilo]-10,13-dimetil-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahidro-1Hciclopenta[a]fenantren-3-il]oxi]; también **B)** hexil4-[[17-(5-etil-6-metilhept-3-en-2-il)-10,13-dimetil-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il]oxi]benzoato; además, **C)** (3s,4ar,6ar,6bs,8ar,11r,12s,12ar,14ar,14br)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil1,2,3,4a,5,6,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a-hexadecahidropicen-3-ol y finalmente **D)** (3s,4ar,6ar,6bs,8ar,11r,12s,12as,14ar,14br)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil1,2,3,4a,5,6,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a-hexadecahidropicen-3-ol. Por lo tanto, este podría ser un indicio de nuevas moléculas que merecen ser tomadas en consideración para verificar su presencia en otras plantas.

Por otro lado, en el caso de la rutina, es un flavonol con propiedades antioxidantes que se puede encontrar en diversas plantas y ha sido utilizado para la fragilidad capilar, además, puede encontrarse en *Ficus virens* y *Visnea mocanera* (38).

El hecho de que sea un posible bloqueador según estos análisis es por lo tanto un resultado que en primera instancia debería tomarse con precaución dado que no existen reportes de su toxicidad cardiaca. Además, es necesario recordar que estas herramientas QSAR ofrecen predicciones y serán necesarios otros análisis de tipo experimental para evaluar mejor este potencial.

La oleandrigenina, es un éster esteroide capaz de inhibir la ATPasa transportadora de sodio potasio y se relacionada con la gitoxigenina con respecto a su funcionalidad. Sin embargo, existe escasa información acerca de esta molécula en las investigaciones científicas (38).

Bioquímica y Farmacia

La Rutina vitamina P se encuentra en plantas como *Strychnos tricalysioides* y *Hypericum elodeoides* (37). De tal forma, no se encontró información referente de algunos de los fitoquímicos con potenciales cardiotoxicos bajos.

Es importante mencionar, que no existen estudios previos e incluso información de los fitoquímicos considerados en esta investigación como bloqueadores de Herg.

CAPÍTULO IV

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

IV.1.- CONCLUSIONES

- Mediante el análisis realizado por métodos QSAR se pudo evaluar el potencial cardiotoxico de los fitoquímicos presentes en la planta *Nerium oleander*. Se recopilaron todas las estructuras químicas disponibles de los fitoquímicos presentes en la planta por medio de la literatura científica.
- A través del programa ADMETLab 2.0 se evaluó el potencial cardiotoxico de cada uno de los fitoquímicos presentes en la planta, llegando a concluir que existen 3 moléculas que presentan un potencial cardiotoxico alto; siendo ellas, el fitoquímico **A**) hexilo 4-[[[(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17[(E,2R,5S)-5-etil-6-metilhept-3-en-2-ilo]-10,13-dimetil-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3il]oxi]benzoato con un valor del 75,9%, **B**) seguido de la molécula (1r,3s,3ar,5ar,5br,7ar,9r,11br,13ar,13br)-3,9-dihidroxi-3a-(hidroximetil)-5a,5b,8,8-tetrametil-1-(prop-1-en-2-il)-1h,2h,3h,4h,5h,6h,7h,7ah,9h,11bh,12h,13h,13ah,13bh-ciclopenta[a]crisen10-ona con un 25,5% y **C**) como tercera molécula encontramos a Rutina con un 22, 7%.
- Finalmente, con el programa Pred – hERG se identificaron 4 moléculas que inhiben Herg y son: **A**) hexilo 4-[[[(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17[(E,2R,5S)-5etil-6-metilhept-3-en-2-ilo]-10,13-dimetil-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il]oxi]benzoato **B**) hexil 4-[[[17-(5-etil-6metilhept-3-en-2-il)-10,13-dimetil-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il]oxi]benzoato; **C**) (3s,4ar,6ar,6bs,8ar,11r,12s,12ar,14ar,14br)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-1,2,3,4a,5,6, 7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a-hexadecahidropicen-3-ol y **D**) (3s,4ar,6ar,6bs,8ar,11r,12s,12as,14ar,14br)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil1,2,3,4a,5,6, 7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a-hexadecahidropicen-3-ol.

IV.2.- RECOMENDACIONES

- Realizar estudios científicos que ayuden a completar la investigación realizada y evalúen el potencial cardiotoxico de cada uno de los fitoquímicos identificados como probables bloqueadores de Herg en la planta *Nerium oleander*.
- Se recomienda investigar a profundidad los 10 fitoquímicos de los programas PredHerG y ADMETLab 2.0, que presentan mayor potencial cardiotoxico para la realización de futuros estudios, especialmente los fitoquímicos que inhiben Herg.
- Utilizar programas computacionales complementarios que tengan afinidad entre ellos y que nos ayuden evaluar el potencial cardiotoxico, permitiéndonos identificar si cada molécula es capaz de inhibir Herg, con el fin que nos permita confirmar los resultados de cada uno de los metabolitos presentes en esta planta.
- Realizar más estudios referentes a la molécula hexilo 4-
[[[(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-[(E,2R,5S)-5-etil-6-metilhept-3-en-2-ilo]-10,13-dimetil-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahidro-1H ciclopenta[a]fenantren-3-il]oxi]benzoato, ya que en la investigación realizada se pudo identificar que es una molécula altamente cardiotoxica con un valor de 75,9% y además es capaz de inhibir Herg, din embargo, no existe mucha información con respecto a este fitoquímico,

BIBLIOGRAFÍA

1. Gorodetsky R. Oleander. En: Reference Module in Biomedical Sciences [Internet]. Elsevier; 2023 [citado 13 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128243152005534>
2. Botelho AFM, Santos-Miranda A, Joca HC, Mattoso CRS, de Oliveira MS, Pierezan F, et al. Hydroalcoholic extract from Nerium oleander L. (Apocynaceae) elicits arrhythmogenic activity. J Ethnopharmacol. 12 de julio de 2017; 206:170-7.
3. Bhalla A, Thirumalaikolundusubramanian P, Fung J, Cordero-Schmidt G, Soghoian S, Sikka VK, et al. Chapter 6 - Native Medicines and Cardiovascular Toxicity. En: Ramachandran M, editor. Heart and Toxins [Internet]. Boston: Academic Press; 2015 [citado 13 de julio de 2023]. p. 175-202. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124165953000062>
4. García D, Sáenz T, Silvestre S. Plantas Tóxicas. Ciencia y Profesión. Nerium oleander L. Farmacia Hispalense. Junio 2022. [Internet]. [citado 13 de julio de 2023]. Disponible en: <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/42882/Nerium%20oleander.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
5. Latacumba PEC. Identification of Oleandrin and other Cardenolides with Anticancer Activity in Methanolic Extracts from Plants of the Apocynaceae Family.
6. Aslani MR, Movassaghi AR, Janati-Pirouz H, Karazma M. Experimental oleander (Nerium oleander) poisoning in goats: a clinical and pathological study. Iran J Vet Res. 1 de marzo de 2007;8(1):58-63.

7. Farkhondeh T, Kianmehr M, Kazemi T, Samarghandian S, Khazdair MR. Toxicity effects of Nerium oleander, basic and clinical evidence: A comprehensive review. *Hum Exp Toxicol*. junio de 2020;39(6):773-84.
8. Paolo L, Ancinas D, Tassara F, Peralta M, Hoyos L, INTOXICACIÓN NATURAL CON NERIUM OLEANDER EN LLAMAS.pdf [Internet]. [citado 13 de julio de 2023]. Disponible en: https://www.produccion-animal.com.ar/sanidad_intoxicaciones_metabolicos/intoxicaciones/114Nerium_oleander_Llamas.pdf
9. Haynes BE, Bessen HA, Wightman WD. Oleander tea: Herbal draught of death. *Annals of Emergency Medicine*. 1 de abril de 1985;14(4):350-3.
10. Martínez Castro B, Ferrando Piqueres R, Milara Payà J, Soler Company E. Intoxicación por Nerium oleander (baladre): dos casos clínicos. *Farm Hosp*. 1 de marzo de 2007;31(2):128-36.
11. Botelho AFM, Miranda ALS, Freitas TG, Milani PF, Barreto T, Cruz JS, et al. Comparative Cardiotoxicity of Low Doses of Digoxin, Ouabain, and Oleandrin. *Cardiovasc Toxicol*. diciembre de 2020;20(6):539-47.
12. Patocka J, Nepovimova E, Wu W, Kuca K. Digoxin: Pharmacology and toxicology-A review. *Environ Toxicol Pharmacol*. octubre de 2020;79:103400.
13. Lewis NS, Shih RD y Balick MJ. *Handbook of Poisonous and Injurious Plants*. 2nd ed. New York: Springer; 2007. 24-25, 223-224 p
14. Ibrahim A, Khalifa SI, Khafagi I, Youssef DT, Khan S, Mesbah M, et al. Microbial metabolism of biologically active secondary metabolites from Nerium oleander L. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. septiembre de 2008;56(9):1253-8.
15. Farkhondeh T, Kianmehr M, Kazemi T, Samarghandian S, Khazdair M. Toxicity effects of Nerium oleander, basic and clinical evidence: A comprehensive review. *Hum Exp Toxicol*. 1 de junio de 2020;39(6):773-84.
16. Phytochemical Studies on Nerium oleander L. Using GC-MS | Semantic Scholar [Internet]. [citado 13 de julio de 2023]. Disponible en:

<https://www.semanticscholar.org/paper/Phytochemical-Studies-on-Neriumoleander-L.-Using-Hase-Deshmukh/dbba5778dc74f521f6e0d0d4f4b67326a0d0dc78>

17. Soto-Blanco B, Fontenele-Neto JD, Silva DM, Reis PFCC, Nóbrega JE. Acute cattle intoxication from Nerium oleander pods. Trop Anim Health Prod. 2006;38(6):451-4.
18. Parma G, Lluberas N, Castillo C, Ormaechea G. Quimioterápicos y Cardiotoxicidad: un enfoque actual y práctico para el clínico de una disciplina en pleno desarrollo. Arch Med Interna. julio de 2013;35(2):38-47.
19. 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.
20. García Rubio L. Plantas que actúan sobre el sistema cardiovascular y sanguíneo: cardioto. Bovis. 1993;(54 (OCT)):75-89.
21. Zhai J, Dong X, Yan F, Guo H, Yang J. Oleandrin: A Systematic Review of its Natural Sources, Structural Properties, Detection Methods, Pharmacokinetics and Toxicology. Front Pharmacol. 2022;13:822726.
22. R. J. Bosch LRC. Significado biológico de los inhibidores circulantes de la bomba de sodio. Nefrología. 1 de octubre de 1994;14(5):555-60.
23. Pirahanchi Y, Jessu R, Aeddula NR. Physiology, Sodium Potassium Pump. En: StatPearls [Internet] [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [citado 28 de febrero de 2024]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537088/>
24. Bioscience, Scientist Fonder, Scientist Driven - HEK293 Recombinant Cell line [Internet]. [citado 13 de julio de 2023]. Disponible en:
<https://bpsbioscience.com/herg-kv11-1-hek293-recombinant-cell-line-60619>
25. Lamothe SM, Guo J, Li W, Yang T, Zhang S. The Human Ether-a-go-related Gene (hERG) Potassium Channel Represents an Unusual Target

- for Protease-mediated Damage. *J Biol Chem.* 23 de septiembre de 2016;291(39):20387-401.
- 26.** Guasch E, Mont L. La ranolazina en el tratamiento de las arritmias. *Rev Esp Cardiol.* 1 de junio de 2010;10:62-72.
- 27.** Tamargo J, Amorós I, Barana A, González M, Dolz P, Gómez R, et al. Farmacología clínica de la ranolazina, un nuevo fármaco en el tratamiento de la angina crónica estable. *Rev Esp Cardiol.* 1 de junio de 2010;10:41-54.
- 28.** Machado-Alba JE, Giraldo-Giraldo C, Machado-Duque ME. Calidad de la prescripción de verapamilo de liberación convencional en pacientes con hipertensión arterial. *Rev Calidad Asistencial.* 1 de marzo de 2015;30(2):72-8.
- 29.** Kanwal N, Rasul A, Hussain G, Anwar H, Shah MA, Sarfraz I, et al. Oleandrin: A bioactive phytochemical and potential cancer killer via multiple cellular signaling pathways. *Food Chem Toxicol.* septiembre de 2020;143:111570.
- 30.** Lozano-Aponte J, Scior T. ¿Qué sabe Ud. acerca de...QSAR? *Rev Mex Cienc Farm.* junio de 2012;43(2):82-4.
- 31.** Gini G. QSAR Methods. *Methods Mol Biol.* 2022;2425:1-26.
- 32.** De P, Kar S, Ambure P, Roy K. Prediction reliability of QSAR models: an overview of various validation tools. *Arch Toxicol.* mayo de 2022;96(5):1279-95.
- 33.** Braga RC, Alves VM, Silva MFB, Muratov E, Fourches D, Lião LM, et al. Pred-HERG: A Novel web-Accessible Computational Tool for Predicting Cardiac Toxicity. *Mol Inform.* octubre de 2015;34(10):698-701.
- 34.** Xiong G, Wu Z, Yi J, Fu L, Yang Z, Hsieh C, et al. ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties. *Nucleic Acids Res.* 24 de abril de 2021;49(W1): W5-14.
- 35.** Dong J, Wang NN, Yao ZJ, Zhang L, Cheng Y, Ouyang D, et al. ADMETlab: a platform for systematic ADMET evaluation based on a comprehensively collected ADMET database. *J Cheminform.* 26 de junio de 2018;10(1):29.

- 36.** Rutz A, Sorokina M, Galgonek J, Mietchen D, Willighagen E, Gaudry A, et al. The LOTUS initiative for open knowledge management in natural products research. Donoso DA, Akhmanova A, Tapley Hoyt C, editores. eLife. 26 de mayo de 2022;11:e70780.
- 37.** López Luengo MT. Flavonoides. Offarm. 1 de abril de 2002;21(4):108-13.
- 38.** Fejedelem Z, Carney N, Nagorny P. Synthesis of Cardiotonic Steroids Oleandrogenin and Rhodexin B. J Org Chem. 6 de agosto de 2021;86(15):10249-62
- 39.** Francischini CRD, Mendonça CR, Barcelos KA, Silva MAM, Botelho AFM. Antitumor effects of oleandrin in different types of cancers: Systematic review. Toxicon. septiembre de 2022;216:15-27.

ABREVIATURAS

ADP: Adenosín difosfato

ATP: Adenosín Trifosfato

BNP: Péptido natriurético auricular tipo B hERG: Gen

humano relacionado con el éter-a-go-go

LDH: Lactato deshidrogenasa

QSAR: Relaciones cuantitativas estructura-actividad CSV:

Archivo de valores separados por comas

ANEXOS REQUERIDOS

Autorización de publicación en el repositorio institucional

Joseline Valentina Arbito Yunga portadora de la cédula de ciudadanía N° **0106397177** y **Andrea Nicole Guamán Jara** portadora de la cédula de ciudadanía N° **0150311934**. En calidad de autoras y titulares de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“Evaluación del potencial cardiotoxico de los fitoquímicos de *Nerium oleander* (Adelfa) empleando análisis basados en 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. Autorizo 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, **16 de abril de 2024**



F:

Joseline Valentina Arbito Yunga

C.I. 0106397177



F:

Andrea Nicole Guamán Jara

C.I. 0150311934