



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE BIOFARMACIA

POTENCIALES APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE
ANTRAQUINONAS NATURALES Y SINTÉTICAS

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE QUÍMICAS FARMACEUTAS**

AUTORAS: ANA KARINA TENESACA OLIVO.

PATRICIA ELIZABETH TITO MORENO.

DIRECTOR: DR. JUAN MACERLO CARPIO ARÉVALO, PhD.

CUENCA – ECUADOR

2021

*Yo me gradué en los
50 años de La Cato!*

CENTRO DE IDIOMAS

RESUMEN

Las enfermedades infecciosas provocadas por microorganismos patógenos representan serios desafíos para los sistemas de salud a nivel mundial. Varias enterobacterias multirresistentes y ciertos virus respiratorios con variabilidad genética, son relevantes por presentar farmacorresistencia y ocasionar altas tasas de mortalidad en poblaciones vulnerables. Por lo que, la aparición de nuevos fármacos activos frente a cepas bacterianas y virales resistentes, desarrollados a partir de metabolitos secundarios de origen natural, han ganado mucha atención en los últimos años. Las antraquinonas y sus derivados son una interesante clase de compuestos aromáticos con un núcleo 9,10-dioxoantraceno. Su gran diversidad estructural, los métodos para su síntesis química, su mecanismo de acción eficaz y novedoso, sus interesantes actividades antimicrobianas y antivirales que se han reportado en estudios *in vitro* y/o *in vivo*, tornan a estos compuestos como candidatos ideales para la búsqueda de nuevos tratamientos. **OBJETIVO:** El objetivo de esta revisión bibliográfica fue realizar un levantamiento bibliográfico actualizado sobre los aspectos más relevantes de las antraquinonas naturales y sintéticas y sus potenciales aplicaciones terapéuticas antibacterianas y antivirales. **MATERIALES Y MÉTODOS:** La metodología aplicada para la recolección de literatura científica fue a través de bases de datos biomédicas disponibles de la Universidad Católica de Cuenca. Se privilegió artículos publicados en los últimos años y se recurrió al gestor bibliográfico Zotero. **RESULTADOS:** Los resultados de este estudio proporcionan información actualizada sobre los aspectos químicos más destacados de las antraquinonas, así como sobre sus potenciales terapéuticos que pretende apoyar a futuras investigaciones enfocadas en el estudio y desarrollo de posibles nuevos antimicrobianos basados en estas moléculas.

PALABRAS CLAVES: ENTEROBACTERIAS, VIRUS RESPIRATORIOS, FARMACORRESISTENCIA, ANTRAQUINONAS, ANTIBACTERIANOS, ANTIVIRALES, *IN VITRO*, *IN VIVO*.

CENTRO DE IDIOMAS

ABSTRACT

Infectious diseases caused by pathogenic microorganisms represent serious challenges for health systems worldwide. Several multidrug-resistant Enterobacteria, as well as certain respiratory viruses with genetic variability, are relevant because they present drug resistance, and cause high mortality rates in vulnerable populations. Thus, the urge for new drugs active against resistant bacterial and viral strains, developed from secondary metabolites of natural origin have gained much attention in recent years. Anthraquinones and their derivatives are an interesting class of aromatic compounds with a 9,10-*Dioxoanthracene nucleus*. Their great structural diversity, the methods for their chemical synthesis, their effective and novel mechanism of action, their interesting antimicrobial and antiviral activities that have been reported *in vitro* and/or *in vivo* studies, make these compounds ideal candidates for the search of new treatments. **Objective:** This literature review aimed to perform an updated literature survey on the most relevant aspects of natural and synthetic anthraquinones and their potential antibacterial and antiviral therapeutic applications. **Materials and methods:** The methodology applied for the collection of scientific literature was through biomedical databases available at the Catholic University of Cuenca. Priority was given to articles published in recent years and the bibliographic manager Zotero was used. **Results:** The results of this study provide updated information on the most outstanding chemical aspects of anthraquinones, as well as on their therapeutic potentials that aim to support future research focused on the study and development of possible new antimicrobials based on these molecules.

KEYWORDS: *ENTEROBACTERIACEAE*, *RESPIRATORY VIRUSES*, *DRUG RESISTANCE*, *ANTHRAQUINONES*, *ANTIBACTERIALS*, *ANTIVIRALS*, *IN VITRO*, *IN VIVO*.

CENTRO DE IDIOMAS

Cuenca, 20 de abril de 2021

EL CENTRO DE IDIOMAS DE LA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA, CERTIFICA QUE EL DOCUMENTO QUE ANTECEDE FUE TRADUCIDO POR PERSONAL DEL CENTRO PARA LO CUAL DOY FE Y SUSCRIBO



FO '5 :/S':0.5 48.1&+(25//S1\$ JO '5
:/S':0.5 48.1&+(25//S1\$F (FXDGRU O (&
R 81.9(56,'S'
&\$72/,&\$ '(&B(1&\$ RX 81.9(56,'S'
&\$72/,&\$ '(&B(1&\$
H Z0DGLPLU TXLQFKHXFDXHX HGX HF 'RFXPHWR
FRWULFDGR GLJWDOPQIHX SRU
&29.'
ODWUL] &XHQFD (&\$25

**Dr. Wladimir Quinche Orellana Msc.
SECRETARIO CENTRO DE IDIOMAS**

ABREVIATURAS

Ac.: Ácido

ACE2: Enzima Convertidora de la Angiotensina 2

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

AE: Extracto de Acetona

AH: Anilina-4-hidroxilasa

ALE: Extracto de *Asphodeline lutea*

AQ: Antraquinona

AQs: Antraquinonas

ARN: Ácido Ribonucleico

ATCC: American Type Culture Collection

BGN: Bacilos Gram Negativos

BGM: Células Renales de Mono Verde Búfalo

BLEE: β -lactamasas de Espectro Extendido

CC₅₀: Concentración Citotóxica al 50%

CDC: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades

CD4⁺: Cúmulo de Diferenciación 4 o Linfocitos T4

CD8⁺: Cúmulo de Diferenciación 8 o Linfocitos T8

CE₅₀: Concentración Efectiva al 50%

CI: Cepas de Aislados Clínicos

CMI: Concentración Mínima Inhibitoria

CMV: Citomegalovirus

CoA: Coenzima A

CPE: Efecto Citopático

CYP-450: Citocromo-P450

d: Días

D&D: Descubrimiento y Desarrollo

DE₅₀: Dosis Efectiva al 50%

DIM: Dosis Infección Mínima

DTG: Dautegravil

EC₉₀: Concentración Necesaria para alcanzar el 90%

ECDC: Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades

ECEA: *Escherichia coli* Enteroagregativa

ECEH: *Escherichia coli* Enterohemorrágico

ECEI: *Escherichia coli* Enteroinvasivo

ECEP: *Escherichia coli* Enteropatógeno

ECET: *Escherichia coli* Enterotoxigénico

EMND: Etilmorfina-N-Desmetilasa

EPC: Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas

ERO: Especies Reactivas del Oxígeno

ERV: Enterococos Emergentes Resistentes a la Vancomicina

ESKAPE: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* spp.

FC: Reacciones de Friedel-Crafts

FDA: Food and Drugs Administration

g: Gramos

Glu: Glucosa

h: Horas

HLPC- PR: High Performance Liquid Chromatography- Photochemical Reaction

IA: Índice Antiviral

IC₅₀: Concentración Inhibitoria al 50%

IFN- γ : Interferón Gamma

II: Inhibidores de la Integrasa

INEC: Instituto Nacional de Estadística y Censos

IP: Inhibidores de la Proteasa

IRAG: Infecciones Respiratorias Agudas Graves

IRA: Infección Respiratoria Aguda

ITU: Infección del Tracto Urinario

ITIAN: Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogos de los Nucleósidos.

ITINN: Inhibidores de la Transcriptasa Inversa no Análogos de los Nucleósidos.

JEV: Virus de la Encefalitis Japonesa

Kg: Kilogramos

L: Litros

LPS: Lipopolisacárido

MCNC: Concentración Máxima no Citotóxica

MDR: Cepa Multirresistente

MDCK: Células de Riñón Canino Madin-Darby

MERS-CoV: Síndrome Respiratorio del Medio Oriente

mg: Miligramos

ml: Mililitros

mm: Milímetros

mmol: Milimol

MR: Multirresistencia

MRSA: *Staphylococcus aureus* Resistente a Meticilina

MSP: Ministerio de Salud Pública

MSSA: *Staphylococcus aureus* Sensible a Meticilina

NA: Neurominidasa

NAG: N-Acetil-Glucosamina

NAM: Ácido N-Acetil-Murámico

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

Ox.: Reacción de Oxidación

pH: Potencial de Hidrógeno

PREP: Profilaxis Pre-Exposición

RAM: Resistencia a los Antimicrobianos

Red.: Reacción de Reducción

RC: Red Complementaria

RPIS: Red Pública Integral de Salud

SAOR: *Staphylococcus aureus* Resistente a Oxacilina

SARS-CoV: Síndrome Respiratorio Agudo Severo

SIDA: Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida

SHU: Síndrome Hemolítico Urémico

3TC: Lamivudina

TDF: Tenofovir disproxil

TGF- β : Factor de Crecimiento Tumoral Beta

TI: Transcriptasa Inversa

TLC: Thin Layer Chromatography

µg: Microgramos

µM: Micrómetros

UPLC: Ultra High Performance Liquid Chromatography

VIA: Virus de la Influenza A

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

VHS-1: Virus del Herpes Simple Tipo 1

VHS-2: Virus del Herpes Simple Tipo 2

VPH: Virus del Papiloma Humano

VPH-1: Virus del Papiloma Humano Tipo 1

VPH-6: Virus del Papiloma Humano Tipo 6

VPH-11: Virus del Papiloma Humano Tipo 11

VPH-16: Virus del Papiloma Humano Tipo 16

VPH-18: Virus del Papiloma Humano Tipo 18

VRS: Virus Respiratorio Sincitial

ABREVIATURAS DE SÍMBOLOS

α : Alfa

AlCl₃: Tricloruro de Aluminio

Br: Bromo

β : Beta

C: Carbono

Ca: Calcio

Cl: Cloro

D: Dextrógiro

FeCl₃: Tricloruro de Aluminio

H: Hidrógeno

HNO₃: Ácido Nítrico

H₃PO₄: Ácido Fosfórico

H₂SO₄ conc.: Ácido Sulfúrico Concentrado

HO• : Hidroxilo

HOO• : Hidroperoxilo

L: Levógiro

Me₂SO₄: Sulfuro de Metilo

O: Oxígeno

OH: Grupos Hidroxilo

¹O₂: Oxígeno Singulete

O₂-• : Anión superóxido

P: Fósforo

(R) y **(S)**: Permutaciones de Configuraciones o Esteroisómeros

R: Radicales

R-CHO: Aldehído

R-NH₂, R-NH: Grupos Aminos

R-NO₂: Grupo Nitro

R-COOH: Grupo Carboxilo

R-CH₂-OH: Grupo Hidroximetilo

R-CH₃: Grupo Metil

R-O-CH₃: Grupo Metoxilo

SbCl₅: Pentacloruro de Antimonio

± : Más menos

> : Mayor

< : Menor

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	I
ABSTRACT	II
ABREVIATURAS.....	IV
ABREVIATURAS DE SÍMBOLOS	IX
ÍNDICE GENERAL	XI
ÍNDICE DE TABLAS	XVI
ÍNDICE DE FIGURAS	XVIII
DEDICATORIA.....	XX
AGRADECIMIENTOS	XI
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I. PLANTEAMIENTO TEÓRICO	3
I.1.- PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN:	
I.1.1 Situación problemática	5
I.1.2 Problema de investigación	6
I.2.- JUSTIFICACIÓN	10
I.2.1.- PREGUNTA CIENTÍFICA.....	10
I.3.- OBJETIVOS	
I.3.1.-Objetivo General.....	11
I.3.2.-Objetivos Específicos	11
CAPÍTULO II. METODOLOGÍA.....	12
II.1.- DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.	13
II.1.1 Tipo de investigación	13
II.1.2 Universo de estudio, tratamiento muestral y muestra.....	13

II.1.3 Criterios de inclusión	13
II.1.4 Criterios de exclusión	13
II.1.5 Métodos, técnicas e instrumentos de investigación o recolección de datos	13
II.1.6.- Aspectos éticos	14
CAPÍTULO III. AGENTES PATÓGENOS: ENTEROBACTERIAS Y VIRUS RESPIRATORIOS	11
III.1 BACTERIAS	16
III.1.2 Estructura bacteriana	16
III.1.3 Clasificación bacteriana	21
III.1.4 Tratamiento antibacteriano.....	23
III.1.5 Resistencia bacteriana frente a antibióticos	24
III.1.6 Enfermedades bacterianas	28
III.2 VIRUS.....	31
III.2.1 Estructura vírica	32
III.2.2 Clasificación de los virus	33
III.2.3 Tratamiento antiviral.....	34
III.2.4 Resistencia vírica frente a los antivirales	37
III.2.5 Enfermedades virales.....	39
III.3 EPIDEMIOLOGÍA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS	41
CAPÍTULO IV. COMPUESTOS ANTRACÉNICOS: ANTRAQUINONAS Y SUS DERIVADOS	49
IV.1 COMPUESTOS ANTRAQUINÓNICOS	50
IV.2 CLASIFICACIÓN DE COMPUESTOS ANTRACÉNICOS.....	51
IV.2.1 Antraquinonas.....	51

IV.2.2. Antronas	51
IV.2.3 Diantronas (biantronas)	51
IV.2.4 Antranoles.....	51
IV.2.5 Oxantronas	51
IV.2.6 Naftodiantronas.....	52
IV.2.7 Dihidroantranoles (antrahidroquinonas).....	52
IV.3 CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES DE ANTRAQUINONAS	53
IV.3.1 Geninas oxidadas (AQs).....	54
IV.3.2 Dihidroxiantraquinonas con sustituciones C-1 y C-2; C-1 y C-3; C-1 y C-6	55
IV.3.3 1,8-Dihidroxiantraquinonas	60
IV.3.4 4,5-Dihidroxiantraquinonas	64
IV.3.5 Nuevas Antraquinonas Hidroxiladas	64
IV.3.6 Geninas reducidas (Antronas)	68
IV.3.7 Heterósidos Antraquinónicos	70
IV.3.8 Diantronas	81
IV.3.9 Biantraquinonas	86
IV.3.10 Antraciclinas Policíclicas	88
IV.3.11 Antraquinonas Semisintéticas y Sintéticas	89
IV.4 ANTRAQUINONAS NATURALES Y SUS PRINCIPALES FUENTES.....	93
IV.5 BIOSÍNTESIS DE ANTRAQUINONAS Y DERIVADOS	101
IV.5.1 Vía de los policétidos	101
IV.5.2 Vía de la malonil CoA	102
IV.5.3 Vía del shikimato/ácido- <i>o</i> -succinilbenzoico.....	103

IV.5.4 Vía del ácido shikímico + ácido mevalónico.....	104
IV.6 SÍNTESIS QUÍMICA DE ANTRAQUINONAS.....	106
IV.6.1 Oxidación del antraceno	106
IV.6.2 Reacción con sulfato o yoduro de metilo	107
IV.6.3 Reacción de Friedel-Crafts (FC)	108
IV.6.4 Reacción de Diels-Alder	111
IV.6.5 Otras reacciones para la síntesis de antraquinonas y sus derivados	112
CAPÍTULO V. POTENCIALES APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE ANTRAQUINONAS NATURALES Y SINTÉTICAS	116
V.1 ANTRAQUINONAS NATURALES CON EFECTOS ANTIMICROBIANOS..	117
V.2 ANTRAQUINONAS NATURALES CON EFECTOS ANTIBACTERIANOS Y ANTIVIRALES	118
V.3 ANTRAQUINONAS SINTÉTICAS CON EFECTOS ANTIBACTERIANOS Y ANTIVIRALES	138
V.3.1 Otros efectos terapéuticos de AQs semisintéticas y sintéticas	139
V.4 MECANISMO DE ACCIÓN DE ANTRAQUINONAS.....	140
V.4.1 Estudios del modo de acción antibacteriano.....	141
V.4.2 Estudios del modo de acción antiviral.....	144
V.4.3 Estudios estructurales-funcionales	145
V.4.4 Modo de acción antitumoral.....	147
V.5 ESTUDIOS <i>in vivo</i> DE LOS EFECTOS DE LAS ANTRAQUINONAS.....	147
V.6 EFECTOS TÓXICOS DE ANTRAQUINONAS.....	150
VI.1.- CONCLUSIONES	156
VI.2.- RECOMENDACIONES.....	160
BIBLIOGRAFÍA	161

ANEXOS	193
Anexo 1. Autorización para repositorio digital.....	193
Anexo 2. Documento antiplagio.....	194

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Antibióticos que inhiben la pared celular bacteriana.....	23
Tabla 2. Tratamiento antiviral para virus respiratorios.....	37
Tabla 3. Estructuras químicas de compuestos dihidroxiantraquinónicos con sustituciones en C-1 y C-2.....	55
Tabla 4. Estructuras químicas de compuestos dihidroxiantraquinónicos con sustituciones en C-1 y C-3.....	56
Tabla 5. Estructuras químicas de compuestos dihidroxiantraquinónicos con sustituciones en C-1 y C-6.....	57
Tabla 6. Estructuras químicas de compuestos trihidroxiantraquinónicos.....	58
Tabla 7. Estructuras químicas de compuestos tetrahidroxiantraquinónicos.....	60
Tabla 8. Estructuras químicas de AQs con dos grupos hidroxilos (OH) sustituidos en C-1 y C-8.....	61
Tabla 9. Estructuras químicas de AQs hidroxiladas naturales con grupos hidroxilos (OH) sustituidos en C-1 y C-8.....	63
Tabla 10. Estructuras químicas de AQs con dos grupos hidroxilos sustituidos en C-4 y C-5.....	64
Tabla 11. Nuevas estructuras químicas de AQs hidroxiladas con diversidad de sustituyentes en los carbonos.....	65
Tabla 12. Estructuras químicas de antronas.....	68
Tabla 13. Estructuras antraquinónicas con posición O- heterosídica.....	71
Tabla 14. Estructuras antraquinónicas con posición C- heterosídica.....	76
Tabla 15. Estructuras antraquinónicas combinadas con ambas formas heterosídicas (C- y O-).....	78
Tabla 16. Estructuras químicas de homodiantronas.....	81

Tabla 17. Estructuras químicas de heterodiantronas.....	84
Tabla 18. Estructuras químicas de biantraquinonas.....	87
Tabla 19. Estructura química de la Hipericina.....	88
Tabla 20. Estructuras químicas de AQs sintéticas obtenidas a partir de reacciones químicas.....	89
Tabla 21. Estructuras químicas de AQs semisintéticas y sintéticas aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de E.E.U.U para uso clínico.....	91
Tabla 22. Fuentes naturales de antraquinonas y sus derivados.....	94
Tabla 23. Bioensayos <i>in vitro</i> de AQs naturales con efectos antibacterianos.....	118
Tabla 24. Bioensayos <i>in vitro</i> de AQs naturales con efectos antivirales.....	131
Tabla 25. Bioensayos <i>in vitro</i> de AQs sintéticas con efectos antibacterianos.....	138
Tabla 26. Bioensayos <i>in vitro</i> de AQs sintéticas con efectos antivirales.....	139
Tabla 27. Estudios <i>in vivo</i> de los efectos de AQs.....	147

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura III.1. Composición estructural de la pared celular bacteriana.....	17
Figura III.2. Las dos primeras capas de peptidoglicano: Gram positivas y Gram negativas.....	17
Figura III.3. Tercera capa de peptidoglicano: Gram positivas.....	18
Figura III.4. Tercera capa de peptidoglicano: Gram negativas.....	18
Figura III.5. Pared celular de bacteria Gram positiva.....	19
Figura III.6. Pared celular de bacteria Gram negativa.....	20
Figura III.7. Estructura antigénica de las Enterobacterias.....	20
Figura III.8. Partes fundamentales de una partícula vírica.....	33
Figura III.9. Diversidad de formas y tamaños de familias de virus que contienen ADN y ARN.....	34
Figura IV.10. Núcleo básico de las antraquinonas.....	50
Figura IV.11. Estructuras básicas de antraquinonas y sus derivados, obtenidos por procesos de oxidación y reducción.....	52
Figura IV.12. Los ligandos (carbohidratos) de las formas antraquinónicas heterosídicas.....	54
Figura IV.13. Estructuras heterosídicas de compuestos antraquinónicos.....	71
Figura IV.14. Biogénesis de antraquinonas por la vía de los policétidos.....	102
Figura IV.15. Biogénesis de antraquinonas y derivados por la vía malonil CoA....	103
Figura IV.16. Biogénesis de antraquinonas por la vía del shikimato/ácido-o-succinilbenzoico.....	104
Figura IV.17. Biogénesis de antraquinonas por la vía ácido shikímico + ácido mevalónico.....	105

Figura IV.18. Reacción de oxidación del antraceno con $^1\text{O}_2$	107
Figura IV.19. Esquema con sulfato de metilo para la obtención de la antraquinona y derivados.....	108
Figura IV.20. Etapa 1: Activación del haluro.....	109
Figura IV.21. Etapa 2: Ataque electrofílico.....	109
Figura IV.22. Etapa 3: Pérdida del protón.....	109
Figura IV.23. Esquema de Reacción de Acilación de FC en condiciones anhidras.....	110
Figura IV.24. La reacción de benceno y anhídrido ftálico se produce en presencia de AlCl_3 produciendo ácido o-benzoilbenzoico.....	110
Figura IV.25. Posteriormente, el ácido-o-benzoilbenzoico se somete a ciclación, formando la antraquinona.....	110
Figura IV.26. Síntesis de antraquinonas mediante una reacción de acilación intramolecular de Friedel-Crafts.....	111
Figura IV.27. Esquema de la Reacción de Diels-Alder, tomando como ejemplo la síntesis total de la antraquinona Kwanzoquinona C.....	112
Figura IV.28. Esquema de reacciones para la reducción de antraquinona y derivados.....	113
Figura V.29. Ciclo Redox de quinonas y su toxicidad.....	152

DEDICATORIA

Con todo el amor y aprecio dedico mi tesis a mis padres Marlene Olivo y Julio Tenesaca que siempre tuvieron fe en mi y me otorgaron todo su apoyo y amor incondicional.

A mis hermanos Paulina, Daniel y Sebastián por ser uno de mis más grandes ejemplos de superación y fortaleza.

Finalmente, a mis amigos por estar siempre en mis buenos y malos momentos y darme todos los ánimos que alguna vez me faltaron.

Ana Karina Tenesaca Olivo

Con el inmenso amor de mi corazón dedico esta tesis de grado a mis padres Lourdes Moreno y Genaro Tito, quienes son mi fuente de motivación e inspiración para superarme cada vez más, y que con su sacrificio y esfuerzo me ayudaron a culminar con éxito mi tan anhelada carrera.

A mis hermanas, Karina y Verónica quienes siempre cuidan de mí y son mi ejemplo y lucha para alcanzar mis metas

A mi sobrino, Juan Andrés que por medio de su cariño y alegría me motiva a seguir adelante.

A todos en general, por darme el tiempo para realizarme profesionalmente.

Patricia Elizabeth Tito Moreno

AGRADECIMIENTOS

El amor recibido, la dedicación y paciencia con la que día a día se preocupaban nuestros padres por el avance y desarrollo de esta tesis, es simplemente extraordinario y se refleja en la vida de sus hijas.

En primera instancia agradecemos a Dios por darnos buena salud y permitirnos realizar lo que nos proponemos.

Este nuevo logro es en gran parte a nuestras familias, por ser los principales promotores de nuestros sueños y brindarnos siempre el apoyo y la confianza incondicional a lo largo de nuestras vidas.

Agradecemos también a la Universidad Católica de Cuenca por habernos abierto las puertas de su seno científico y dotarnos de la mejor formación académica. Así mismo, damos las gracias a los diferentes docentes que compartieron sus conocimientos, experiencias y sobre todo nos brindaron su apoyo para seguir adelante cada día.

Nuestros agradecimientos también a nuestro Director Dr. Juan Carpio por orientarnos en la elaboración de esta tesis de grado, por su tiempo, paciencia, sabiduría, interés y confianza dada hacia nosotras.

Y para finalizar, agradecemos a todas las personas que de una u otra manera contribuyeron a la culminación de esta tesis.

INTRODUCCIÓN

La proliferación de enfermedades provocadas por microorganismos patógenos como bacterias y virus representan una preocupación generalizada y constituye un factor de riesgo para la salud humana (1). Estos patógenos al entrar en el organismo tienden a adherirse a los tejidos o cavidades y mediante factores de patogenicidad/virulencia, evaden la respuesta inmune del huésped y ocasionan graves patologías (2).

Tanto bacterias como virus están dispersos en el medio ambiente, superficies, animales e incluso en personas infectadas con dichos microorganismos; siendo las formas más frecuente de transmisión la fecal-oral (por agua o alimentos contaminados) y la vía respiratoria (aerosoles o gotículas desde las secreciones respiratorias), respectivamente (1,2).

En el último período, se ha percibido el aumento de la incidencia de infecciones provocadas por enterobacterias (multirresistentes) y virus respiratorios (presentan mutaciones). Entre las enterobacterias se han descrito a *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia* spp., y *Klebsiella pneumoniae*, las cuales causan cuadros diarreicos agudos, gastroenteritis e infecciones graves (4,16). Por otro lado, los virus respiratorios como Virus Respiratorio Sincitial (VRS), Coronavirus (MERS-CoV, SARS-Cov-1, SARS-CoV-2) y virus de la Influenza A (H1N1, H5N1, H5N8), provocan infecciones respiratorias agudas graves como neumonía e infiltrados pulmonares (5,21,20).

Estos microorganismos representan un preocupante panorama para la salud pública mundial, por su elevada morbimortalidad en niños, adultos mayores y pacientes con enfermedades crónicas. Esto se asocia con diversos factores como son el peligro de las infecciones graves, las dificultades para implantar un tratamiento empírico (e incluso dirigido) adecuado, la facilidad para la dispersión de la multirresistencia y la ausencia de nuevos antimicrobianos efectivos contra estos agentes patógenos (4,8, 196).

A pesar de todo, en los últimos años se han investigado químicamente y farmacológicamente nuevas fuentes naturales, sobre todo, recursos marinos, fúngicos y vegetales, que tienen un alto potencial para el descubrimiento de fármacos líderes, especialmente como antimicrobianos (74,8,197).

Entre estos novedosos compuestos, se hallan las antraquinonas (AQs) y sus derivados que han despertado especial interés y son ampliamente utilizados en la industria, medicina y en la cosmética, debido a que muestran una extensa gama de propiedades farmacológicas, entre las que destacan como: laxantes, antibacterianos, anticancerígenos, agentes antivirales, antiinflamatorios, antitumorales, citotóxicos, antiartríticos, antimicóticos, antiplaquetarios, antiprotozoarios, efectos neuroprotectores y antioxidantes. Las antraquinonas tanto naturales como sintéticas tienen una aplicación generalizada en la industria y en el ámbito de la salud (8, 25).

Las antraquinonas y sus derivados son una clase de compuestos aromáticos con un núcleo 9,10-dioxoantraceno. Además, exhiben gran diversidad estructural, eficaces mecanismos de acción contra patógenos y variaciones en la composición química. Sus actividades biológicas están estrechamente relacionadas con los grupos funcionales presentes en su estructura tricíclica y su toxicidad *in vivo* se asociada a la generación de ciertas especies reactivas de oxígeno.

Los potenciales efectos antibacterianos y antivirales de las antraquinonas sintéticas y naturales se han exhibido en múltiples estudios a nivel internacional. Los extractos de antraquinonas (*Aloe vera*, *Rheum palmatum*, *Cassia* spp., *Rhamnus frángula*, *Morinda angustifolia*) y las antraquinonas purificadas (aloe-emodina, emodina, aloína, crisofanol, reína, fisicóna) presentan *in vitro* actividad antibacteriana frente a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhimurium*, *Aeromonas hydrophilia*, *Helicobacter pylori*. Además, exhiben actividad antiviral *in vitro* frente a ciertos virus (Influenza A, SARS-CoV, Poliovirus 1 y 2; VHS-1 y VIH-1). Por otra parte, las AQs sintéticas, tales como uncialamicina, 6-fenil-xantopurpurina y 6-(4-metoxifenil)-xantopurpurina, reportan *in vitro* escasos estudios sobre su actividad

antibacteriana contra *E.coli* y *S. aureus* y su actividad antiviral frente a VSH-1 y Virus del Nilo Occidental (8,73).

Sin embargo, algunos derivados antraquinónicos semisintéticos y sintéticos aprobados por la FDA (antraciclinas), tales como doxorubicina, daunorrubicina, diacereína, mitoxantrona, son ampliamente utilizados en la práctica clínica para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer (7,8).

Por otro lado, los mecanismos de acción antimicrobiana de las antraquinonas afectan a bacterias Gram negativas y Gram positivas, debido a la inhibición de la síntesis de la pared y membrana celular, aumento de los niveles de diferentes especies reactivas de oxígeno (anión superóxido y oxígeno singlete molecular), inhibición de la síntesis de proteínas, alteraciones de vías metabólicas, cambios del pH, inactivación de enzimas e inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos. Mientras que en los virus actúa por inhibición de enzimas virales (neuraminidasa, transcriptasa), inhibición de las etapas tempranas en el ciclo de replicación viral e inhibición de estados tempranos post-adsorción (interfiriendo durante la síntesis y transporte de ADN, ARN o proteínas virales) (8).

Cabe mencionar que los potenciales efectos antibacterianos y antivirales se deben a los sustituyentes presentes en la estructura de las antraquinonas, especialmente hidroxilos, hidroximetilos y carboxilos (grupos polares) que mejoran la actividad antimicrobiana de estos compuestos. La eficacia de estos mecanismos está estrechamente relacionada con las propiedades moleculares de las antraquinonas (efecto estérico, pH, polaridad de sustituyentes) (8).

La presente revisión bibliográfica tiene como intención describir las potenciales aplicaciones de antraquinonas naturales y sintéticas estudiadas tan *in vitro* como *in vivo* y fomentar la investigación experimental en Ecuador sobre estos prometedores compuestos antraquinónicos.

CAPÍTULO I
PLANTEAMIENTO TEÓRICO

I.1.- PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

I.1.1 Situación problemática:

A lo largo del tiempo, la Organización Mundial de la Salud en conjunto con la Organización Panamericana de la Salud (OMS/OPS) han luchado contra riesgos biológicos, principalmente bacterias y virus que constantemente amenazan la salud de las personas (1). Una gran cantidad de bacterias y virus ingresan a través de las mucosas respiratorias, digestivas o urogenitales, ya sea por mecanismos invasores o toxigénicos que les permitan adherirse a las superficies de las células epiteliales de dichas estructuras, en donde llevarán a cabo su multiplicación y posterior infección (2).

El tratamiento empírico en las distintas infecciones y el uso indiscriminado de los antimicrobianos han contribuido a que los agentes invasores como enterobacterias y virus respiratorios desarrollen mecanismos de resistencia frente a los tratamientos farmacoterapéuticos convencionales (15).

Las enterobacterias presentan mecanismos heterogéneos de adquisición de resistencia a carbapenémicos y pueden estar mediados por la producción de carbapenemasas (EPC), mediante la producción de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y β -lactamasas cromosómicas (AmPC), acompañada de alteraciones en la permeabilidad de la membrana celular (3). En el caso de los virus respiratorios, la resistencia a los antivirales se presentan por las variabilidades a nivel genético, mutaciones en el genoma viral y por una resistencia cruzada, lo que limita la respuesta a los fármacos (5).

Todos estos aspectos suponen una dificultad terapéutica, debido a las opciones limitadas para estandarizar un régimen antimicrobiano activo frente a estos agentes infecciosos y el escaso desarrollo de nuevos antimicrobianos(4, 5).

En la actualidad, muchas de las investigaciones científicas se han centrado en buscar nuevas alternativas para el tratamiento de las enfermedades humanas provocadas por microorganismos patógenos resistentes. Entre las potenciales

fuentes de nuevos fármacos, los productos de origen natural tiene un sitio preponderante (16).

Los antraquinonas son metabolitos que presentan una interesante capacidad antimicrobiana, encontrándose principalmente en bacterias, hongos y en diferentes familias de plantas que incluyen a Rubiaceae, Rhamnaceae, Polygonaceae y Leguminosaceae (14). A los extractos de varias de estas plantas se les adjudica algunos efectos terapéuticos como antibacterianos, antifúngicos, antiprotozoarios, antitumorales, laxantes, antiinflamatorios, analgésicos, antileucémicos, anticongestivos e incluso sedantes (8).

Por otro lado, se encuentran las antraquinonas sintéticas que no han sido completamente estudiadas, pero han demostrado ser útiles en el tratamiento de diversos tipos de cáncer (radiación) e infecciones bacterianas (7, 9).

Entre las antraquinonas más importantes por sus efectos inhibitorios contra enterobacterias se encuentran a Emodina, Aloe-emodina, Crisofanol y Uncialamicina; mientras que por sus efectos antivirales se destacan Reína y Aloína.

Los potenciales terapéuticos de las antraquinonas naturales y sintéticas demostrados en estudios internacionales representan un punto clave para el desarrollo de nuevos antimicrobianos, que favorezcan al tratamiento de enfermedades provocadas por estos agentes patógenos (10,11). Sin embargo, hasta la fecha, en el Ecuador no se han reportado estudios experimentales sobre compuestos antraquinónicos que manifiesten actividad antimicrobiana.

I.1.2 Problema de investigación:

A nivel mundial se han descubierto nuevas enfermedades infecciosas con ocurrencias cada vez más elevadas, lo que implica graves problemas sanitarios tanto en países en vías de desarrollo como en los países desarrollados. La gran capacidad de expansión de bacterias y virus produce efectos devastadores entre la población como epidemias y pandemias que ocasionan miles de muertes a nivel mundial (1).

Las enfermedades infecciosas transmitidas por contacto directo, agua, alimentos y vectores son un verdadero reto y un peligro inminente para la salud pública, debido a su elevada morbimortalidad (12, 13, 14, 15).

Las enterobacterias son una evidente amenaza para la población, debido a que ocasionan infecciones graves como peritonitis, neumonía nosocomial, bacteriemia, infecciones urinarias, quirúrgicas y meningitis, que conllevan a elevadas tasas de mortalidad (4), con cifras que oscilan entre 40% y 80% (3). Las formas más comunes de bacilos Gram negativos (BGN) que existen son los coliformes, tales como *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Klebsiella* spp. y *Salmonella* spp., que generalmente se localizan en plantas y suelos (4), sobre todo en los caudales de ríos o en aguas contaminadas que no son adecuadamente potabilizadas (17, 18, 19)

Una de las causas de la resistencia de enterobacterias se debe a la presencia de β -lactamasas adquiridas, en especial β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), cefamicinas plasmídicas (enzimas de clase C) y carbapenemasas (EPC). De tal forma que, la antibioterapia con aminoglucósidos, quinolonas y otros grupos de antibióticos clínicamente relevantes se vuelvan ineficaces frente a estas bacterias(4).

El ascenso de las resistencias antimicrobianas, enlazado al escaso desarrollo de nuevos antibióticos (especialmente frente a bacterias Gram negativas), condiciona a que existan cada vez menos alternativas terapéuticas para el tratamiento de dichas enfermedades infecciosas (4).

Con relación a las infecciones virales, la susceptibilidad y las condiciones ambientales pueden afectar la respuesta inmune del huésped, disminuyendo sus defensas frente a una infección o patología viral (12).

Por lo tanto, las infecciones respiratorias agudas graves (IRAG) constituyen un problema prioritario de salud de dimensiones mundiales (7). Los virus respiratorios como los Coronavirus (SARS-CoV-1, MERS-CoV, SARS-CoV-2) afectan el aparato respiratorio causando hipoxemia, trombosis, e infiltrados unilaterales o bilaterales

en los pulmones (6). El virus de la Influenza A (H1N1) puede llegar a ocasionar traqueobronquitis, bronquitis y neumonía; y el Virus Respiratorio Sincitial (VRS) provoca bronquiolitis e infección respiratoria aguda (IRA). No cabe duda, que la alta morbimortalidad a causa de estos virus incrementa en los meses de invierno donde constituyen el motivo más frecuente de atención primaria y hospitalización (7).

Las resistencias de los virus ocurren por mutaciones o alteraciones en el genoma viral, que se traducen como la reducción de la sensibilidad frente a uno o diversos fármacos. Las mutaciones son la consecuencia de una replicación viral constante en presencia de concentraciones subóptimas de los fármacos antivirales. Ahora bien, el problema de las resistencias no es sólo su aparición frente a un determinado régimen farmacoterapéutico, sino que también se añade las resistencias cruzadas, las cuales pueden limitar la respuesta a tratamientos posteriores (27).

El espectro de mutaciones de virus respiratorios y retrovirus constituyen una intensa y colosal reserva de variantes fenotípicas que en condiciones de un entorno cambiante favorable (presión selectiva) pudieran dirigir a una mayor patogenicidad y virulencia de una enfermedad producida por un virus ARN (5). Un elevado número de ejemplos como Coronavirus (SARS-CoV-1, SARS-CoV-2) (28) y virus de la Influenza A (H1N1, H5N8) (29) pueden presentar variantes con mayor especificidad para la infección de un tejido particular (tejido intersticial pulmonar), variantes fenotípicas que puedan ser más resistentes a un determinado antiviral o variantes que sean capaces de evadir el sistema inmune de un individuo o incluso de poblaciones humanas enteras. De hecho, la presencia de mutantes resistentes a anticuerpos neutralizantes o mutantes de escape a las células T citotóxicas, parece contribuir a la persistencia en el organismo de dichos virus (5).

En experimentos que buscan nuevos agentes antimicrobianos, las antraquinonas han demostrado tanto *in vitro* como *in vivo* potenciales aplicaciones terapéuticas. Además de su uso conocido como tintes naturales, varias actividades biológicas han sido descritos en la literatura para las antraquinonas, entre las cuales sobresalen como laxantes, antitumorales, antiinflamatorios, diuréticos, antiartríticos,

anticancerígenos, antifúngicos, antibacterianos, antivirales, antipalúdicos y actividades antioxidantes (8, 25).

Varios estudios *in vitro* han reportado que los compuestos antraquinónicos naturales presentan actividades antimicrobianas. Las AQs 1,8-dihydroxiantraquinona 1,8-dihidroxi-3-metilantraceno-9,10-diona, 2-formilo-1-hydroxiantraquinona y 3-hidroxi-1-metoxi-9,10-dioxoantraceno-2-carbaldehído han mostrado efectos antibacterianos; mientras que aloesaponarina-I y aloesaponarina-II y la 1,8-dihidroxi-3-(hidroximetil)-9,10-antracenediona demostraron capacidad de inhibición de la replicación de virus respiratorios (8,25,26).

Todo esto parece confirmar que las antraquinonas representan prometedores compuestos con grandes potenciales terapéuticos. Al mismo tiempo, sirven como un punto clave para fomentar el desarrollo de nuevos antimicrobianos a nivel mundial. Hasta la fecha, en el Ecuador no se han reportado estudios experimentales sobre antraquinonas y sus derivados, sean naturales o sintéticas, que manifiesten actividad antimicrobiana.

I.2.- JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades infecciosas de origen bacteriano y viral representan un gran desafío para la salud pública. Especialmente, enterobacterias y virus respiratorios que ocasionan complicaciones de relevancia clínica tanto en niños como en adultos; destáncándose principalmente bacteriemia e infecciones respiratorias agudas, respectivamente. Al mismo tiempo, la creciente resistencia y elevada mutación genómica de enterobacterias y virus respiratorios en todo el mundo ocasiona que la terapia antimicrobiana convencional resulte progresivamente ineficaz. Ahora bien, las limitadas opciones que existen para tratar este tipo de enfermedades infecciosas y la escasez de nuevos antimicrobianos suponen un verdadero reto clínico y un grave problema sanitario a nivel mundial.

Por todos los motivos expuestos, la presente investigación tuvo como propósito revisar y sistematizar la información actualizada disponible a la fecha sobre los principales aspectos químicos y potenciales aplicaciones terapéuticas de antraquinonas naturales y sintéticas frente a enterobacterias y virus respiratorios. Además, aporta un contenido novedoso sobre los compuestos antraquinónicos, que han demostrado en varios estudios internacionales tanto *in vitro* como *in vivo* destacadas actividades biológicas, pudiendo considerarse como prometedoras alternativas terapéuticas antimicrobianas y antivirales. De esta forma, este trabajo pretende aportar información que beneficiará a los investigadores, profesionales de la salud, estudiantes y a la sociedad en general, quienes dispondrán de un documento con información actualizada sobre la temática planteada. A su vez, este trabajo de revisión bibliográfica permitirá la obtención del título de Químicas Farmaceutas a las autoras del trabajo y servirá como un punto de partida para las futuras investigaciones experimentales.

I.2.1.- PREGUNTA CIENTÍFICA:

¿Cuáles son los aspectos más recientes y relevantes en relación a la estructura, síntesis, fuentes y potencial antibacteriano, antiviral y toxicológico de las antraquinonas evaluadas en ensayos *in vitro* e *in vivo*?

I.3.- OBJETIVOS

I.3.1.-Objetivo General:

- Realizar un levantamiento bibliográfico actualizado sobre los principales aspectos químicos y potenciales aplicaciones terapéuticas antibacterianas y antivirales de antraquinonas naturales y sintéticas.

I.3.2.-Objetivos Específicos:

- Describir las características estructurales de las antraquinonas.
- Describir las principales antraquinonas naturales y sus principales fuentes.
- Describir las reacciones químicas más importantes que permiten la síntesis de antraquinonas.
- Describir los mecanismos de acción antimicrobiana de las antraquinonas.
- Describir las evidencias que existen sobre potenciales efectos antibacterianos y antivirales de las antraquinonas naturales y sintéticas.
- Describir los estudios dirigidos a evaluar los efectos *in vivo* de antraquinonas.
- Describir los principales efectos tóxicos asociados a las antraquinonas.

CAPÍTULO II
METODOLOGÍA

II.1.- DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.

II.1.1 Tipo de investigación:

El trabajo consistió en una revisión bibliográfica que empleó las principales fuentes y bases de datos biomédicas disponibles en la Universidad Católica de Cuenca. Se privilegió artículos publicados en los últimos años, sin excluir trabajos anteriores que, por su relevancia fueron incluidos en la revisión.

II.1.2 Universo de estudio, tratamiento muestral y muestra:

La recolección de la información se efectuó a través de bases de datos que tuvieron revistas indexadas como Medline, Pubmed, Scopus, Scielo, Redalyc, Dialnet, Elsevier, Google Académico, Web of Science, Taylor & Francis, Springer, Google books, biblioteca virtual de la Universidad Católica de Cuenca y otras fuentes de investigación.

II.1.3 Criterios de inclusión:

- Artículos publicados principalmente durante el período 2014-2021.
- Artículos originales y meta-análisis en español e inglés.
- Artículos originales de origen nacional, regional e internacional.

II.1.4 Criterios de exclusión:

- Artículos publicados fuera del período de estudio sin la suficiente relevancia.

II.1.5 Métodos, técnicas e instrumentos de investigación o recolección de datos:

Para la búsqueda se utilizó palabras clave como: Antraquinonas/ Anthraquinones, AQ, AQs, Antraquinonas naturales y sintéticas/ Natural and Synthetics Anthraquinones, Potenciales Aplicaciones/Potential Applications, Agentes Antimicrobianos/Antimicrobial Agents, y para lograr una búsqueda más específica se empleó operadores booleanos que son palabras que permiten conectar de forma lógica la variable principal en este caso Antraquinonas/ Anthraquinones con otras

palabras claves de la revisión utilizando “AND, OR, NOT”. AND que se utilizaron para una mayor especificidad a la búsqueda, OR para unir variables que tiene el mismo significado y NOT para evitar confusiones en el buscador de la base de datos. Se utilizaron los buscadores propios de las bases de datos antes mencionadas y el gestor bibliográfico Zotero para almacenar la información e introducir la bibliografía en normas Vancouver.

II.1.6.- Aspectos éticos

El presente proyecto de revisión bibliográfica extraerá literatura validada por la comunidad científica, lo que proporcionará a la investigación veracidad, credibilidad, autenticidad y honestidad científica. Así mismo, los revisores escogidos cuentan con la experiencia y capacidad requerida para reflexionar, analizar y criticar artículos científicos. Además, para asegurar la transparencia de la información del proyecto se recurrirá a un programa informático específico (Turnitin) para la detección de plagio, con la finalidad de aportar un documento confiable, consistente, actualizado y novedoso para el resto de lectores.

CAPÍTULO III
AGENTES PATÓGENOS
ENTEROBACTERIAS Y VIRUS RESPIRATORIOS

III. AGENTES PATÓGENOS

III.1 BACTERIAS

Las bacterias son microorganismos unicelulares procariotas, que habitan en plantas, la atmósfera y en el agua. Poseen un tamaño entre 0.5 a 2.0 micrómetros de diámetro (31). Su reproducción se da por fisión binaria y poseen todos los mecanismos que producen energía y material genético indispensable para su proceso y evolución (31). Algunas de ellas son benéficas y otras pueden llegar a ocasionar enfermedades (32), como las patógenas que se replican dentro de las células y causan complicaciones en el huésped (27,29).

III.1.2 Estructura bacteriana

En su estructura, no presentan compartimientos intracelulares delimitados por membranas ni citoesqueleto, el ADN es circular cerrado, presentan fimbrias o pilis, contiene plásmidos (material genético extracromosómico) y ribosomas (31). Cabe mencionar, que los plásmidos no son indispensables para la vida bacteriana, pero le ayuda a las bacterias a crear resistencia hacia los antibióticos o manifestar novedosas capacidades metabólicas o patogénicas (codificando factores de virulencia como las toxinas) (27,29).

Poseen una pared celular compuesta por peptidoglicano, que le brinda rigidez, consistencia y forma a la pared celular bacteriana, a su vez está conformado por “una secuencia alternante de dos azúcares, N-acetil-glucosamina (NAG) y el ácido N-acetilmurámico (NAM), unidos por enlaces $\beta(1\rightarrow4)$ ” (Figura III.1) (34).

La primera capa horizontal del peptidoglicano está compuesto por filas lineales de NAG y NAM enlazados covalentemente de forma secuencial (Figura III.2) (35). La segunda capa vertical contiene un tetrapéptido unido solamente a NAM (Figura III.2) (34). Y la tercera capa está formada por la unión de dos NAM vecinos, en donde se forma un enlace peptídico entre el cuarto aminoácido de un tetrapéptido y el tercero de otro mediante una reacción de transpeptidación (Figura III.3) (34). A partir del peptidoglicano se diferencian bacterias Gram positivas (Figuras III. 2, 3) y Gram negativas (Figuras III. 2,4) (34).

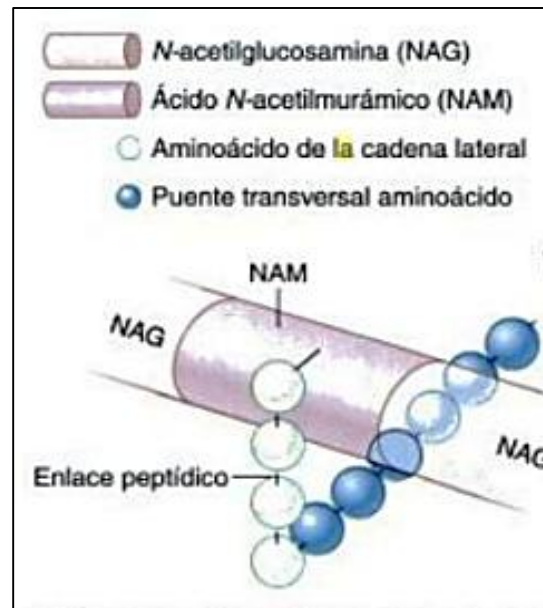


Figura III.1. Composición estructural de la pared celular bacteriana. Titora G *et al.*, 2007 ⁽³⁵⁾.

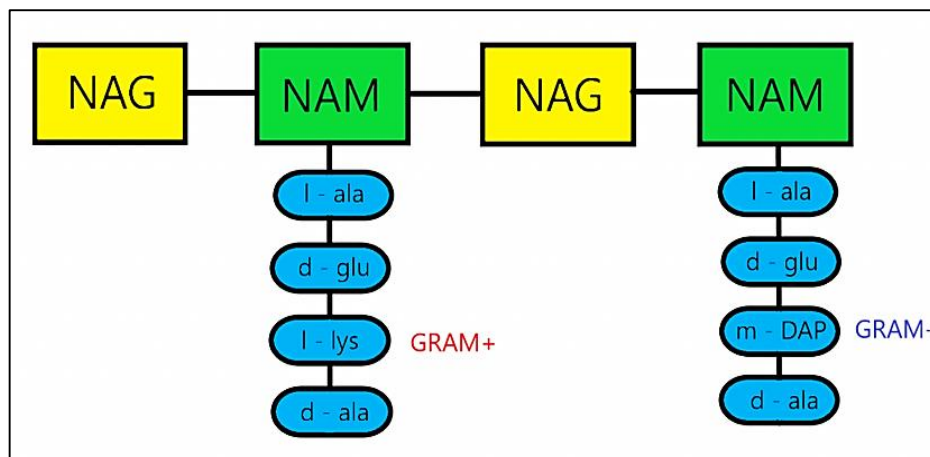


Figura III.2. Las dos primeras capas de peptidoglicano: Gram positivas y Gram negativas. Microciencia, 2020 ⁽³⁴⁾.

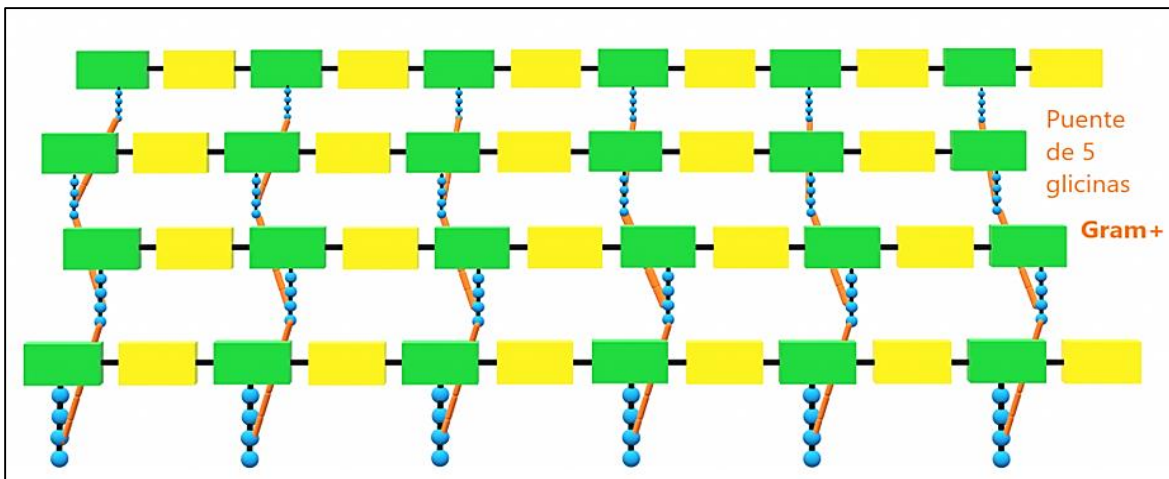


Figura III.3. Tercera capa de peptidoglicano: Gram positivas. Microciencia, 2020⁽³⁴⁾.

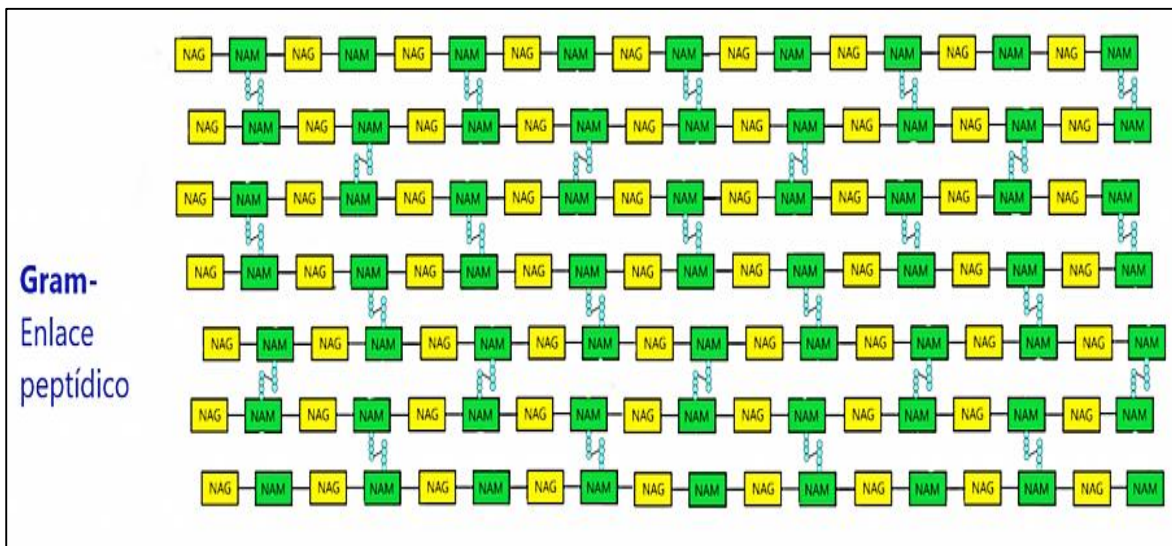


Figura III.4. Tercera capa de peptidoglicano: Gram negativas. Microciencia, 2020⁽³⁴⁾.

En bacterias Gram positivas, el peptidoglicano ocupa hasta el 90% de la pared celular, es decir, poseen una pared gruesa de peptidoglicano y muchas de estas especies presentan ácidos teicocicos en la pared celular (30,32).

La mayoría de bacterias tienen muchas láminas o capas apiladas una sobre otra y se encuentran en el exterior de la membrana plasmática. En la tinción de Gram, estas bacterias retienen dentro de sus células el primer colorante usado (cristal violeta) y se tiñen de color púrpura, debido a su gruesa pared celular formada por varias capas de peptidoglicano (Figura III.5) (30,32).

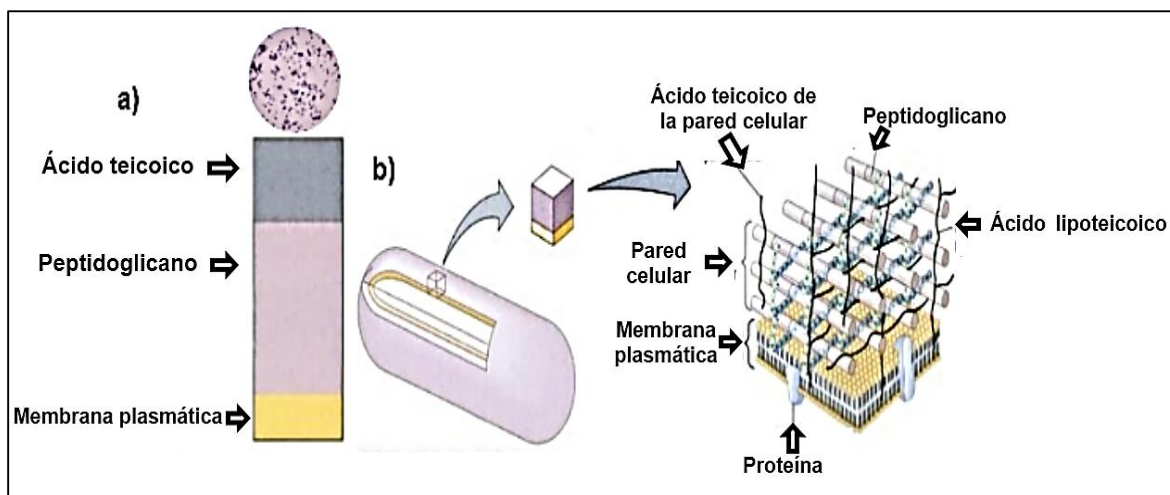


Figura III.5. Pared celular de bacteria Gram positiva. **(a)** Tinción de Gram y **(b)** Estructura de la pared celular de bacteria Gram positiva. Totor G *et al.*, 2007 ⁽³⁵⁾.

En bacterias Gram negativas, el peptidoglicano ocupa hasta el 10% de la pared celular y se ubica entre la membrana externa y la membrana interna de la célula. La mayor parte de la pared celular está formada por la membrana externa, una segunda bicapa lipídica que, aparte de fosfolípidos y proteínas, presentan polisacáridos o conocido como lipopolisacárido (LPS) (34).

En la tinción de Gram, estas bacterias se tiñen de rosa con el segundo colorante (safranina), debido a que la membrana externa es rica en lípidos (36), contienen menos peptidoglicano y su capa es mucho más delgada (Figura III.6) (34).

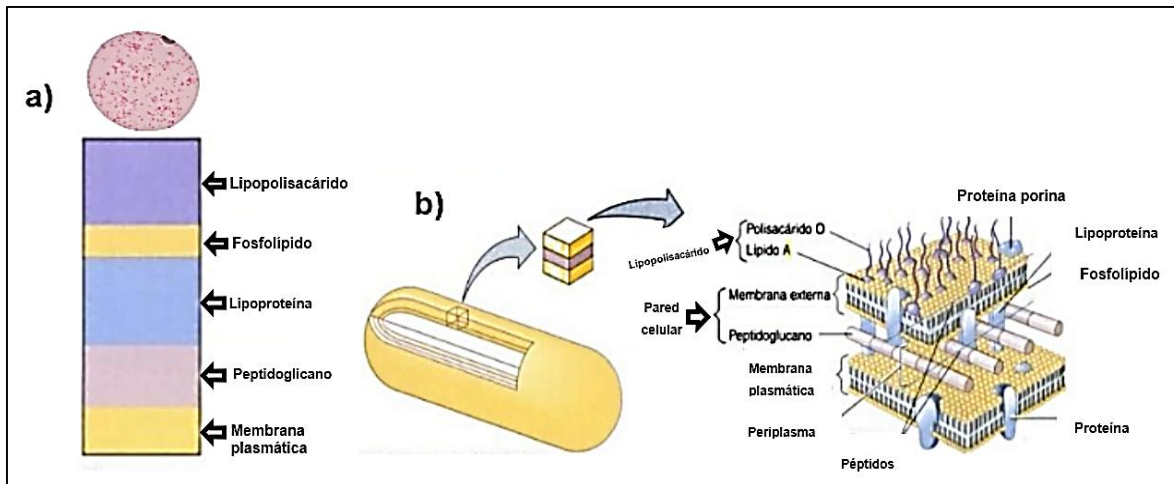


Figura III.6. Pared celular de bacteria Gram negativa. **(a)** Tinción de Gram y **(b)** Estructura de la pared celular de bacteria Gram negativa. Totorá G *et al.*, 2007 ⁽³⁵⁾.

Cabe recalcar que, la estructura antigénica de las enterobacterias es compleja y produce diversas toxinas. Algunas especies poseen una cápsula de gran tamaño, como es el caso de la especie *Klebsiella*, mientras que la especie *Enterobacter* presenta una cápsula relativamente pequeña. En su exterior está compuesta por una envoltura celular (membrana citoplasmática), pueden presentar flagelos peritricos móviles o no móviles y poseen cadenas laterales con lipopolisacáridos (Figura III.7) (37).

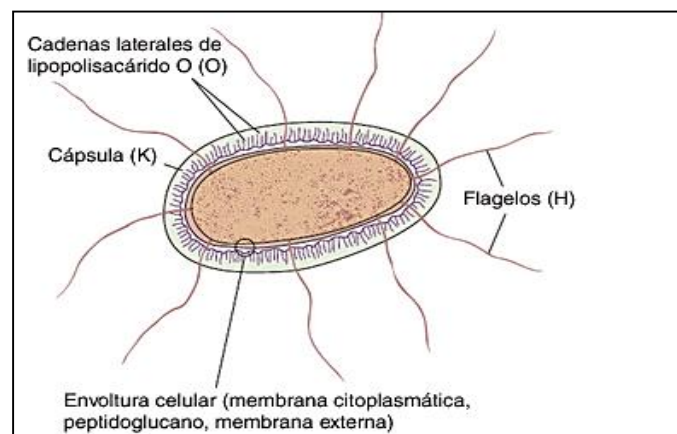
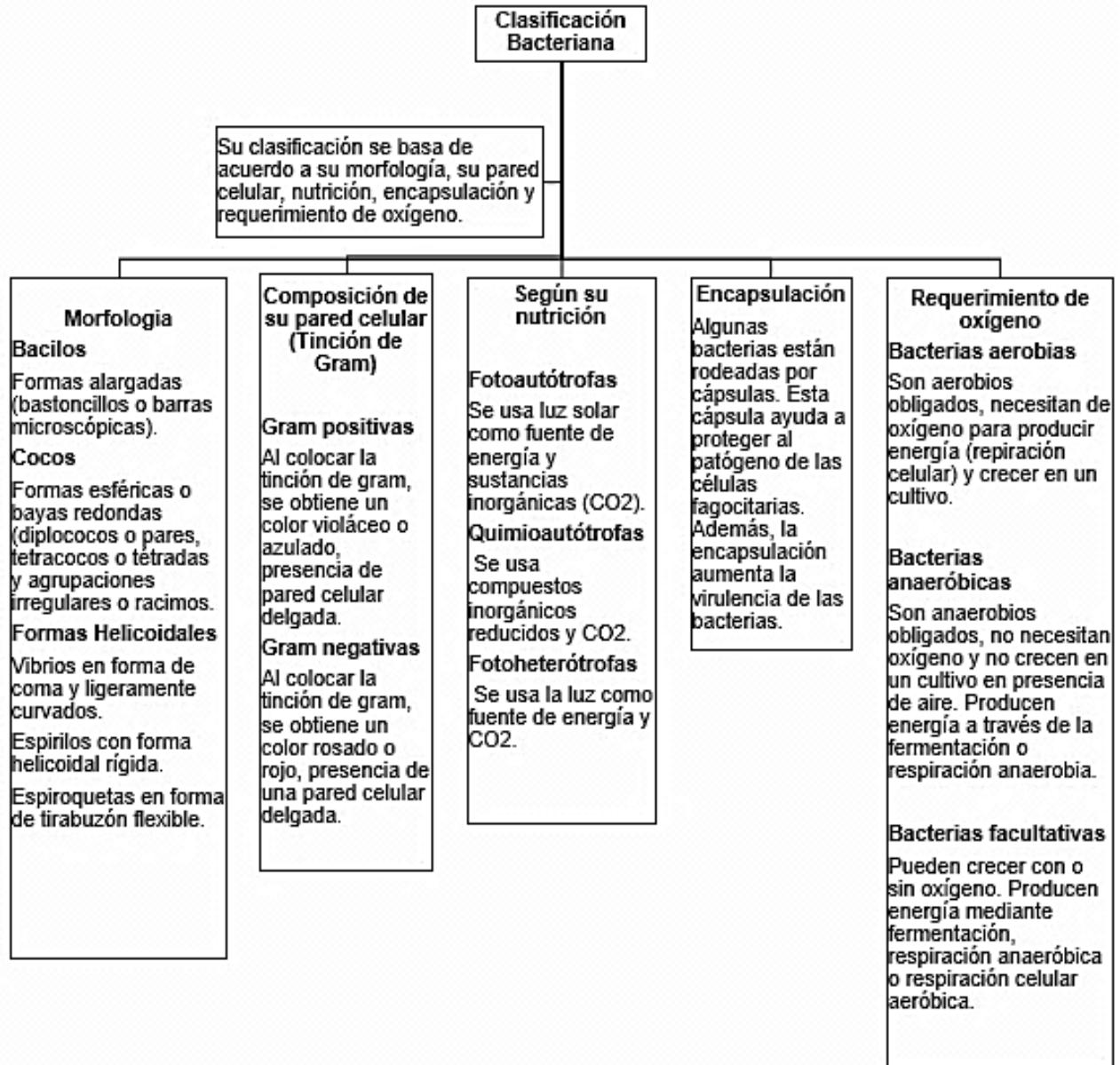


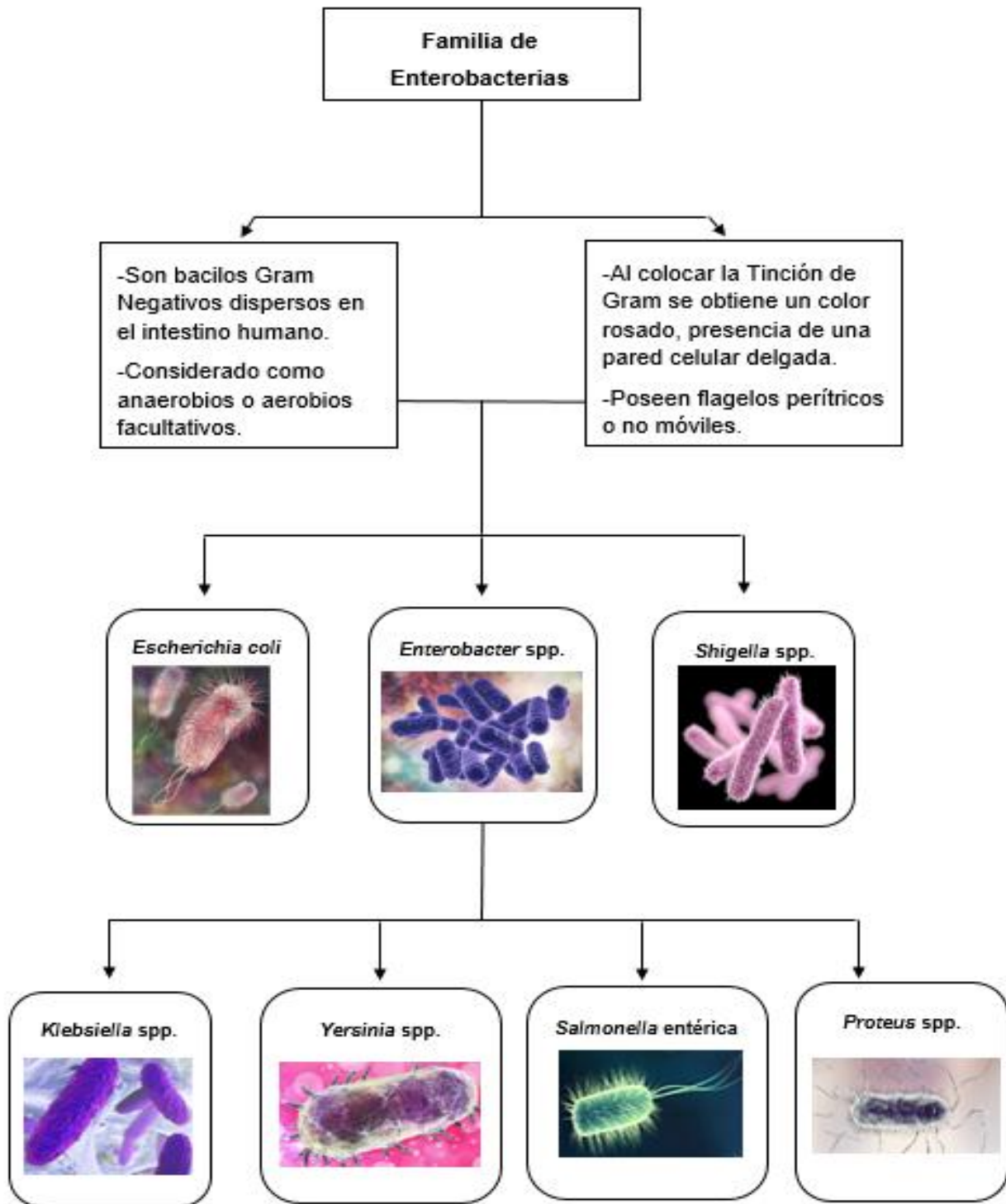
Figura III.7. Estructura antigénica de las Enterobacterias. Carroll K. *et al.*, 2019 ⁽³⁷⁾.

III.1.3 Clasificación bacteriana

Las bacterias se clasifican de acuerdo a:



Esquema III.1. Clasificación bacteriana. Brian W., 2020 ⁽²⁹⁾ y Carroll K. *et al.* , 2019⁽³⁷⁾.



Esquema III.2. Clasificación de la familia Enterobacteriaceae. Carroll K. *et al.*, 2019⁽³⁷⁾.

III.1.4 Tratamiento antibacteriano

III.1.4.1 Antibióticos

Constituyen un grupo heterogéneo de sustancias con diferentes comportamientos de tipo farmacocinético y farmacodinámico, adicionalmente despliegan una acción específica en varios patógenos que afectan al ser humano (38).

Existen diferentes tipos de clasificaciones para agrupar a los fármacos:

III 1.4.1.1 De acuerdo a la interacción bacteria-antibiótico

Dentro de este grupo están los bactericidas de acción letal que provocan lisis bacteriana y los bacteriostáticos que a diferentes concentraciones alcanzan el suero o tejidos específicos y reprimen el crecimiento y multiplicación bacteriana, pero no las destruyen (Tabla 1) (38).

III 1.4.1.2 Según el espectro de acción

Se hallan los antibióticos de espectro extendido (aminoglucósidos y carbapenemes), que actúan sobre una gran diversidad de bacterias y los antibióticos de espectro reducido (penicilinas), son eficaces únicamente contra un pequeño grupo de especies bacterianas (Tabla 1) (38).

Tabla 1. Antibióticos que inhiben la pared celular bacteriana

Antibióticos que inhiben la pared bacteriana	
Betalactámicos	Son antibióticos de origen natural o semisintético que se caracterizan por tener un anillo betalactámico, actúan inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana. El espectro de los betalactámicos incluye a bacterias Gram positivas y negativas (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , y enterobacterias productoras de betalactamasas) (38).
Betalactámicos II	Son antibióticos naturales o semisintéticos con un núcleo de ácido 6-aminopenicilánico y un anillo betalactámico unido a un anillo tiazolidínico. El principal

	<p>grupo son las penicilinas, que se diferencian unas de otras por las sustituciones alrededor del anillo ⁽³⁸⁾. Actúan inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana frente a <i>E. coli</i>, <i>K. pneumoniae</i> y bacilos anaerobios Gram negativos ^(16, 35, 34).</p>
Cefalosporinas	<p>Las cefalosporinas son antibióticos que reemplazan a las penicilinas. Las de 1^{era} generación inhiben la infección por bacterias Gram positivas; las de 2^{da} generación inhiben la infección por bacterias Gram negativas (enterobacterias); y las de 3^{ra} generación inhiben la pared celular frente a enterobacterias, poco usuales como <i>Citrobacter</i> y <i>Providencia</i> ^(16,34).</p>
Monobactámicos	<p>Los monobactámicos poseen un núcleo monocíclico. El antibiótico Aztreonam está disponible para uso clínico. Tiene una gran actividad contra bacterias Gram negativas aerobias (<i>P. aeruginosa</i>, <i>Enterobacter</i> spp. y <i>Klebsiella</i> spp.) y facultativas ⁽³⁸⁾.</p>
Carbapenemes	<p>Presentan el mayor espectro de actividad dentro de los antibióticos, Imipenem, Meropenem y Ertapenem todos estos antibióticos son desarrollados para uso clínico y su actividad bactericida se extiende a cocos Gram positivos (<i>Staphylococcus</i> spp, <i>Streptococcus</i> spp., <i>Pseudomonas</i>)⁽³⁸⁾.</p>

Fuente: Bado I. *et al.* Principales Grupos de Antibióticos ⁽³⁸⁾.

III.1.5 Resistencia bacteriana frente a antibióticos

La resistencia es la principal causa de morbilidad en el mundo, las enterobacterias por su alta capacidad de adaptación desarrollan mecanismos de resistencia frente a los antibióticos convencionales. Además, sufren de mutaciones cromosomales o

traspasan el material genético hacia otras bacterias, por lo tanto, los antibióticos dejan de ser eficaces para infecciones en los seres humanos e incluso en animales(36,37,38).

Estas mutaciones se generan por la transferencia horizontal de genes, la misma permite la variabilidad genética y evolución bacteriana, adaptándose a las variaciones del medio. Existen diferentes vías para transferir dicha información las cuales son:

Transformación: Consiste en el cambio o agregación de una bacteria de ADN libre extracelular originario de otras bacterias (37,38).

Transducción: Intercambio de ADN cromosómico o plasmídico de una bacteria a otra por medio de un bacteriófago (virus infectante de bacterias) (37,38).

Transportación: Transporte de una parte de ADN (transposon), posee genes para la resistencia hacia los antibióticos y distintos genes casete unidos (37,38).

Conjugación: Traspaso de material genético entre un par de bacterias (el donante y el receptor) por medio de una hebra sexual (pilis sexuales) o contacto físico entre ambas (37,38).

III.1.5.1 Resistencia desarrollada por las bacterias

III 1.5.1.1 Bombas de eflujo o expulsión del antibiótico del interior de la célula bacteriana

Traslada al antimicrobiano hacia el exterior celular sin ninguna modificación, pero sin ejercer su acción antimicrobiana. Estas bombas de expulsión dependen de la energía y son manejadas a modo de un sistema de eliminación de varios antibióticos(36,37,38).

III.1.5.1.2 Modificación o inactivación del antibiótico mediante enzimas hidrolíticas

Es considerado como el mecanismo más común de resistencia adquirida y se determina por la generación de enzimas que hidrolizan al antibiótico, como ejemplo se encuentra las betalactamas, consideradas como enzimas que inactivan el antibiótico al hidrolizar su anillo betalactámico (36,37,38).

III.1.5.1.3 Bloqueo de la penetración del antibacteriano mediante modificación del sitio activo

La alteración y modificación del sitio de unión del antimicrobiano resulta en la pérdida de la afinidad, por lo tanto, no le permite ejercer su acción. La modificación que presenta el aminoácido crea un blanco diferente, por lo que disminuye la afinidad de unión por el antimicrobiano (36,37,38).

III.1.5.1.4 Alteración o disminución de la permeabilidad de la membrana celular bacteriana

Se produce modificaciones en el diámetro o en la cantidad de porinas, ya que se bloquea la entrada del antimicrobiano hacia la bacteria, por lo que el antibiótico no penetra la superficie de la bacteria. Considerada como una de las formas más comunes de resistencia natural (36,37,38).

III.1.5.1.5 Biofilmes

El biofilm es un grupo de microorganismos que crecen embebidos dentro de una matriz de expolisacáridos y adheridos a un área inerte o un tejido vivo. Las bacterias que forman biofilmes están protegidas de la luz ultravioleta, de la deshidratación, de la acción de los antibióticos y otras amenazas ambientales. Dicha resistencia que posee el biofilm se debe a varios mecanismos que actúan de forma sinérgica (36,37,38).

III.1.5.1.6 Sobre-expresión del sitio blanco.

Este mecanismo solo ha sido presente en aislados clínicos de micobacterias y se desencadena mediante la duplicación de genes para transformarlos en mutaciones de los promotores participantes en el proceso de transcripción de los genes(36,37,38).

III 1.5.2 Resistencia de un microorganismo frente a un determinado fármaco

III 1.5.2.1 Resistencia Intrínseca

“La resistencia intrínseca es una propiedad natural para diferentes grupos bacterianos, un ejemplo principal es la resistencia propia de todas las bacterias Gram negativas frente a Vancomicina, condición que es invariable para las bacterias. Otro ejemplo que carece de esta resistencia son los micoplasmas, considerada como una bacteria que no poseen pared celular; por lo tanto, no son sensibles a la acción de los β -lactámicos” (36,37,38).

III 1.5.2.2 Resistencia Adquirida

La resistencia adquirida en enterobacterias es considerada como un cambio en la composición genética, suelen encontrarse en una cepa bacteriana de una especie determinada de la bacteria, un ejemplo considerable son las enterobacterias multiresistentes (36,37,38).

La resistencia de enterobacterias se debe a la presencia de β -lactamasas adquiridas, en especial las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), las cefamicinas plasmídicas (enzimas de clase C) y las carbapenemasas (EPC). De tal forma que, la antibioterapia con aminoglucósidos, quinolonas y otros grupos de antibióticos clínicamente relevantes se vuelvan ineficaces frente a estas bacterias(4).

Este tipo de resistencia constituye un verdadero problema en el área clínica, es decir, que si un antibiótico alguna vez fue eficaz para eliminar dichas bacterias al encontrarse frente a una resistencia bacteriana ya no lo es (36,37,38).

III.1.6 Enfermedades bacterianas

La familia Enterobacteriaceae es el grupo más grande y heterogéneo de bacilos gramnegativos (BGN) con importancia clínica; producen varias enfermedades en el ser humano (39). Desde el punto de vista clínico, se clasifican en:

III 1.6.1 Enterobacterias patógenas primarias.

Producen varias enfermedades en el individuo, en especial infecciones intestinales y urinarias, así como un tercio de todas las bacteriemias (39).

III 1.6.2 *Escherichia coli*

Casi todas las infecciones son endógenas, excepto las cepas productoras de gastroenteritis que se adquieren de forma exógena. “Se asocia a cuadro de gastroenteritis como a infecciones extraintestinales como la infección del tracto urinario (ITU), meningitis (sobre todo en niños menores de un mes), bacteriemias e infecciones intraabdominales. Las cepas de *E. coli* producen gastroenteritis, suelen ser más frecuentes en países en vías de desarrollo y en la población infantil; y se dividen en cinco grupos: *E.coli* enteropatógeno (ECEP), *E. coli* enterotoxigénico (ECET), *E. coli* enteroagregativa (ECEA), *E.coli* enterohemorrágico (ECEH) y *E.coli* enteroinvasivo (ECEI). Los tres primeros provocan una diarrea secretora por afectación del intestino delgado, mientras que los dos últimos suelen afectar al intestino grueso” (39).

III 1.6.2.1 ECET

Es un microorganismo responsable de la diarrea del viajero, se transmite por agua no potable y alimentos contaminados con heces fecales (39).

III 1.6.2.2 ECEP

Esta bacteria es la causante de la diarrea infantil en los países subdesarrollados, su transmisión se produce por contacto directo (persona a persona) (39).

III 1.6.2.3 ECEA

Produce diarrea acuosa persistente, asociada con la deshidratación en infantes, diarrea crónica y retraso del crecimiento (39).

III 1.6.2.4 Las cepas ECEH

“Estas cepas bacterianas afectan con mayor frecuencia a los países desarrollados y las infecciones están relacionadas con el consumo de ternera u otras carnes mal cocidas, agua, leche no pasteurizada, entre otros. Se transmite de persona a persona. Produce una diarrea leve hasta una colitis hemorrágica con dolor abdominal intenso y diarrea sanguinolenta. La cepas ECEH contiene la toxina Shiga y puede presentar complicaciones graves como el síndrome hemolítico urémico (SHU) en niños y ancianos” (39).

III 1.6.2.4 ECEI

Se manifiesta con una diarrea acuosa, aunque en algunas ocasiones puede progresar a la forma disentérica (39).

III 1.6.2.5 *E. coli* uropatógeno

“Esta bacteria es la responsable del 80 % de las infecciones de las vías urinarias. Se producen por colonización de periné y ascenso vía uretra hacia la vejiga. Dan lugar a cuadros de cistitis, pielonefritis y bacteriemia de origen urinario. Estas infecciones son más frecuentes en mujeres” (39).

III 1.6.3 *Salmonella* entérica

Los serotipos Thyphi y Paratyphi son patógenos humanos. La mayoría de infecciones se manifiestan por la ingesta de alimentos contaminados (huevos, aves y productos lácteos) y suelen transmitirse de una persona portadora de *Salmonella* hacia otra persona sana o por contaminación indirecta (alimentos o agua contaminada). Clínicamente se presentan serovariedades de *S. enterica* gastroenteríticos o salmonelosis no tifoídicas, siendo los dos más frecuentes *S. Enteriditis* y *S. Thyphimurinum*. Se manifiestan con náuseas, dolor abdominal tipo cólico, fiebre y ocasionalmente sangre en las heces. En lactantes, ancianos, pacientes inmunodeprimidos (por ejemplo, VIH) o en programa de hemodiálisis puede acompañarse de bacteriemia y producir osteoartritis, endocarditis o infección” (39).

“Por otra parte, se encuentra el grupo de las salmonellas tifoparatíficas responsables de las fiebres entéricas. *S. Typhi* es el agente causante de la fiebre

tifoidea que se caracteriza por fiebre alta, malestar general, manchas rosadas, hepatoesplenomegalia y bradicardia; y *S. Paratyphi* (A, B C) causante de la fiebre paratifoidea (forma más leve), puede producir complicaciones tardías como la perforación intestinal y hemorragia digestiva (en adultos no tratados)” (39).

III 1.6.4 *Shigella* spp.

“De esta bacteria se han reportado 4 especies: *S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii* y *S. sonnei*. Las cepas de *S. dysenteriae* producen una exotoxina (toxina Shiga), que afecta al epitelio intestinal y en menor proporción atacan a las células glomerulares. Se transmite de persona a persona por vía fecal-oral. La forma más frecuente de enfermedad es la gastroenteritis, que afecta principalmente a niños menores de 10 años. Se manifiesta con una diarrea acuosa que evoluciona en 1-2 días a dolor abdominal con espasmos y tenesmo con o sin sangre en las heces. La forma más grave se debe a *S. dysenteriae*” (39).

III 1.6.5 *Yersinia* spp.

Los patógenos descritos del género *Yersinia* son: *Y. pestis*, *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* (39).

III 1.6.5.1 *Yersinia pestis*

Produce la peste, una de las enfermedades más catastróficas de la historia. “Los vectores de transmisión son las pulgas y puede transmitirse por contacto directo con los tejidos infectados o aerosoles de un paciente con afectación pulmonar. Se manifiesta como peste bubónica, caracterizada por un periodo de incubación de unos 7 días, fiebre alta y adenopatías inflamatorias o bubones y dolorosas, localizados en la axila o en la ingle. También se puede presentar como peste neumónica junto con fiebre, malestar y síntomas pulmonares, el periodo de incubación es más corto que la bubónica” (39).

III 1.6.5.2 *Yersinia enterocolitica*

Una de manifestaciones clínicas más relevantes es la enterocolitis secundaria a la ingesta de agua o alimentos contaminados. Es bastante frecuente en niños y se

manifiesta con diarrea, fiebre y dolor abdominal. Afecta particularmente al íleon terminal (39).

III 1.6.5.3 *Yersinia pseudotuberculosis*

Puede ocasionar afectación entérica, la manifestación clínica más frecuente es la adenitis mesentérica y se asocia a eritema nodoso y artritis reactiva o síndrome de Reiter (39).

III 1.6.6 *Klebsiella spp.*

Las especies más frecuentes de enfermedades en seres humanos son *K.pneumoniae*, *K. oxytoca* y *K. granulomatis*. Generalmente causa infecciones nosocomiales, siendo los principales factores de riesgo la presencia de comorbilidades y la inmunodepresión. Se manifiesta con ITU, infección abdominal, infección de herida quirúrgica, infección de partes blandas y bacteriemia (39).

III 1.6.7 *Enterobacter spp.*

Las especies más complejas de *enterobacter* son *E. cloacae*, *E. aerogenes* y *E. sakazakii*. Ocasionan la mayor parte de infecciones urinarias e infecciones por heridas. La mayoría de las cepas contienen una β -lactamasa cromosómica denominada AmpC que las torna intrínsecamente resistentes a la ampicilina y cefalosporinas (37).

III 1.6.8 *Proteus spp.*

Las especies más frecuentes que causan enfermedades en el ser humano son *P.mirabilis*, *P. vulgaris* y *P. morganella*. Específicamente estas bacterias atacan solo cuando el microorganismo sale del tubo digestivo, haciéndose presente en infecciones urinarias, produciendo una neumonía y lesiones focales en pacientes inmunodeprimidos (37).

III.2 VIRUS

Los virus son los agentes infecciosos pequeños con un tamaño que oscila entre 20 a 300 nanómetros de diámetro, son inertes en el entorno extracelular y están constituidos solamente por un ácido nucleico, sea ADN o ARN. Se organizan en una

estructura simple y llevan a cabo su replicación exclusivamente en células vivas, en donde actúan como microorganismos oportunistas a nivel genómico. Además, utilizan toda la maquinaria celular del hospedador para sintetizar proteínas y ácidos nucleicos víricos. Los virus desencadenan enfermedades virales de relevancia clínica en las personas (viriosis), y suelen transmitirse por relación directa de un individuo enfermo a un individuo susceptible, y por relación indirecta mediante fómites o gotas infectadas que son eliminadas al conversar, toser o estornudar(33,39).

III.2.1 Estructura vírica

Los virus respiratorios se caracterizan estructuralmente por presentar una envoltura lipídica, además contienen ARN (monocatenario) en su genoma. En su exterior, presentan una capa proteica o cápside que rodea y protege al material genético(43). Adicionalmente presentan, nucleocápside (complejo de proteínas y ácido nucleico), capsómeros (unidades morfológicas) y el protómero, que en conjunto forman la partícula viral o virión (Figura III.8) (44).

El ácido nucleico vírico presenta la información necesaria para la programación de la célula infectada que la hospeda, iniciando de esta forma la síntesis de macromoléculas virales específicas y precisas para la obtención de la progenie viral. La cápside viral es la estructura más importante debido a que permite la adhesión y penetración vírica en la célula del huésped, y una vez en el interior celular, el ácido nucleico vírico se replicará e infectará exponencialmente a las células sanas (Figura III.8) (33, 41,42).

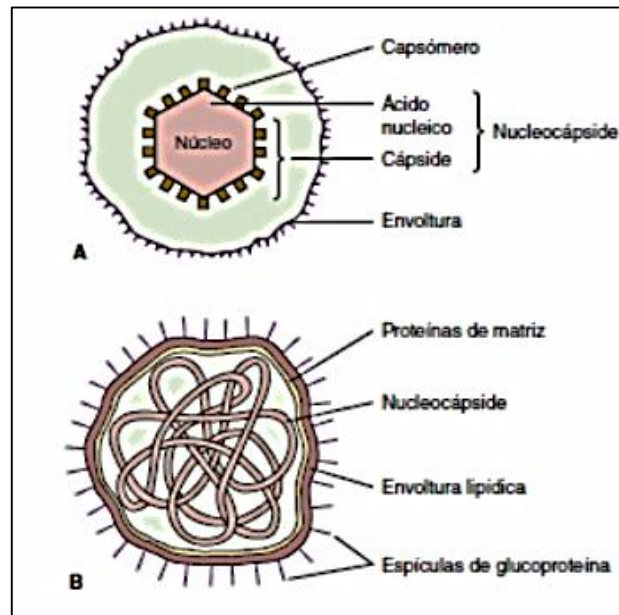


Figura III.8. Partes fundamentales de una partícula vírica. **a)** Virus con envoltura y simetría icosaédrica. **b)** Virus con simetría helicoidal. Carroll K. *et al.* , 2019 ⁽³⁷⁾.

III.2.2 Clasificación de los virus

Los virus son relativamente diversos y en gran medida se los puede diferenciar por la estructura, organización y expresión genómica, así como los métodos de replicación y propagación. Los virus capaces de infectar a seres humanos se clasifican de acuerdo al contenido de material genético (ADN o ARN). Los virus más importantes que contiene ARN son: Retrovirus (VIH), Picornavirus (Rinovirus), Coronavirus, Ortomixovirus (Influenza A o gripe) y Paramixovirus (Parainfluenza y Virus Sincitial Respiratorio) (Figura III.9); mientras que los virus que contienen ADN más importantes son: Virus del Papiloma Humano (VPH), Adenovirus, Herpesvirus y Poxvirus (Figura III.9) (33, 41,42).

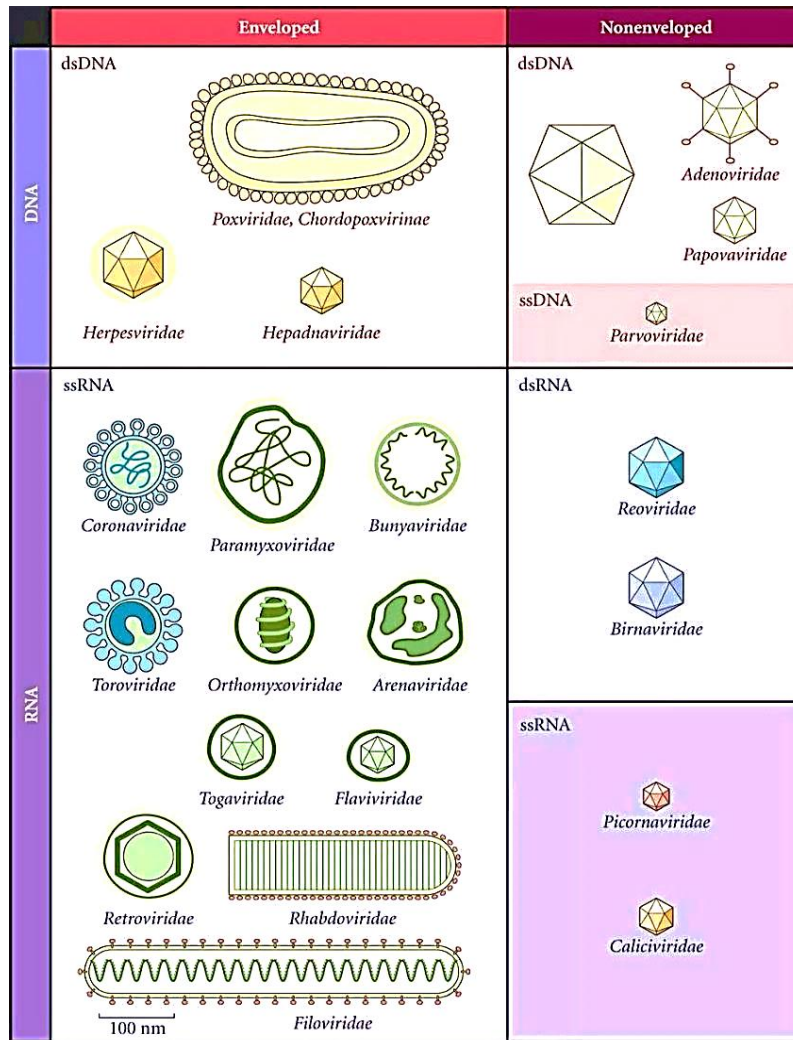


Figura III.9. Diversidad de formas y tamaños de familias de virus que contienen ADN y ARN. Carroll K. *et al.* , 2019 ⁽³⁷⁾.

III.2.3 Tratamiento antiviral

Los antivirales actúan frente a determinadas fases de infección e inhiben diferentes etapas de la replicación vírica. “Otros como interferones y citoquinas, incitan acciones inmunomoduladoras y antiproliferativas en la célula huésped”(7).

El tratamiento antiviral frente a virus respiratorios consiste principalmente en interferir sobre la acción de ciertas enzimas, tales como polimerasas, neuraminidasas o transcriptasas, con el fin de disminuir significativamente el

número de copias víricas. Los antivirales se clasifican de acuerdo al mecanismo de acción y perfil de actividad (7).

III.2.3.1 Antivíricos activos frente a ciertos virus respiratorios

Se usan antivirales de forma profiláctica o para tratar los síntomas causados por virus respiratorios. Dentro de este grupo, destacan el Oseltamivir y Zanamivir, los cuales inhibe las neuraminidasas de los virus de la Influenza A y B. Dichos antivirales están indicados para personas mayores de 18 años y ejercen la inhibición de los virus de la Influenza A y B. El Osetalmivir se administra por vía enteral y Zanamivir por vía inhalatoria. El tratamiento con estos fármacos ayuda que los síntomas reduzcan en un 50% (20,43).

En Estados Unidos, se ha autorizado el uso del antiviral Remdesivir por vía oral para el tratamiento del virus SARS-CoV-2, el cual actúa sobre la replicación del virus, bloqueando las ARN polimerasas (enzimas que transcriben los ácidos nucleicos virales), es decir que, Remdesivir evita que el virus SARS-CoV-2 tenga la facultad para generar copias víricas e impide su diseminación por el organismo (48).

III.2.3.2 Inhibidores de la Proteasa (IP)

Los IP generalmente actúan hacia el virus del VIH, siendo los más usados frente al VIH el Tenofovir disproxil (TDF)/ Lamivudina (3TC)/ Dolutegravil (DTG) (43). Poseen una estructura complementaria del lugar de acción de la enzima y actúan como inhibidores competitivos de la enzima (7). En algunas ocasiones los IP pueden causar toxicidades significativas y en algunas ocasiones puede interactuar con los fármacos prescritos. Como es en el caso de virus respiratorios (20,43).

Por otra parte, los fármacos antirretrovirales tienen como finalidad reducir la carga viral y retardar la depresión inmunológica, de tal forma que pueda así combatir la infección causada por un virus (20,43). Los antivirales actúan de la siguiente manera:

III.2.3.3 Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogos de los Nucleósidos (ITIAN)

Los antivirales actúan en la transcriptasa inversa (TI) y es característico de la familia Retroviridae, de forma especial del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Los ITIAN son muy esenciales en el ciclo replicativo viral, ya que cada vez que el virus ingresa a la célula la TI genera una copia complementaria de ADN a expensas del ARN genómico viral (7). Además, genera una segunda copia provocando que la información genética viral quede codificada en una doble cadena de ADN (20,43). Entre los ITIAN se destacan: Zidovudina, Didanosina, Zalcitabina, Estavudina, Lamivudina y Abacavir (49).

El mecanismo de acción principalmente de estos ITIAN consiste en actuar como inhibidores competitivos de los nucleósidos trifosforilados intracelulares, por ende, compiten por el sitio de unión de los nucleótidos a la TI y tratan de unirse a la nueva cadena de ADN. La función principal es impedir la unión de los nuevos nucleósidos (7).

III.2.3.4 Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No Análogos de Nucleósidos (ITINN)

Inhibe la TI del VIH de manera no competitiva, ocasionando reducción de la actividad catalítica de la enzima dependiente de magnesio. Una reacción adversa común es el exantema cutáneo, entre esto destacan: Efavirenz y Neviparina (20,43, 45).

III.2.3.5 Inhibidores de la Integrasa (II)

Los II actúan en la etapa temprana del ciclo viral (VIH) y mucho antes de la incorporación viral en el ADN del hospedador, optimizando así su eficacia. Se destaca en este grupo al Raltegravir (20,43).

III.2.3.6 Antivíricos activos frente al Herpes virus (VHS) tipo 1 y 2

El antiviral Aciclovir actúa deprimiendo la duplicación viral a través de la inhibición de la síntesis de ADN, compitiendo con el trifosfato de desoxiguanosina por el ADN polimerasa viral (50).

Dicho fármaco es de elección para el tratamiento de infecciones graves provocadas por el VHS, pero su eficacia es menor cuando existen reactivaciones del virus(20,43).

Tabla 2. Tratamiento antiviral para virus respiratorios

Virus	Antivirales
Virus de la Inmundeficiencia Humana (VIH)	Tenofovir disproxil (TDF)/ lamivudina (3TC)/ dolutegravil (DTG) ^(20,43, 45) .
Rinovirus	No requiere de tratamiento.
Coronavirus	Se recomienda: Remdesivir, Favipavir y Merimpodib ⁽⁵¹⁾ .
Influenza A	Osetalmivir, Zanamivir y Peramivir ^(20,43, 45) .
Virus Sincital Respiratorio (VRS)	Osetalmivir (Adultos) Ribavirin (Niños) ^(20,43, 45) .
Parainfluenza	Osetalmivir (Adultos) ^(20,43, 45) .

Fuente: Mateos,S. Antivirales ⁽²⁰⁾.

III.2.4 Resistencia vírica frente a los antivirales

Las resistencias de los virus se producen por mutaciones o alteraciones a nivel genómico, que resulta en una pérdida de la sensibilidad frente a uno o varios fármacos(7).

La resistencia a los antivirales y antirretrovirales se expresa como el resultado de errores durante el momento de la transcripción del ARN viral en ADN, los cuales no pueden ser detectados debido a la falta de un mecanismo de corrección de errores(20,43).

La elevada tasa de mutaciones en el genoma vírico, se han descrito en ciertos virus, tales como el virus de la Influenza A (H1N1), el Coronavirus (SARS-CoV-2) y el VIH.

Las mutaciones son la consecuencia de una replicación viral constante en presencia de concentraciones subóptimas de los antivirales (7). Además, suelen ocurrir cuando un aminoácido es sustituido por otro en los productos proteicos, y a su vez puede existir otras mutaciones como son las deleciones o inserciones de nucleótidos (7).

“El espectro de mutaciones de virus respiratorios y retrovirus constituyen una poderosa y gran reserva de variantes fenotípicas que en condiciones de un entorno cambiante favorable (presión selectiva) pudieran dirigir a una mayor patogenicidad y virulencia de una enfermedad producida por un virus ARN” (5).

Los Coronavirus (SARS-CoV-1, SARS-CoV-2) (28) y virus de la Influenza A (H1N1, H5N8) (29), pueden presentar variantes con mayor especificidad para la infección de un tejido u órganos particular (pulmones), variantes fenotípicas que puedan ser más resistentes a un determinado antiviral (Oseltamivir, en el caso de AH1N1) o variantes que sean capaces de evadir el sistema inmune de un individuo o incluso de poblaciones humanas enteras (5). De hecho, la existencia de mutantes resistentes a anticuerpos neutralizantes o mutantes de escape a las células T citotóxicas, parece contribuir a la persistencia en el organismo de dichos virus (5).

Cuando no se produce la presión selectiva por parte de los antivirales, frente a una población vírica que esta compuesta por diversas variantes genéticas conocidas como cuasi especies, pueden manifestar naturalmente resistencia a un fármaco sin necesidad de que el virus haya sido expuesto (7).

La recurrencia de resistencia viral no solo depende de factores intrínsecos del virus o de sus mutaciones, sino también de las características del tratamiento que se recomienda (20,43). El problema de las resistencias no es sólo por la aparición de las mismas ante un determinado régimen farmacoterapéutico, sino que también por el desarrollo de resistencias cruzadas que pueden limitar la respuesta a tratamientos posteriores(27).

III.2.5 Enfermedades virales

Los virus respiratorios ocasionan infecciones graves que dañan las vías aéreas altas (nariz, garganta, tráquea y bronquios) o las vías aéreas bajas (pulmones). Las primeras son las más frecuentes y manifiestan rinfaringitis aguda, farinfoamigdalitis y la rinosinusitis. Las infecciones de los pulmones manifiestan patologías más graves como la neumonía o infiltrados pulmonares intersticiales (52). Los principales virus respiratorios causantes de enfermedades víricas humanas, se clasifican en:

III.2.5.1 Picornavirus

Los picornavirus comprenden principalmente al grupo de rinovirus, causantes del resfriado común. Se aíslan principalmente de secreciones nasales y faríngeas de individuos con enfermedades respiratorias altas leves. Los rinovirus provocan infecciones respiratorias altas como el síndrome del resfriado común, acompañado de estornudos, congestión nasal, secreción nasal y disfagia, e inclusive se sobreviene una infección bacteriana que produce otitis media aguda, sinusitis, neumonitis, bronquitis, especialmente en los niños. En algunos casos, los rinovirus son los responsables de casi la mitad de exacerbaciones de asma (33,41,42).

III.2.5.2 Coronavirus

Los coronavirus pertenecen a una extensa familia de virus que pueden ocasionar diferentes afecciones, que va desde un resfriado común hasta enfermedades más complicadas. Generalmente afecta a la parte inferior del aparato respiratorio y se ha dicho que participan en la gastroenteritis de lactantes. El coronavirus es el causante del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV); mientras que los responsables del Síndrome Respiratorio Agudo Severo son el tipo SARS-CoV-1 y el nuevo tipo SARS-CoV-2.

Estas infecciones cursan con fiebre y síntomas respiratorios (tos seca y disnea). En casos más graves, pueden llegar a ocasionar neumonía, SARS, insuficiencia renal e incluso hasta la muerte de la persona. Muchos pacientes tienen radiografías torácicas anormales. Se ha descrito que SARS-CoV-2 presenta una elevada

incidencia de complicaciones y muertes, sobre todo en ancianos y pacientes inmunodeprimidos (33,41,42).

III.2.5.2 Ortomixovirus

Los ortomixovirus conocidos también como el virus de la gripe o Influenza. Se conocen tres tipos inmunitarios de virus de la gripe o Influenza: el tipo A, tipo B y tipo C. El virus de la Influenza se transmite entre personas por gotitas de secreciones nasales presentes en el ambiente o por contacto con manos o superficies contaminadas (33,41,42).

La gripe ataca principalmente a vías respiratorias superiores, la forma no complicada suele aparecer de forma brusca en adultos o niños y comprende escalofríos, dolor de cabeza, tos seca, fiebre mayor a 37°C y debilidad. Estos síntomas pueden ser desencadenados por la cepa A o B del virus de la Influenza. En cambio, la cepa C muy pocas veces ocasiona síndrome de la Influenza y más bien causa resfriados comunes (33,41,42).

Las infecciones por el virus de la Influenza se complican cuando se manifiesta neumonía, sea viral o bacteriana secundaria (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*), o una combinación de ambos microorganismos. Afecta con frecuencia a pacientes vulnerables como ancianos, niños y personas con enfermedades crónicas subyacentes (33,41,42).

III.2.5.3 Paramixovirus

Los paramixovirus comprende al Virus Sincitial Respiratorio (VRS) y a los virus de la Parainfluenza (serotipos 1, 2, 3 y 4), son los patógenos más importantes de las infecciones respiratorias en lactantes y preescolares. El VRS y el Metapneumovirus Humano, provoca en su mayoría, casos de enfermedad respiratoria grave en niños. Son habituales las reinfecciones por los virus de la Parainfluenza. Por lo general, el VRS provoca bronquiolitis, silbilancias recurrentes y neumonías; los virus de la parainfluenza tipo 1 ocasiona crup y accidente cerebro vascular; y el Metapneumovirus se manifiesta con bronquiolitis y silbilancias recurrentes(33,41,42).

Por otra parte, el retrovirus (VIH) representa un verdadero reto para la salud pública mundial, debido a su complejidad, constante mutación y daño crónico a la vida de las personas infectadas (33,41,42).

III.2.5.4 Retrovirus

El VIH, produce el Síndrome de la Inmunodeficiencia Humana (SIDA). Las infecciones por VIH afectan la calidad de vida de las personas infectadas, debido a que tras un período de infección por este virus, los individuos comienzan a desarrollar infecciones oportunistas, como resultado de las deficiencias incitadas por el virus en el sistema inmune. Aparecen ciertos síntomas y signos en la infección aguda por VIH, pero son inespecíficos. Sin embargo, se caracterizan por la depresión notable del sistema inmunológico e incluye fatiga, erupciones, cefalea, náuseas, sudoración nocturna, aparición de infecciones graves oportunistas o neoplasias poco comunes. La causa más importante de debilidad se debe a manifestaciones patológicas en el tracto gastrointestinal, que va desde el esófago hasta el colon (2,33,42).

III.3 EPIDEMIOLOGÍA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS

En los últimos años, las enfermedades emergentes bacterianas y virales presentan varios eventos epidemiológicos, que han afectado de manera crítica a los seres humanos. Adicionalmente, se encuentra el descubrimiento de nuevas enfermedades infecciosas, determinando que los niveles de control se muestren con incidencias más elevadas creando nuevos problemas sanitarios de primera magnitud, tanto en países en vías de desarrollo como en los desarrollados. Esta visión epidemiológica se completa con estudios moleculares que señalan que la influencia de intercambios genéticos en múltiples patógenos afectan específicamente la evolución de los genes de virulencia o de resistencia al tratamiento (52).

La gran capacidad de expansión de bacterias y virus propicia efectos devastadores entre la población como epidemias y pandemias que ocasionan miles de muertes a nivel mundial (1). En los últimos años, el entorno, la ciclicidad estacional y los grupos

humanos han variado significativamente, lo que ha posibilitado nuevas y diferentes interrelaciones entre dichos microorganismos y la población (52).

Todos estos factores permiten el aprovechamiento netamente de los agentes patógenos, debido a que éstos encuentran las condiciones óptimas para invadir el cuerpo humano y desencadenar infecciones agudas o crónicas, ya sean bacterianas y/o virales en los huéspedes. Por lo general, estos microorganismos llegan a causar graves enfermedades de relevancia clínica, lo que representa un alarmante problema sanitario (52).

III.3.1 Epidemiología de enfermedades bacterianas en el mundo

De acuerdo con la información y reportes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2018, se concluyó que la bacteria *Salmonella* es uno de los patógenos causante de enfermedades diarreicas en todo el mundo, ya que se ha reportado 21 millones de casos de salmonelosis humana por año a nivel mundial, de los cuales el 2.4% son mortales (53).

Hasta el momento, se han identificado más de 2.500 serotipos diferentes en dos especies: *Salmonella bongori* y *Salmonella enterica*. Estos serotipos cuando infectan a una persona provocan enfermedad, suelen ser invasivos y pueden llegar a ser mortales. Por lo general, algunos serotipos causan gastroenteritis, representando un riesgo elevado para niños, adultos mayores y pacientes inmunológicamente deprimidos. En este grupo destacan, *S. enterica* serotipo *Enteritidis* y *S. enterica* serotipo *Typhimurium*, (serotipos más importantes de *Salmonella*), se transmite de animales a seres humanos en todo el mundo (54).

La bacteria *S. typhi* es la causante de la fiebre tifoidea, infección potencialmente mortal con mayor manifestación en comunidades pobres, colectivos vulnerables y la población infantil (54). Se estima que cada año contraen fiebre tifoidea entre 11 y 20 millones de personas, de las cuales 128.000 y 161.000 fallecen. Aproximadamente entre el 60% y 80% de los casos de salmonelosis no se registran como parte de un brote conocido, o ni siquiera se diagnostican (53).

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de EEUU en el año 2014, comunicó que las enfermedades transmitidas por alimentos siguen siendo un problema relevante en este país, presentando casos de infección e incidencia por *Salmonella* spp. durante un periodo de tiempo del 2006 al 2013. La FoodNet (Agencia Reguladora y de Salud Pública) identificó 19.056 casos de infección, 4.200 hospitalizados y 80 muertos; 100.000 habitantes fueron infectados por *Salmonella* spp., seguido por *Campylobacter* spp. con 6.621, *Shigella* spp. con 2.309, *Cryptosporidium* spp. con 1.186 y finalmente *Yersenia* spp. , *Listernia* spp. y *Vibrio* spp. con una cifra menor de infectados. La incidencia fue alta en personas ancianas (65 años en adelante) y en niños menores de 5 años (55).

Según el autor Cortez H. *et al*, en su estudio titulado “Situación de las enfermedades gastrointestinales en México” publicado en México en el año 2011 informó que la Salmonelosis causada por *Salmonella* spp. constituye una de las causas más comunes de gastroenteritis en neonatos e infantes, tiene una mayor incidencia en la época de calor. Según las cifras en el periodo del 2000 hasta el 2008 se presentaron más de 16 millones de casos de fiebre tifoidea por año, 6 millones de decesos y 1.300 millones de casos por gastroenteritis con una mortalidad de 3 millones. Ambas patologías tienen la capacidad de manifestarse como pequeños brotes en lugares de confinación como los hospitales, guarderías o internados(56).

Un estudio realizado en el año 2018 por Lidia Ruiz *et al*, titulado “Presencia de Enterobacteriaceae y *Escherichia coli* multirresistente a antimicrobianos en carne adquirida en mercados tradicionales en Lima” , reveló que la vía de ingreso de los microorganismos a las personas es por medio de la cadena alimentaria. Entre estos microorganismos destacan diversos miembros de la familia Enterobacteriaceae, incluidas *Salmonella* spp., *Shigella* spp. y los patotipos diarreagénicos de *Escherichia coli* (*E. coli*) (57).

Según Cano T. y Sánchez V. en Latinoamérica, aproximadamente 77 millones de personas todavía se enferman anualmente al consumir alimentos contaminados, y de esas personas mueren alrededor de 9.000 al año. El país Ecuador atravesó por

dos brotes de infección por *Salmonella* en los últimos años; en la ciudad de Manta, Manabí registró un brote de 28 casos de salmonelosis, otro brote se presentó en el 2014, reportándose 101 casos de infecciones causadas por *Salmonella* en un grupo etario de 20 a 49 años, en su mayoría reportados por las provincias de Guayas y Manabí. Según la Gaceta Epidemiológica SIVE-ALERTA del MSP en el Ecuador se reportaron 3.331 infecciones provocadas por *Salmonella*, en el 2015 la cifra disminuyó hasta 2.727 casos y finalmente en el 2016 existieron 1.893 casos de salmonelosis (58).

El Ministerio de Salud Pública (MSP) del Ecuador en su Gaceta Epidemiológica Semanal No.26 de año 2016 reportan que las enfermedades infecciosas transmitidas por el agua y alimentos contaminados presentan 21 casos de salmonelosis con mayor frecuencia en la provincia de Manabí. El grupo de edad más perjudicado es de 20 a 49 años, con mayor incidencia el sexo femenino. Las provincias de Guayas y Manabí acumulan el 43,55% (442) del total de los casos notificados a nivel nacional. Además, se ha presentado 20 casos de fiebre tifoidea y paratifoidea. Del total de casos a nivel nacional la provincia del Guayas, Pichincha y Manabí acumulan el 44,27% (325) de los casos. El grupo de edad más perjudicado es de 20 a 49 años, mayormente el sexo femenino. Otra de las notificaciones corresponde a 12 casos de Shigelosis, la mayor cantidad de casos a nivel nacional pertenecen a las provincias de Imbabura y Pichincha que acumulan el 47,08% (186) del total de casos reportados. El grupo de edad más afectado es el de 20 a 49 años(59).

El Registro Estadístico de Camas y Egresos Hospitalarios del Ecuador ha reportado en el año 2017 los datos obtenidos de los establecimientos pertenecientes a la Red Pública Integral de Salud (RPIS) y Red Complementaria (RC) (60) , en los cuales se manifiesta que la diarrea y gastroenteritis de presunto origen infeccioso ocupa el cuarto lugar de causas de morbilidad en Ecuador con total de casos de 25.762 (60).

Por otro lado, un estudio realizado en Ecuador por investigadores de la Espol, la Politécnica Nacional y la Universidad de Cuenca publicado en el año 2019, detectó

la prevalencia de coliformes fecales como *E. coli* registrando un 80% de las casi 130 muestras de una variedad de alimentos comunes que se comercializan en las calles de Guayaquil, Quito y Cuenca (61).

III.3.2 Epidemiología de enfermedades virales en el mundo

Se estima que los virus respiratorios mundialmente manifiestan altas tasas de morbimortalidad en niños, individuos mayores de 60 años, pacientes con enfermedades crónicas y mujeres en gestación (57,58).

Según los datos e información recopilados de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC), se reportó que las epidemias que tienen mayor ocurrencia son, los brotes de Virus Sincitial Respiratorio (VSR), Influenza A o temporada de gripe que se presentan con mayor frecuencia en la estacionalidad invernal; MERS-CoV incidencia relacionada con la estacionalidad en hospedadores animales (camellos) y la introducción en humanos provoca enfermedad aguda; VIH enfermedad crónica relacionada con un ambiente biótico y deficiencias nutricionales estacionales; el Herpes genital infección crónica que se produce con la exposición estacional con mayor incidencia elevada en primavera/verano; y la Poliomiелitis se presenta durante el verano (20).

De acuerdo con OMS en el año 2018, reportó que las infecciones respiratorias agudas (IRA) representan un gran desafío e importante problema de salud en el mundo que mantiene su actualidad, por sus grandes cifras de morbimortalidad entre las personas. A nivel mundial, las causas más frecuentes de infecciones víricas son la gripe y la neumonía (45).

Según la OMS en el año 2018, informó que la gripe estacional es una infección vírica aguda. “Los virus de la Influenza (A, B, C, D) circulan por todo el mundo, pero los principales causantes de las epidemias estacionales son los virus gripales de tipo A y B. El subtipo A(H1N1) pdm09 fue el causante de la pandemia de 2009. La enfermedad puede ser leve, grave o incluso mortal” (59,60). “La hospitalización y la

muerte son más frecuentes en pacientes vulnerables y se calcula que las epidemias anuales causan 3 a 5 millones de casos graves y 290.000 a 650.000 muertes. En los países latinoamericanos, se estima que el 99% de las muertes de menores de 5 años con infecciones de las vías respiratorias inferiores están relacionadas con la gripe” (59, 60, 61).

De acuerdo a los registros de los CDC de Estados Unidos en el año 2018, manifestó que el VRS ocasiona infecciones graves en los pulmones, incluidas bronquiolitis (infección de las vías respiratorias pequeñas de los pulmones y neumonía (infección de los pulmones) (66). “Cada año en los Estados Unidos, más de 57.000 niños menores de 5 años son hospitalizados debido a infecciones por este virus y aproximadamente 177.000 adultos mayores son hospitalizados cada año con infecciones por el virus, de los cuales 14.000 mueren por esta causa”(66).

“De acuerdo con la OMS y OPS en el año 2021 se han registrado aumentos exponenciales en los casos globales de contagios y defunciones por COVID-19 (SARS-CoV-2), desde enero hasta el 08 de febrero de 2021, en 56 países y territorios de la Región de las Américas (67). Desde la última actualización epidemiológica publicada, fueron notificados 6.574.308 casos confirmados de COVID-19, incluidas 158.356 defunciones adicionales en la región de las Américas, lo que representa de 14% de casos y de 14% de defunciones”(67).

“Hasta el 22 de febrero de 2021, un total de 20'.747.458 casos de COVID-19 han sido registrados en América Latina y el Caribe. Brasil es el país más afectado por esta pandemia en la región con alrededor de 10,2 millones de casos confirmados. Colombia se localiza en segundo lugar con más de 2,2 millones de infectados. México, por su parte, ha registrado un total de 2.041.380 casos” (68). “Dentro de los países más afectados por el nuevo tipo de coronavirus en América Latina también se encuentran Argentina, Perú, Chile y Ecuador. En el caso de Ecuador, se han registrado un número de 274.673 de contagios por COVID-19” (68).

Las cifras de las redes sanitarias internacionales, regionales y nacionales varían cada día, ya que los contagios y decesos están en ascenso por las nuevas variantes del SARS-CoV-2 (69).

Los reportes de defunciones según el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) del Ecuador en los años 2018 y 2019, mostraron que las enfermedades respiratorias como la Influenza, neumonía y patologías crónicas de las vías respiratorias inferiores se encuentran entre las principales causas de muerte en Ecuador (70).

“La Influenza causada por el virus A (H1N1) junto con las neumonías ocupan el cuarto lugar de fallecimiento y representa el 5,6% del total de fallecidos en el país. Por ambas enfermedades han muerto 4.104 personas en 2018 y 4.149 en el 2019, existiendo un crecimiento del 1,1% (71). Tanto la Influenza como la neumonía afectan más a hombres que a mujeres y de acuerdo con las edades, en el 2019, ocuparon el cuarto lugar de los decesos en ancianos; el sexto en adolescentes y el tercer lugar en niños y niñas” (71).

“De acuerdo al INEC del Ecuador en el año 2019, se registraron 74.220 defunciones generales teniendo un crecimiento del 4,5% con respecto al año 2018. Entre las principales causas de muerte se reportó la Influenza y neumonía, en hombres y mujeres con un 5,6% de fallecidos; en niños y niñas (0 -11 años) con un 7,3%; y adultos mayores con un 7%” (71).

Además, las cifras reportadas en el año 2020 afirman que la neumonía sigue siendo la principal causa de mortalidad hospitalaria en el país, ya que 1.701 hospitalizados mueren por neumonía al año. Se espera que en el presente año exista un repunte de casos de fallecidos por neumonía debido al SARS-CoV-2 (72).

Por otra parte, la OMS en el año 2020 informó que el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) continúa siendo un grave problema para la salud pública mundial. Se calcula que ha acabado con casi 33 millones de vidas y se estima que a finales del año 2019 había 38 millones con el VIH. Las poblaciones claves presentan un mayor riesgo de adquirir el VIH en todos los países y regiones, destacándose “hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, personas que se inyectan drogas, personas reclusas en cárceles y otros entornos cerrados, trabajadores del sexo y sus clientes y personas transgénero” (73).

“En el 2019, los grupos de población clave y sus parejas sexuales representaron más del 60% de todas las nuevas infecciones por el VIH en el grupo etario de 15 a 49 años (se estima que un 62%). En cada una de las siguientes regiones: Europa (oriental, central y occidental) y Asia central, Asia y el Pacífico, América del Norte, Oriente Medio y el Norte de África, estos grupos representaban más del 95% de las nuevas infecciones por el VIH” (73).

“El VIH ataca al sistema inmunitario y debilita las defensas propias del organismo frente a múltiples infecciones y contra determinados tipos de cáncer. A medida que el virus destruye las células inmunitarias e impide el normal funcionamiento de la inmunidad, la persona contagiada se va deteriorando hasta alcanzar una situación de inmunodeficiencia” (73). La fase complicada del VIH es el SIDA, que de acuerdo a la persona puede tardar varios años en manifestarse, sino se trata a tiempo (73).

Además, se reportó que el VIH tiene la capacidad de constantemente mutar y multiplicarse en presencia de cierto fármacos antirretrovirales, por lo tanto, es considerado como farmacorresistente al tratamiento (74).

CAPÍTULO IV
COMPUESTOS ANTRACÉNICOS
ANTRAQUINONAS Y SUS DERIVADOS

IV. COMPUESTOS ANTRACÉNICOS: ANTRAQUINONAS Y SUS DERIVADOS

IV.1 COMPUESTOS ANTRAQUINÓNICOS

Las antraquinonas (AQs) conocidas como antracenodionas o dioxoantracenos (75), son compuestos orgánicos aromáticos que representan el grupo más importante y amplio de quinonas naturales (72,73). Las antraquinonas y sus derivados se encuentran mayormente distribuidos en la naturaleza, debido a que son producidos como metabolitos secundarios en plantas, líquenes, insectos y hongos filamentosos superiores. Se presentan en forma libre o combinados como glucósidos (71,74). Constituyen una gran variedad estructural de compuestos dentro del grupo de los policétidos (77).

Las antraquinonas se construyen estructuralmente a partir de un anillo de antraceno con una dicetona en la posición 9,10; sus derivados antraquinónicos presentan diferentes grupos funcionales en diversas posiciones alrededor del núcleo básico o antraceno (Figura IV.10) (75).

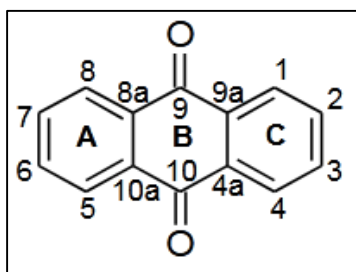


Figura IV.10. Núcleo básico de las antraquinonas. Mugas M. *et al.*, 2018 ⁽¹³⁾.

La antraquinona se caracteriza por ser un compuesto amarillo-claro con sustituyentes auxocrómicos en una o más de sus ocho disposiciones, sobre todo, en las cuatro posiciones (a-), lo cual permite una mayor intensidad del color que va desde rojo intenso fuerte hasta el negro (78).

Además de su uso conocido como tintes naturales, varias actividades biológicas han sido descritos en la literatura para las antraquinonas (78), entre las cuales sobresalen como: laxantes (78), astringentes (78), antitumorales (77,78), antiinflamatorios (78,79), diuréticos (78) , antiartríticos (82), anticancerígenos (83),

antifúngico (84), antibacterianos (85), antivirales (86), antipalúdicos (87) y actividades antioxidantes (14).

IV.2 CLASIFICACIÓN DE COMPUESTOS ANTRACÉNICOS

Los compuestos antraquinónicos vegetales derivados del antraceno se clasifican según el estado de oxidación y/o reducción presente en el anillo central (Figura IV.11), en siete grupos estructurales:

IV.2.1 Antraquinonas

Forma oxidada (genina oxidada o libre) (88) , que contiene una dicetona en el anillo central en posición C-9 y C-10 (89).

IV.2.2. Antronas

Forma reducida (genina reducida), que presenta un solo grupo cetona en el anillo central (86,87). Se oxida con facilidad a antraquinonas, debido a la reactividad de las posiciones 9 y 10 del antraceno (89). Presentes en la naturaleza en forma de heterósidos .

IV.2.3 Diantronas (biantronas)

Forma reducida, compuestos diméricos de las antronas (89). Conocidas como compuestos dímeros que se clasifican en:

- Homodiantronas, que están formadas por dos antronas iguales.
- Heterodiantronas, que están formadas por dos antronas diferentes (13).

IV.2.4 Antranoles

Forma reducida, con grupos cetona reducidos a hidroxilos (89). Se oxidan relativamente fácil a antraquinonas y son la forma tautomérica de las oxantronas(88).

IV.2.5 Oxantronas

Forma reducida, con función cetona en el anillo central (90).

IV.2.6 Naftodiantronas

Poseen una estructura derivada del naftaleno. Son dímeros de las antronas con uniones anexas entre las dos unidades (90).

IV.2.7 Dihidroantranoles (antrahidroquinonas)

Presenta una sola función alcohol en el anillo central. Son bastante inestables y tienden a degradarse fácilmente (89).

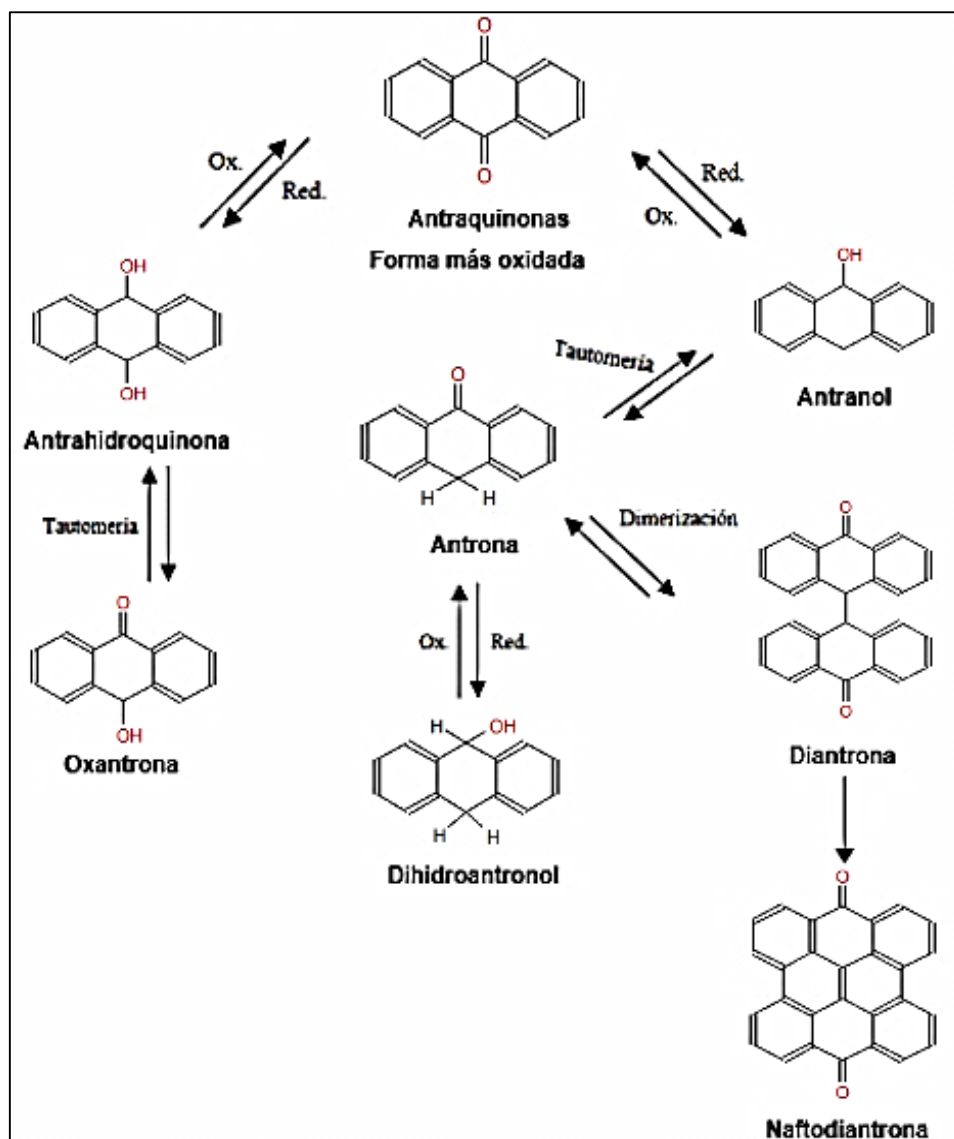


Figura IV.11. Estructuras básicas de antraquinonas y sus derivados, obtenidos por procesos de oxidación y reducción. Osorio E, 2014 ⁽⁹⁰⁾.

IV.3 CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES DE ANTRAQUINONAS

La antraquinona 9,10-dioxoantraceno representan un subgrupo muy importante de metabolitos secundarios, su estructura se basa en un sistema planar y rígido, formado por tres anillos aromáticos (A-B-C) que contiene dos funciones cetona en las posiciones 9 y 10 de los carbonos respectivos (13).

La gran mayoría de antraquinonas aparecen en forma de heterósidos, debido a que se combinan con diferentes azúcares. A menudo, el glúcido se encuentra unido a los grupos hidroxilos o enlazado directamente al núcleo (73,87). La amplia diversidad de derivados antraquinónicos que se encuentran en la naturaleza se diferencian por dos grandes razones, debido a los sustituyentes y al patrón de sustitución en los anillos A y C (13). Por lo general, son hidroxiladas con propiedades fenólicas, sus aglicones pueden presentar otros sustituyentes como el grupo metil (-CH₃), metoxilo (O-CH₃) y grupos metil oxidados como el hidroximetilo (-CH₂-OH), aldehído (-CHO) y carboxilo (-COOH) (73,88)

Las formas heterosídicas presentan como ligandos los carbohidratos, principalmente glucosa, ramnosa, rutinosa, xilosa, primeverósido, isomaltosa, apiósido y gentiobiósido (Figura IV.12) (13).

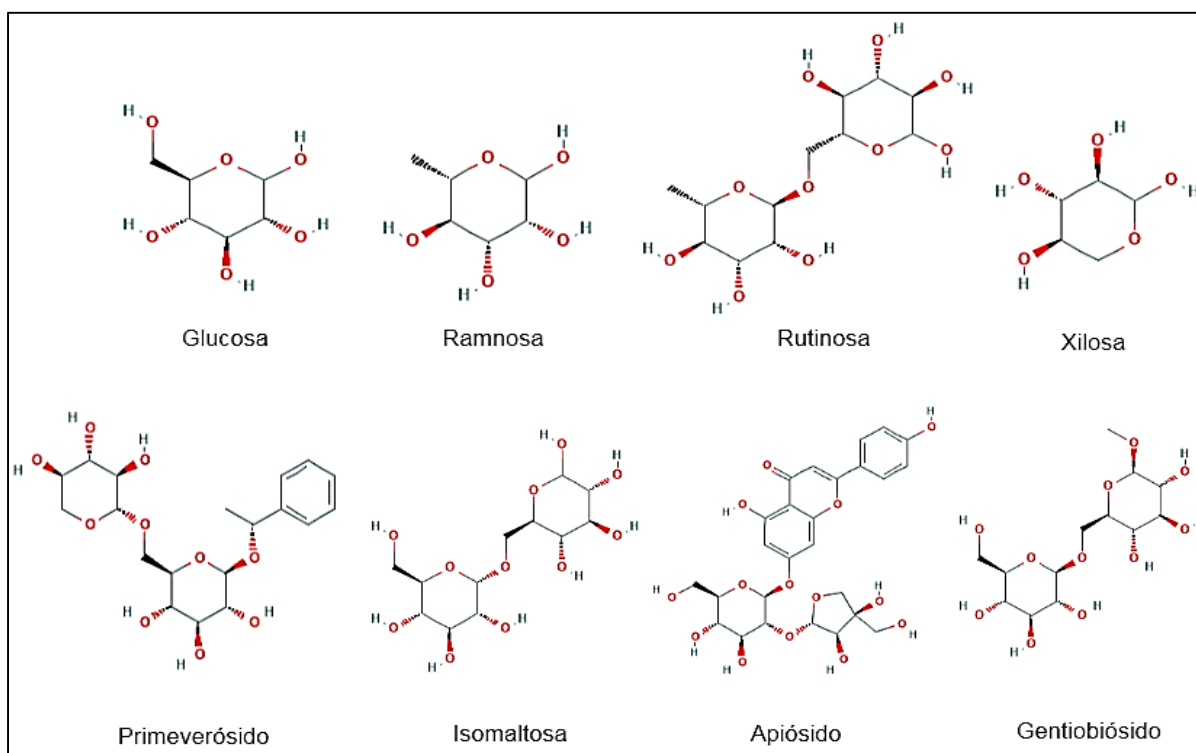


Figura IV.12. Los ligandos (carbohidratos) de las formas antraquinónicas heterosídicas. PubChem, 2019 ⁽⁹¹⁾.

De la antraquinona derivan una serie de compuestos, de los cuales algunos de ellos tienen propiedades colorantes, laxantes, y efectos antibióticos y antivíricos. Las propiedades y efectos terapéuticos de los derivados antraquinónicos dependen de la posición que ocupen los grupos hidroxilos (OH) en su estructura (92).

A continuación, se enumeran los compuestos antraquinónicos más importantes de acuerdo a la estrecha relación que existe entre sus estructuras y los potenciales efectos terapéuticos:

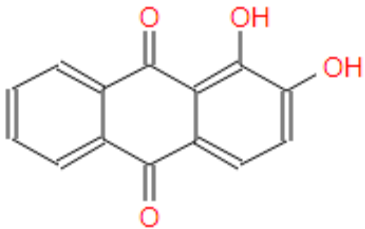
IV.3.1 Geninas oxidadas (AQs)

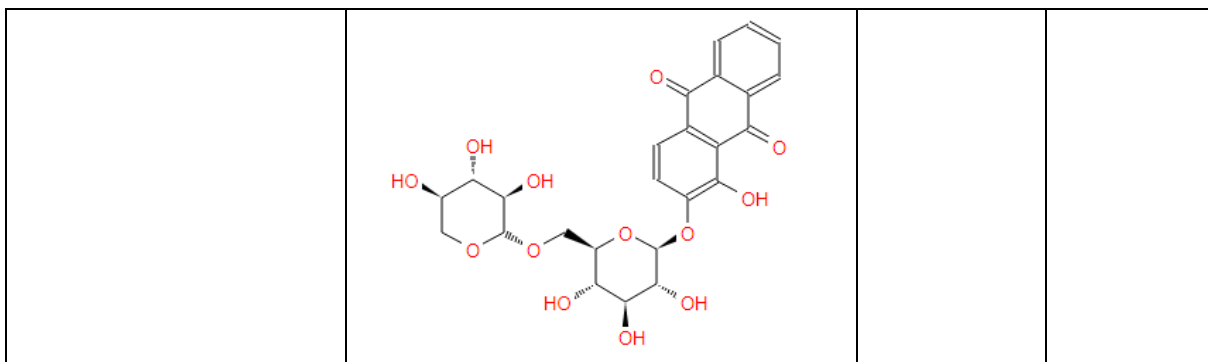
Los compuestos antraquinónicos naturales se encuentran en forma de heterósidos, siendo mínima la presencia de geninas (AQs no unidas a azúcares) (92).

IV.3.2 Dihydroxiantraquinonas con sustituciones C-1 y C-2; C-1 y C-3; C-1 y C-6

Las dihidroxiantraquinonas son compuestos que presentan propiedades tintóreas ampliamente utilizadas en la industria de la textilería. Principalmente, poseen dichas propiedades debido a que contienen dos grupos OH como mínimo en su estructura, generalmente en las posiciones 1 y 2 de los carbonos correspondientes, conocidas como las 1,2-Dihydroxiantraquinonas (Tabla 3) (92). Dentro de este grupo de pigmentos, también se incluyen a otras dihidroxiantraquinonas que presentan los dos grupos OH en las posiciones 1,3 y 1,6 de los carbonos (Tablas 4,5), las trihidroxiantraquinonas con tres grupos OH (Tabla 6) y tetrahidroxiantraquinonas con cuatro grupos OH (Tabla 7) (78).

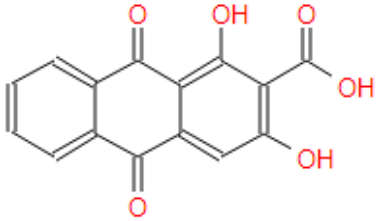
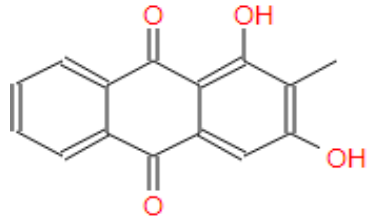
Tabla 3. Estructuras químicas de compuestos dihidroxiantraquinónicos con sustituciones en C-1 y C-2.

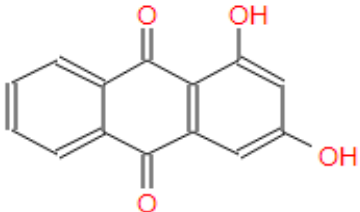
1,2-Dihydroxiantraquinonas 2 Grupos Hidroxilos (OH)	Fórmula química	Color	Origen
<p style="text-align: center;">Alizarina ⁽⁷⁸⁾</p>	<p style="text-align: center;">1,2-dihydroxiantraquinona ⁽⁷⁸⁾</p> 	<p style="text-align: center;">Rojo ⁽⁷⁸⁾</p>	<p style="text-align: center;">Natural y Sintética ⁽⁷⁸⁾</p>
<p style="text-align: center;">Ácido ruberítrico (Glucósido de la Alizarina) ⁽⁷⁸⁾</p>	<p style="text-align: center;">2-primeverósido de alizarina (6-O-β-D-xilopiranosil-β-D-glucosa) ⁽⁷⁸⁾</p>	<p style="text-align: center;">Amarillo ⁽⁷⁸⁾</p>	<p style="text-align: center;">Natural ⁽⁷⁸⁾</p>



Fuente: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Pigmentos Naturales Quinónicos ⁽⁷⁸⁾.

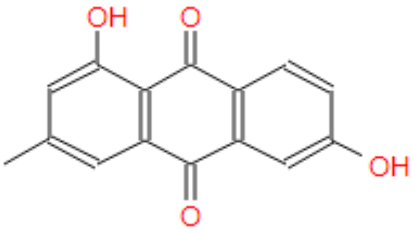
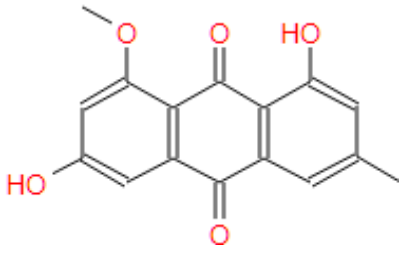
Tabla 4. Estructuras químicas de compuestos dihidroxiantraquinónicos con sustituciones en C-1 y C-3.

1,3-Dihidroxiantraquinonas 2 Grupos Hidroxilos (OH)	Fórmula química	Color	Origen
Munjistina ⁽⁷⁸⁾	Ácido 1,3-dihidroxi-9,10-dioxoantraceno-2-carboxílico ⁽⁹³⁾ 	Naranja-rojo ⁽⁹⁴⁾	Natural ⁽⁷⁸⁾
Rubiadina ⁽⁹⁵⁾	1,3-dihidroxi-2-metilantraceno-9,10-diona ⁽⁹⁵⁾ 	Amarillo ⁽⁹⁶⁾	Natural ⁽⁹⁶⁾

Xantopurpurina ⁽⁷⁸⁾	1,3-dihydroxiantraceno-9,10-diona ⁽⁹⁷⁾ 	Amarillo ⁽⁷⁸⁾	Natural ⁽⁷⁸⁾
---------------------------------------	--	--------------------------	-------------------------

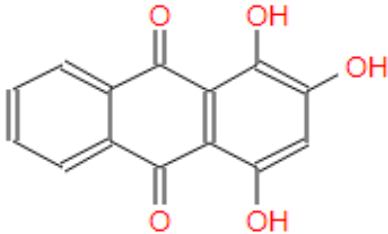
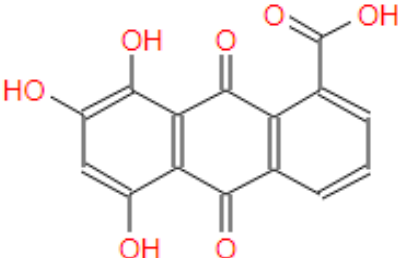
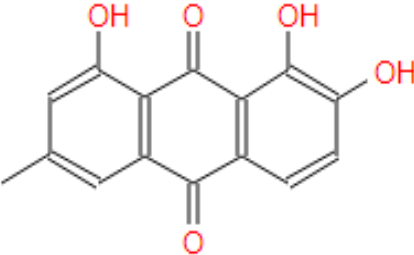
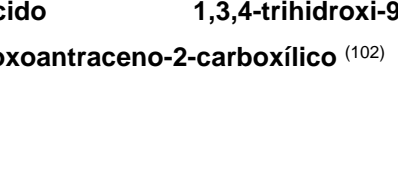
Fuente: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Pigmentos Naturales Quinónicos ⁽⁷⁸⁾ y PubChem ⁽⁹¹⁾.

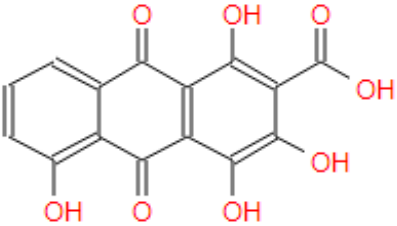
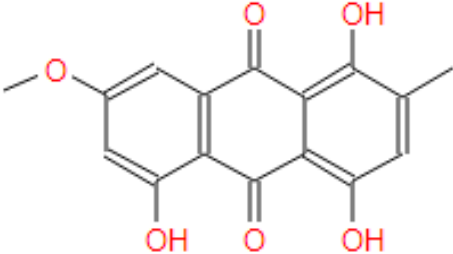
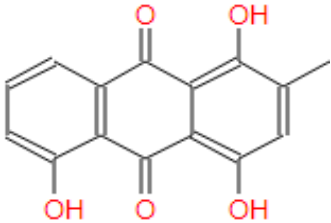
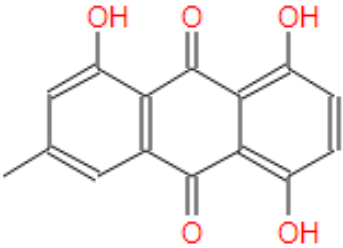
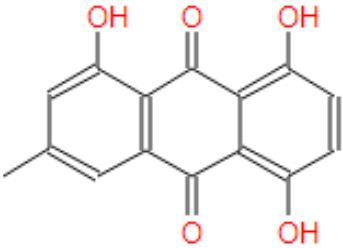
Tabla 5. Estructuras químicas de compuestos dihidroxiantraquinónicos con sustituciones en C-1 y C-6.

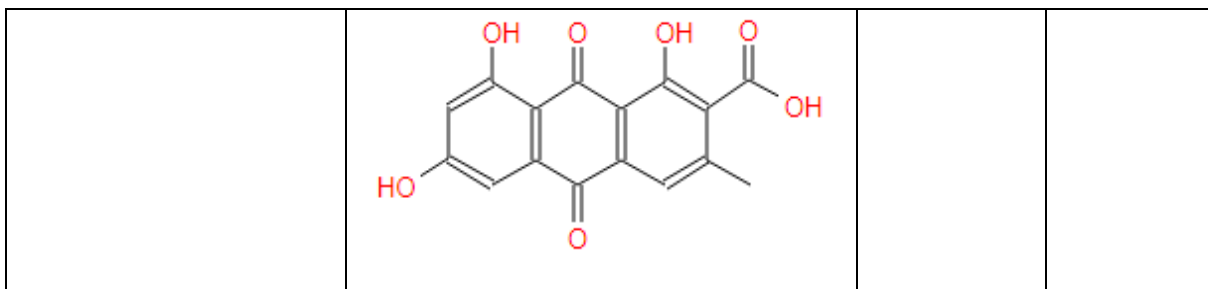
1,6-Dihydroxiantraquinonas 2 Grupos Hidroxilos (OH)	Fórmula química	Color	Origen
Formarina ⁽⁷⁸⁾	1,6-dihidroxi-3metilantraceno-9,10-diona ⁽⁷⁸⁾ 	Anaranjado ⁽⁷⁸⁾	Natural ⁽⁷⁸⁾
Questina ⁽⁷⁸⁾	1,6-dihidroxi-8-metoxi-3-metilaantraceno-9,10-diona ⁽⁹⁸⁾ 	Anaranjado ⁽⁷⁸⁾	Natural ⁽⁷⁸⁾

Fuente: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Pigmentos Naturales Quinónicos ⁽⁷⁸⁾.

Tabla 6. Estructuras químicas de compuestos trihidroxiantraquinónicos

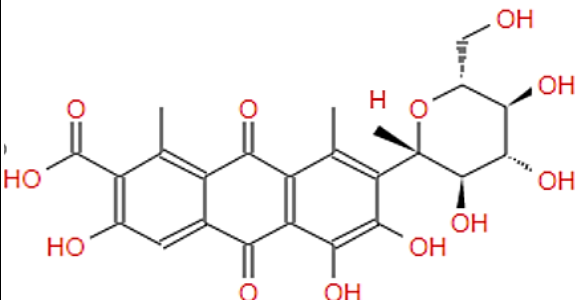
Trihidroxiantraquinonas 3 Grupos Hidroxilos (OH)	Fórmula química	Color	Origen
Purpurina ⁽⁷⁸⁾	1,2,4-trihidroxiantraceno-9,10-diona ⁽⁹⁹⁾ 	Rojo- Amarillo ⁽⁷⁸⁾	Natural ⁽⁷⁸⁾
Boletol ⁽¹⁰⁰⁾	Ácido 5,7,8-trihidroxi-9,10-dioxoantraceno-1-carboxílico ⁽¹⁰⁰⁾ 	Rojizo ⁽¹⁰⁰⁾	Natural ⁽¹⁰⁰⁾
Nataloe-emodina ⁽⁷⁸⁾	1,2,8-trihidroxi-6-metilantraceno-9,10-diona ⁽¹⁰¹⁾ 	Amarillo ⁽⁷⁸⁾	Natural ⁽⁷⁸⁾
Pseudopurpurina ⁽⁷⁸⁾	Ácido 1,3,4-trihidroxi-9,10-dioxoantraceno-2-carboxílico ⁽¹⁰²⁾ 	Rojo ⁽⁷⁸⁾	Natural ⁽⁷⁸⁾

			
Eritroglaucina ⁽⁷⁸⁾	1,4,5-trihidroxi-7metoxi-2-metilantraceno-9,10-diona ⁽¹⁰³⁾ 	Rojo-oscuro ⁽⁷⁸⁾	Natural ⁽⁷⁸⁾
Islandicina ⁽⁷⁸⁾	1,4,5-trihidroxi-2-metilantraceno-9,10-diona ⁽¹⁰⁴⁾ 	Rojo ⁽⁷⁸⁾	Natural ⁽⁷⁸⁾
Helmintosporina ⁽⁷⁸⁾	1,5,8-trihidroxi-3-metilantraceno-9,10-diona ⁽¹⁰⁵⁾ 	Pardo-castaño ⁽⁷⁸⁾	Natural ⁽⁷⁸⁾
Endocrocina ⁽⁷⁸⁾	Ácido 1,6,8-trihidroxi-3-metil-9,10-dioxoantraceno-2-carboxílico ⁽¹⁰⁶⁾ 	Rojo ⁽⁷⁸⁾	Natural ⁽⁷⁸⁾



Fuente: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Pigmentos Naturales Quinónicos ⁽⁷⁸⁾ y PubChem ⁽⁹¹⁾.

Tabla 7. Estructuras químicas de compuestos tetrahidroxiantraquinónicos

Tetrahidroxiantraquinonas 4 Grupos Hidroxilos (OH)	Fórmula química	Color	Origen
Ácido cármico ⁽⁷⁸⁾	3,5,6,8-tetrahidroxi-1-metil-9,10-dioxo-7-[(2 S,3 R,4 R,5 S,6 R)-3,4,5-trihidroxi-6-ácido (hidroximetil) oxan-2-il] antraceno-2-carboxílico ⁽¹⁰⁷⁾ ó Ácido antraquinón-7-glucopiranosil-3,5,6,8-tetrahidroxi-1-metil-2-carboxílico ^{(78),(108)} .	Marrón violáceo oscuro- Rojo brillante ó oscuro ⁽⁷⁸⁾	Natural ⁽⁷⁸⁾
			

Fuente: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Pigmentos Naturales Quinónicos ⁽⁷⁸⁾.

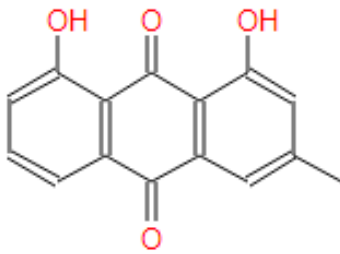
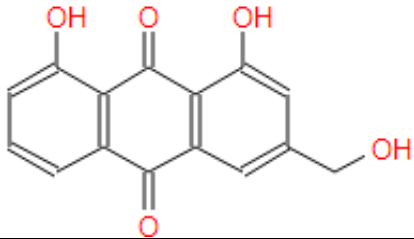
IV.3.3 1,8-Dihidroxiantraquinonas

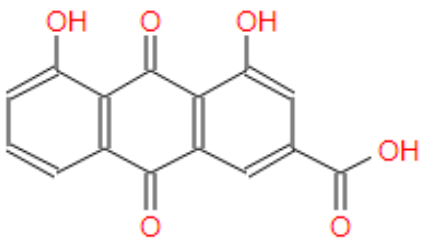
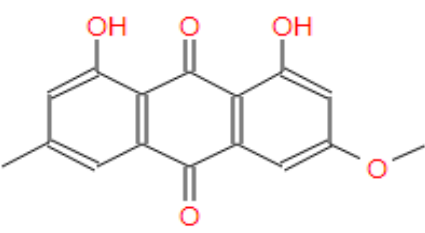
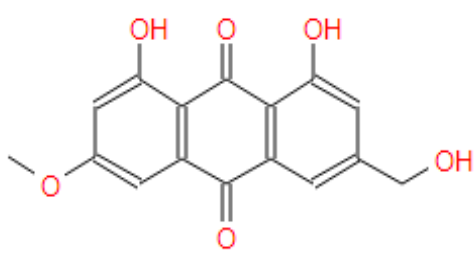
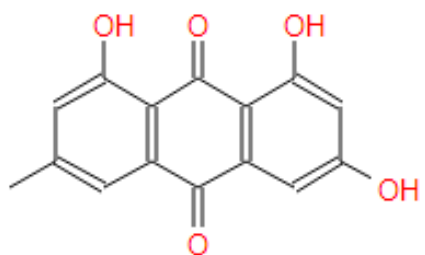
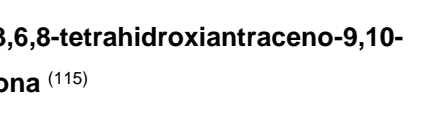
Las 1,8-dihidroxiantraquinonas son compuestos monoméricos que manifiestan propiedades laxantes, antimicrobianas y citotóxicas, debido a que en su estructura presentan como mínimo dos hidroxilos (OH) en posiciones 1 y 8 de los carbonos correspondientes ⁽⁷⁸⁾.

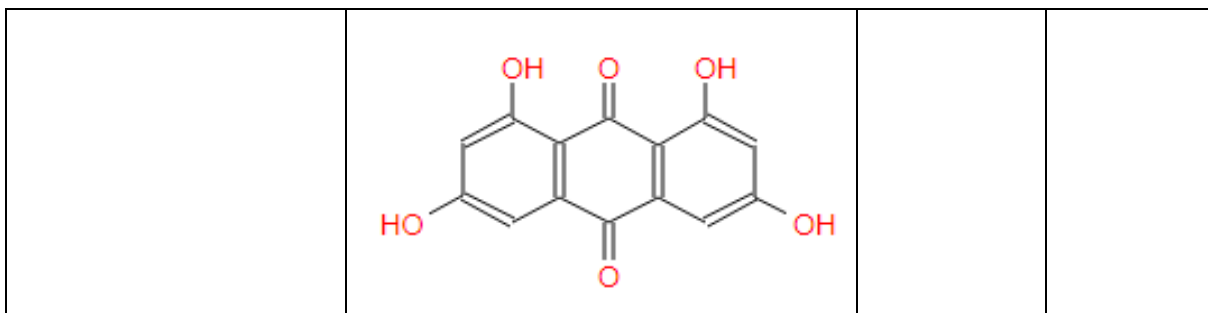
Estos compuestos tienden a estar más o menos sustituidos en las posiciones C-2, C-3 y C-6 (Tabla 8). A menudo en la posición C-3 se encuentran funciones carboxilo (-COOH), hidroximetilo (-CH₂.OH) o metilo (-CH₃). En otras ocasiones, suelen estar sustituidos en posición C-6 con un grupo hidroxilo (OH) libre o esterificado (92).

Así mismo, pueden presentar otros sustituyentes, como grupos metoxilo (-OCH₃) y grupos metil oxidados como aldehído (-CHO). Esta variabilidad estructural indica la limitación en el número de geninas (76,90).

Tabla 8. Estructuras químicas de AQs con dos grupos hidroxilos (OH) sustituidos en C-1 y C-8

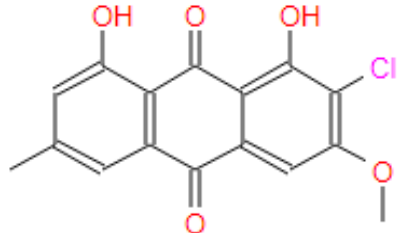
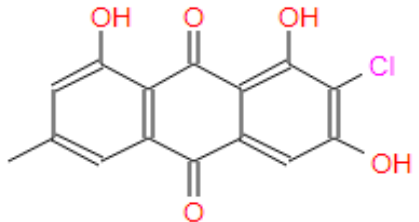
AQs	Fórmula química	Color	Origen
Crisofanol ⁽⁷⁸⁾	1,8-dihidroxi-3-metilantraceno-9,10-diona ⁽¹⁰⁹⁾ 	Amarillo- marrón ⁽¹⁰⁹⁾	Natural ⁽⁷⁸⁾
Aloe-emodina ⁽⁷⁸⁾	1,8-dihidroxi-3-(hidroximetil)-9,10-antracenodiona ⁽¹¹⁰⁾ 	Amarillo anaranjado ⁽⁷⁸⁾	Natural ⁽⁷⁸⁾
Reína ⁽⁷⁸⁾	Ácido 1,8-dihidroxi-antraquinona-3-carboxílico ⁽¹¹¹⁾	Amarillo- marrón ⁽⁷⁸⁾	Natural ⁽⁷⁸⁾

			
Fisciona o Parietina ⁽⁷⁸⁾	1,8-dihidroxi-3-metoxi-6-metil-9,10-antraquinona ⁽¹¹²⁾ 	Amarillo anaranjado ⁽⁷⁸⁾	Natural ⁽⁷⁸⁾
Teloschistina o FallacinoI ⁽⁷⁸⁾	1,8-dihidroxi-3- (hidroximetil) -6-metoxiantraceno-9,10-diona ⁽¹¹³⁾ 	Anaranjado ⁽⁷⁸⁾	Natural ⁽⁷⁸⁾
Emodina ⁽⁷⁸⁾	1,3,8-trihidroxi-6-metilantraceno-9,10-diona ⁽¹¹⁴⁾ 	Anaranjado ⁽⁷⁸⁾	Natural ⁽⁷⁸⁾
Rheomodina ⁽¹¹⁵⁾	1,3,6,8-tetrahidroxiantraceno-9,10-diona ⁽¹¹⁵⁾ 	Anaranjado ⁽¹¹⁵⁾	Natural ⁽⁷⁸⁾



Fuente: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Pigmentos Naturales Quinónicos ⁽⁷⁸⁾ y PubChem ⁽⁹¹⁾.

Tabla 9. Estructuras químicas de AQs hidroxiladas naturales con grupos hidroxilos (OH) sustituidos en C-1 y C-8

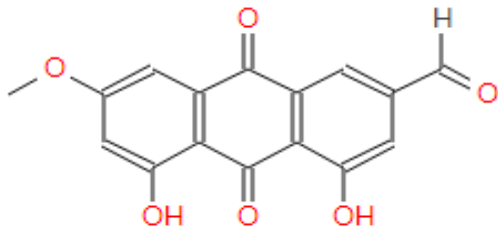
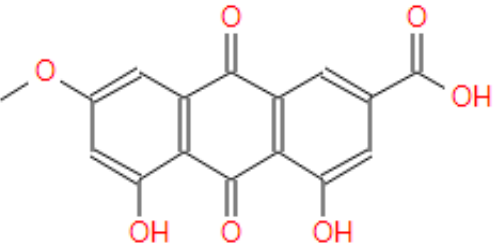
AQs Hidroxiladas	Fórmula química	Color	Origen
Fragilina ⁽⁷⁸⁾	2-cloro-1,8-dihidroxi-3-metoxi-6-metilantraceno-9,10-diona ⁽¹¹⁶⁾ 	Amarillo-Anaranjado ⁽¹¹⁶⁾	Natural ⁽⁷⁸⁾
7-cloro-emodina ⁽⁷⁸⁾	2-cloro-1,3,8-trihidroxi-6-metilantraceno-9,10-diona ⁽¹¹⁷⁾ 	Anaranjado ⁽⁷⁸⁾	Natural ⁽⁷⁸⁾

Fuente: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Pigmentos Naturales Quinónicos ⁽⁷⁸⁾ y PubChem ⁽⁹¹⁾.

IV.3.4 4,5-Dihidroxiantraquinonas

Las 4,5-Dihidroxiantraquinonas son una clase de compuestos que presentan propiedades colorantes y actividades antimicrobianas (Tabla 10) (76,116).

Tabla 10. Estructuras químicas de AQs con dos grupos hidroxilos sustituidos en C-4 y C-5

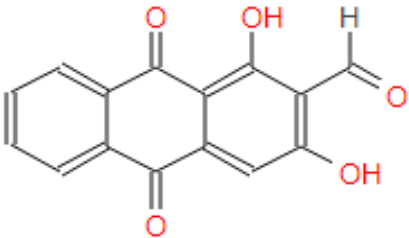
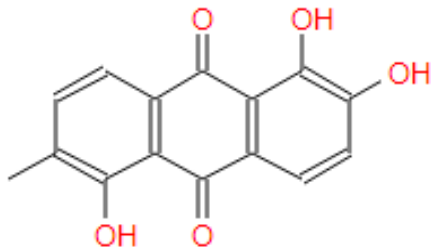
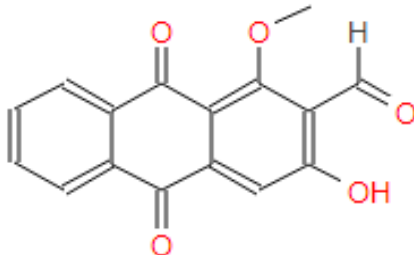
AQs	Fórmula química	Color	Origen
Fallacinal ⁽⁷⁸⁾	4,5-dihidroxi-7-metoxi-9,10-dioxoantraceno-2-carbaldehído ⁽¹¹⁹⁾ 	Anaranjado ⁽⁷⁸⁾	Natural ⁽⁷⁸⁾
Ácido Parietínico ⁽⁷⁸⁾	Ácido 4,5-dihidroxi-7-metoxi-9,10-dioxoantraceno-2-carboxílico ⁽¹²⁰⁾ 	Amarillo ⁽⁷⁸⁾	Natural ⁽⁷⁸⁾

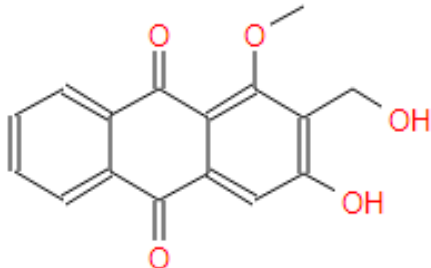
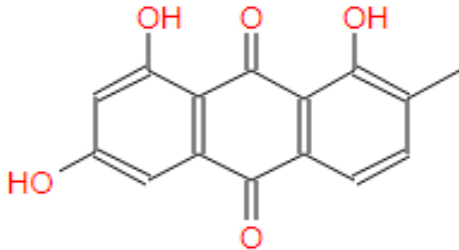
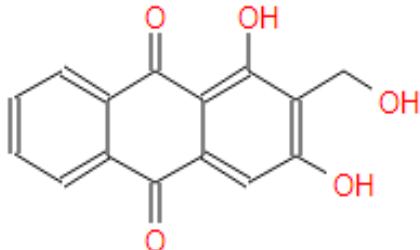
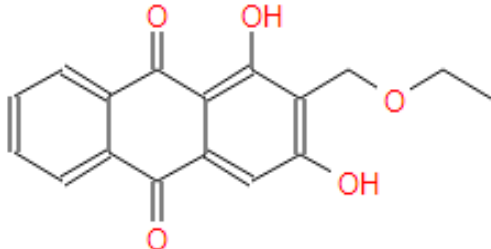
Fuente: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Pigmentos Naturales Quinónicos ⁽⁷⁸⁾ y PubChem ⁽⁹¹⁾.

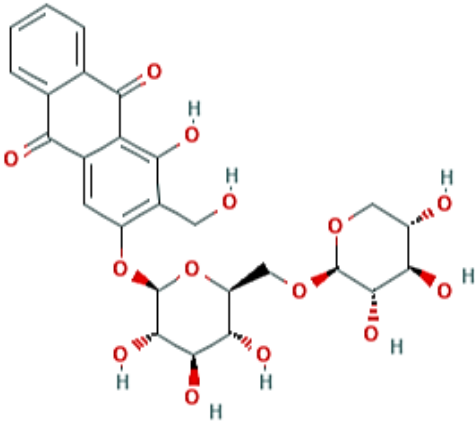
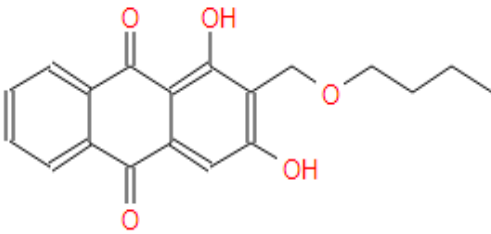
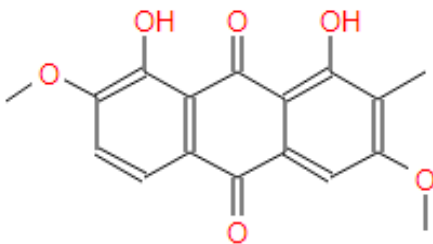
IV.3.5 Nuevas Antraquinonas Hidroxiladas

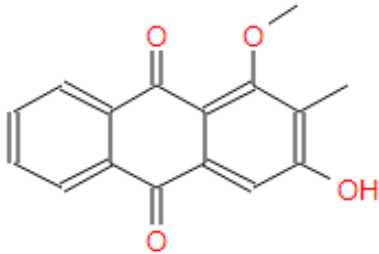
Se han identificado nuevas estructuras antraquinónicas hidroxiladas con diversidad de sustituyentes alrededor de los anillos A y C, formando grupos más complejos. Estas antraquinonas han demostrado interesantes actividades biológicas, destacándose como antimicrobianas (Tabla 11) (96).

Tabla 11. Nuevas estructuras químicas de AQs hidroxiladas con diversidad de sustituyentes en los carbonos

AQs	Fórmula química	Color	Origen
Nordamnacantal ⁽¹²¹⁾	1,3-dihidroxi-9,10-dioxoantraceno-2-carbaldehído ⁽¹²¹⁾ 	Anaranjado ⁽¹²²⁾	Natural y Semisintética ⁽⁹⁶⁾
Morindona ⁽¹²³⁾	1,2,5-trihidroxi-6-metil-antraceno-9,10-diona ⁽¹²³⁾ 	Violeta ⁽⁹⁶⁾	Natural ⁽⁹⁶⁾
Damnacantal ⁽¹²⁴⁾	3-hidroxi-1-metoxi-9,10-dioxoantraceno-2-carbaldehído ⁽¹²⁴⁾ 	Amarillo pálido ⁽⁹⁶⁾	Natural y Semisintética ⁽⁹⁶⁾
Damnacantol ⁽⁷⁸⁾	3-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metoxiantraceno-9,10-diona ⁽¹²⁵⁾	Amarillo ⁽¹²⁶⁾	Natural ⁽⁷⁸⁾

			
Soranjidiol ⁽¹²⁷⁾	1,6-dihidroxi-2-metilantraceno-9,10-diona ⁽¹²⁷⁾	Amarillo-anaranjado ⁽¹²⁸⁾	Natural y Semisintética ⁽¹²⁸⁾
			
Lucidina ⁽¹²⁹⁾	1,3-dihidroxi-2- (hidroximetil) antraceno-9,10-diona ⁽¹²⁹⁾	Anaranjado ⁽⁹⁶⁾	Natural ⁽⁹⁶⁾
			
Ibericina ⁽⁷⁵⁾	1,3-dihidroxi-2-etoximetilantraqinona ⁽¹³⁰⁾	-	Natural ⁽⁷⁵⁾
			
Lucidina-3-O-β-primeverósido ⁽⁸⁾	1-hidroxi-2- (hidroximetil) -3 - [(2S, 3R, 4S, 5S, 6R) -3,4,5-trihidroxi-6 - [[(2S, 3R, 4S, 5R)-3,4,5-trihidroxi-oxan-2-il] oximetil] oxiantraceno-9,10-diona ⁽¹³¹⁾	Anaranjado ⁽¹³²⁾	Natural ⁽⁷⁵⁾

			
Lucidina-omega-butil-éter ⁽⁸⁾	2- (butoximetil) -1,3-dihidroxiantraceno-9,10-diona ⁽¹³³⁾ 	Anaranjado ⁽¹³⁴⁾	Natural ⁽⁷⁵⁾
1,8-dihidroxi-2-metil-3,7-dimetoxiantraquinona ⁽⁸⁾	1,8-dihidroxi-2-metil-3,7-dimetoxiantraquinona ⁽¹³⁵⁾ 	-	Natural ⁽⁷⁵⁾

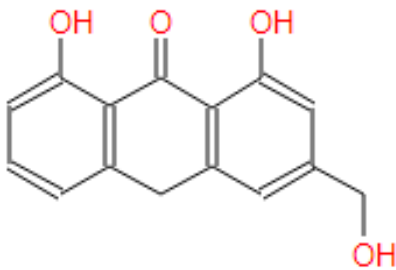
Rubiadina-1-metiléter ⁽¹³⁶⁾	3-hidroxi-1-metoxi-2-metilantraceno-9,10-diona ⁽¹³⁶⁾ 	Amarillo ⁽⁹⁶⁾	Natural ⁽⁹⁶⁾
---	---	--------------------------	-------------------------

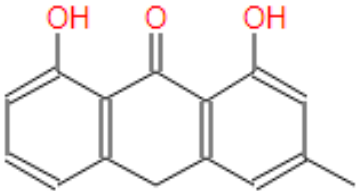
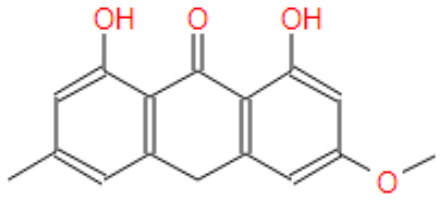
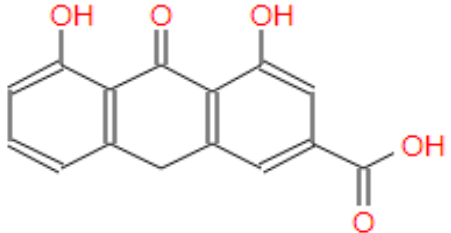
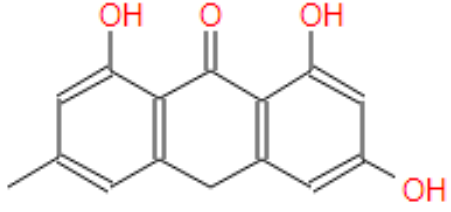
Fuente: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Pigmentos Naturales Quinónicos ⁽⁷⁸⁾ y PubChem ⁽⁹¹⁾.

IV.3.6 Geninas reducidas (Antronas)

Estas moléculas se encuentran combinadas con diferentes azúcares formando heterósidos antraquinónicos. Las antronas, antranoles y dihidroantronas son empleados como evacuantes intestinales (Tabla 12) ⁽⁹²⁾.

Tabla 12. Estructuras químicas de antronas

Antronas	Fórmula química	Color	Origen
Aloe-emodina-9-antrona ⁽⁷⁸⁾	1,8-dihidroxi-3-(hidroximetil)-10H-antracen-9-ona ⁽¹³⁷⁾ 	Amarillo-anaranjado ⁽⁷⁸⁾	Natural ⁽⁷⁸⁾
Crisofanol-9-antrona ⁽⁷⁸⁾	1,8-dihidroxi-3-metil-10H-antracen-9-ona ⁽¹³⁸⁾	Anaranjado ⁽⁷⁸⁾	Natural ⁽⁷⁸⁾

			
Fisciona-9-antrona <small>(78)</small>	1,8-dihidroxi-3-metoxi-6-metil-10H-antracen-9-ona <small>(139)</small> 	Amarillo-anaranjado <small>(78)</small>	Natural <small>(78)</small>
Rhein-9-antrona <small>(78)</small>	Ácido-4,5-dihidroxi-10-oxo-9H-antraceno-2-carboxílico <small>(140)</small> 	Anaranjado <small>(78)</small>	Natural <small>(78)</small>
Emodín-9-antrona <small>(78)</small>	1,3,8-trihidroxi-6-metil-10H-antracen-9-ona <small>(141)</small> 	Amarillo-anaranjado <small>(78)</small>	Natural <small>(78)</small>

Fuente: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Pigmentos Naturales Quinónicos (78) y PubChem (91).

IV.3.7 Heterósidos Antraquinónicos

La forma natural de los derivados antraquinónicos es la de heterósidos y sus geninas (oxidadas o reducidas) (92). Los heterósidos antraquinónicos se usa por sus efectos laxopurgantes, en mayor cantidad, los heterósidos de las formas reducidas ya que son más activos que las formas oxidadas (86,140). Aunque también, varias de las formas heterosídicas presentan gran actividad antimicrobiana (antibacteriana y antiviral) (92).

En la naturaleza se encuentran dos tipos de heterósidos:

IV.3.3.1 O- heterósidos

Presentes en la mayoría de las antraquinonas y sus derivados (92). El glúcido o monosacárido está enlazado a sus grupos hidroxilos (-OH) en la posición C-8 (90). En algunos casos, se enlaza un segundo azúcar (disacárido) a sus grupos hidroxilos (-OH) en la posición C-6 (90). Los monosacáridos más comunes son: glucosa, rhamnosa y xilosa; mientras que los disacáridos son: primeverósido (glucosa y glucosa), rutinósido (glucosa y rhamnosa) y gentiobiósido (glucosa y glucosa) (Figura IV.13) (13).

IV.3.3.2 C- heterósidos

Se encuentran en unos pocos derivados antraquinónicos y el glúcido está unido directamente al núcleo en la posición C-10 (Figura IV.13) (90).

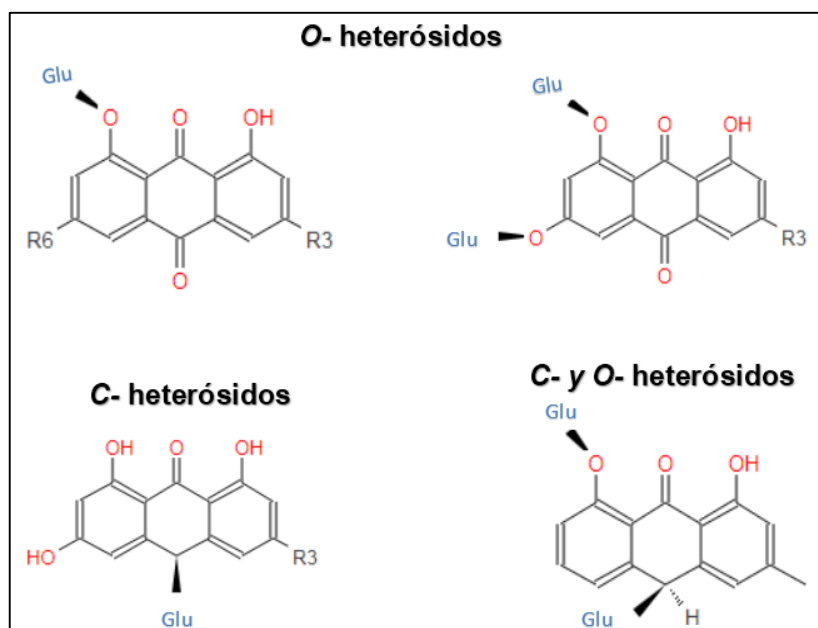
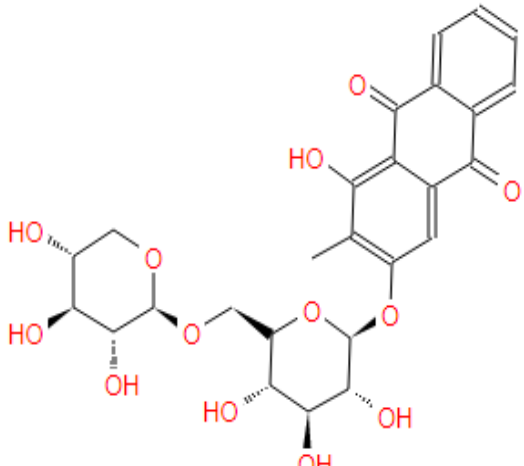
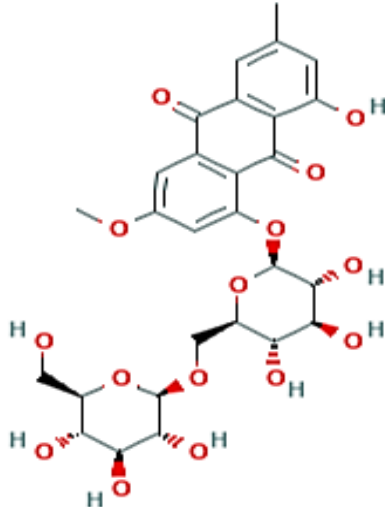
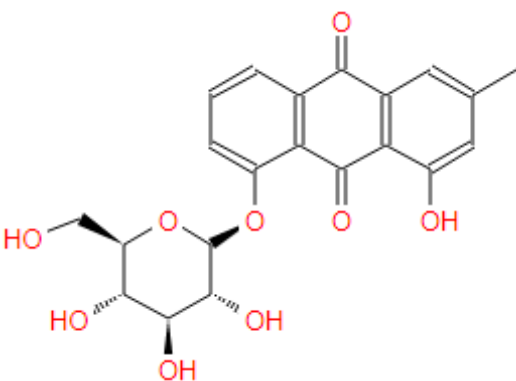
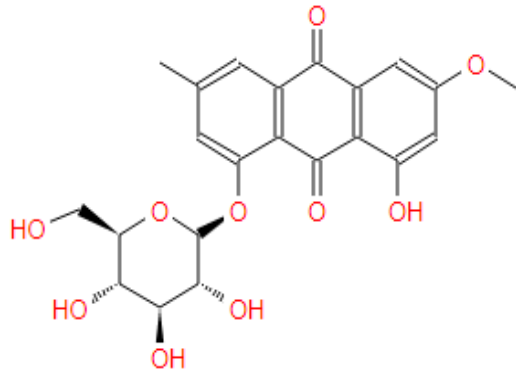
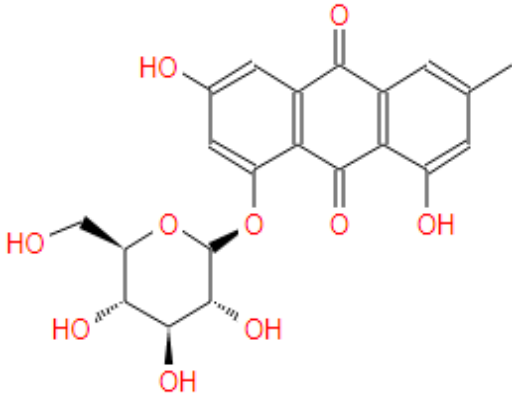
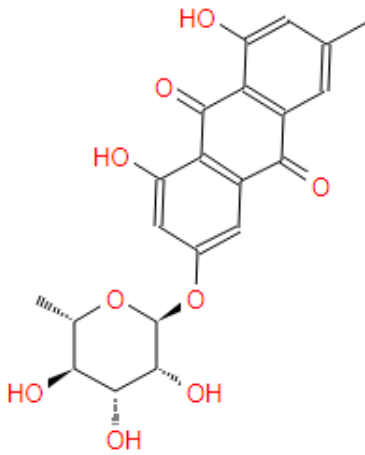
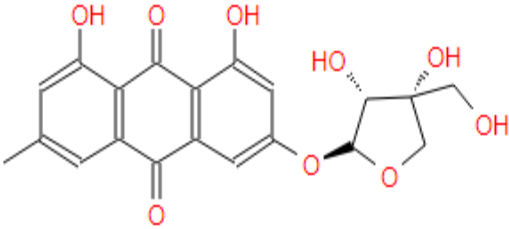


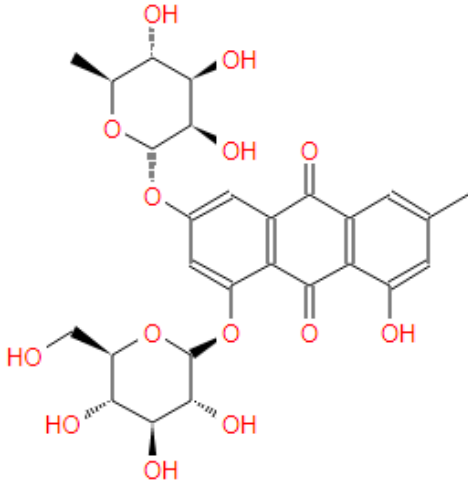
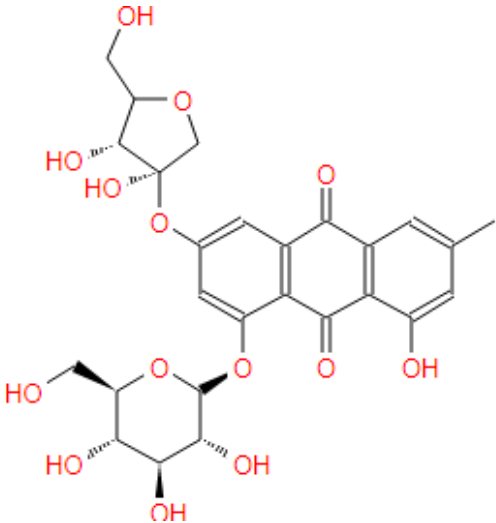
Figura IV.13. Estructuras heterosídicas de compuestos antraquinónicos. Cruz, G 2016 ⁽⁸⁸⁾.

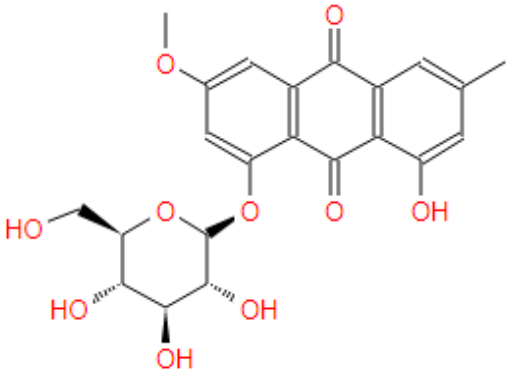
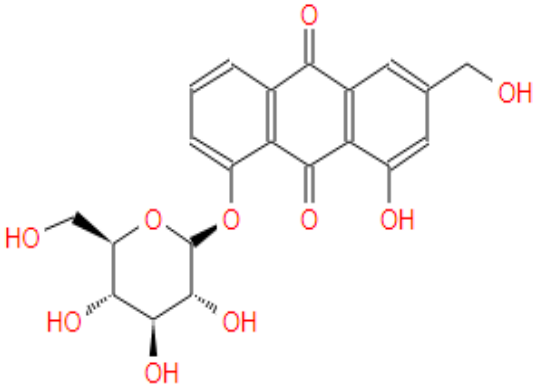
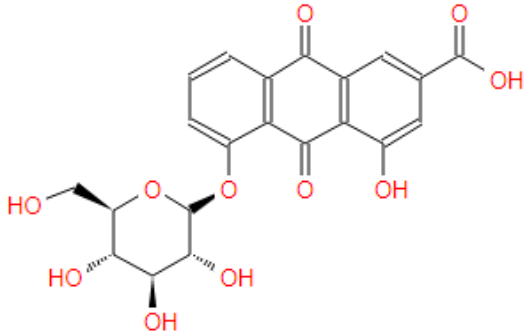
Tabla 13. Estructuras antraquinónicas con posición O- heterosídica

O- heterósidos	Fórmula química	Color	Origen
Rubiadina-primeverósido ⁽⁷⁸⁾	1-hidroxi-2-metil-3 - [(2 S, 3 R, 4 S, 5 S, 6 R) -3,4,5-trihidroxi-6 - [[(2 S, 3 R, 4 S, 5 R) -3,4,5-trihidroxioxan-2-il] oximetil] oxan-2-il] oxiantraceno-9,10-diona ⁽¹⁴³⁾	Anaranjado ⁽¹⁴⁴⁾	Natural ⁽⁷⁸⁾
			

<p>Fiscion-8-gentiobiósido ⁽¹⁴⁵⁾</p>	<p>1-hidroxi-6-metoxi-3-metil-8-[(2<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>,5<i>S</i>,6<i>R</i>)-3,4,5-trihidroxi-6-[[[(2<i>R</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>,5<i>S</i>,6<i>R</i>)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) oxan-2-il] oximetil] oxan-2-il] oxiantraceno-9,10-diona ⁽¹⁴⁵⁾</p> 	<p>-</p>	<p>Natural ⁽¹⁰⁾</p>
<p>Pulmatin ⁽⁷⁸⁾</p>	<p>Crisofanol-8-β-D-glucósido ⁽⁷⁸⁾</p> 	<p>Anaranjado ⁽⁷⁸⁾</p>	<p>Natural ⁽⁷⁸⁾</p>
<p>Fisción-8-glucósido ⁽¹⁴⁶⁾</p>	<p>1-hidroxi-3-metoxi-6-metil-8-[(2<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>,5<i>S</i>,6<i>R</i>)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) oxan-2-il] oxiantraceno-9,10-diona ⁽¹⁴⁶⁾</p> 	<p>Anaranjado ⁽¹⁴⁷⁾</p>	<p>Natural⁽⁷⁸⁾</p>

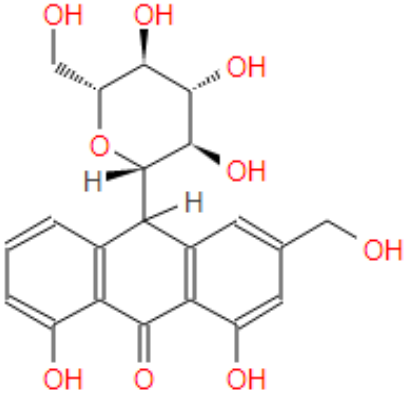
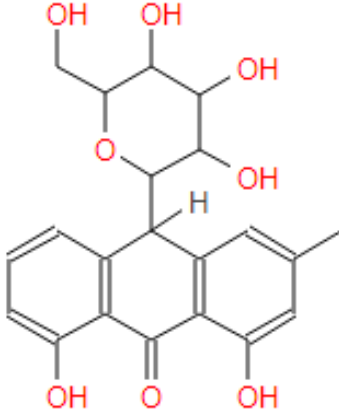
<p>Emodin-8-D-glucósido ⁽⁷⁸⁾</p>	<p>1,6-dihidroxi-3-metil-8-[(2 S,3 R,4 S,5 S,6 R)-3,4,5-trihidroxi-6- (hidroximetil) oxan-2-il] oxiantraceno -9,10-diona ⁽¹⁴⁸⁾</p>  <p>The structure shows a xanthone core (oxiantraceno-9,10-dione) with a methyl group at C-3, hydroxyl groups at C-1 and C-6, and a glucose moiety attached to the oxygen at C-8. The glucose is in its cyclic pyranose form with hydroxyl groups at C-2, C-3, C-4, and C-6.</p>	<p>Naranja intenso a oscuro ⁽¹⁴⁹⁾</p>	<p>Natural ⁽⁷⁸⁾</p>
<p>Frangulina A ⁽⁷⁸⁾</p>	<p>Emodín-6- β-L-ramnósido ⁽¹⁵⁰⁾</p>  <p>The structure shows a xanthone core with a methyl group at C-3, hydroxyl groups at C-1 and C-6, and a rhamnose moiety attached to the oxygen at C-6. The rhamnose is in its cyclic pyranose form with hydroxyl groups at C-2, C-3, C-4, and C-5.</p>	<p>Anaranjado -rojo ⁽⁷⁸⁾</p>	<p>Natural ⁽⁷⁸⁾</p>
<p>Frangulina B ⁽⁷⁸⁾</p>	<p>Emodín-6- β-L-apiósido ⁽¹⁵¹⁾</p>  <p>The structure shows a xanthone core with a methyl group at C-3, hydroxyl groups at C-1 and C-6, and an apiose moiety attached to the oxygen at C-6. The apiose is in its cyclic furanose form with hydroxyl groups at C-2, C-3, and C-4.</p>	<p>Anarajando ⁽⁷⁸⁾</p>	<p>Natural ⁽⁷⁸⁾</p>

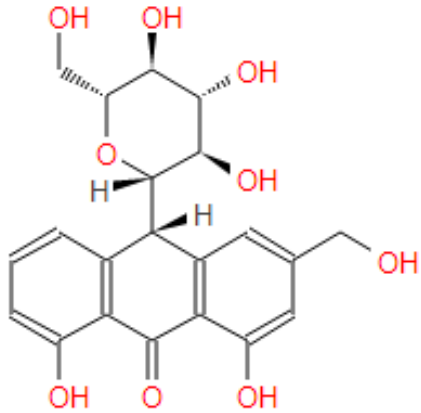
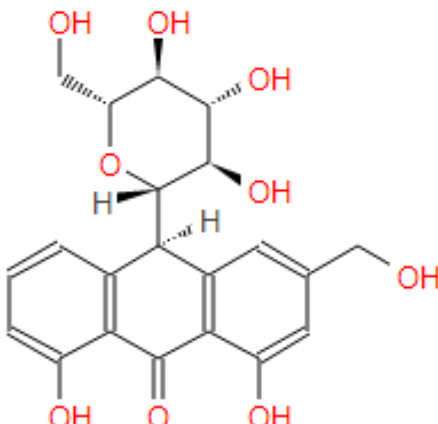
<p>Glucofrangulina A (78)</p>	<p>1-hidroxi-3-metil-8-[(2 S,3 R,4 S,5 S,6 R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) oxan-2-il] oxi-6 - [(2 S,3 R,4 R,5 R,6 S)-3,4,5-trihidroxi-6-metiloxan-2-il] oxiantraceno-9,10-diona (152)</p> 	<p>Anaranjado (78)</p>	<p>Natural (78)</p>
<p>Glucofrangulina B (78)</p>	<p>6-[(3 R,4 R)-3,4-dihidroxi-4(hidroximetil) oxolan-3-il] oxi-1-hidroxi-3-metil-8 - [(2 S,3 R,4 S,5 S,6 R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) oxan-2-il] oxiantraceno-9,10-diona (153)</p> 	<p>Anaranjado (78)</p>	<p>Natural (78)</p>
<p>Reocrisina (78)</p>	<p>1,8-dihidroxi-3-metil-6-metoxi-9,10-antraquinona-8-O-β-D-glucósido (78)</p>	<p>Anaranjado (78)</p>	<p>Natural (78)</p>

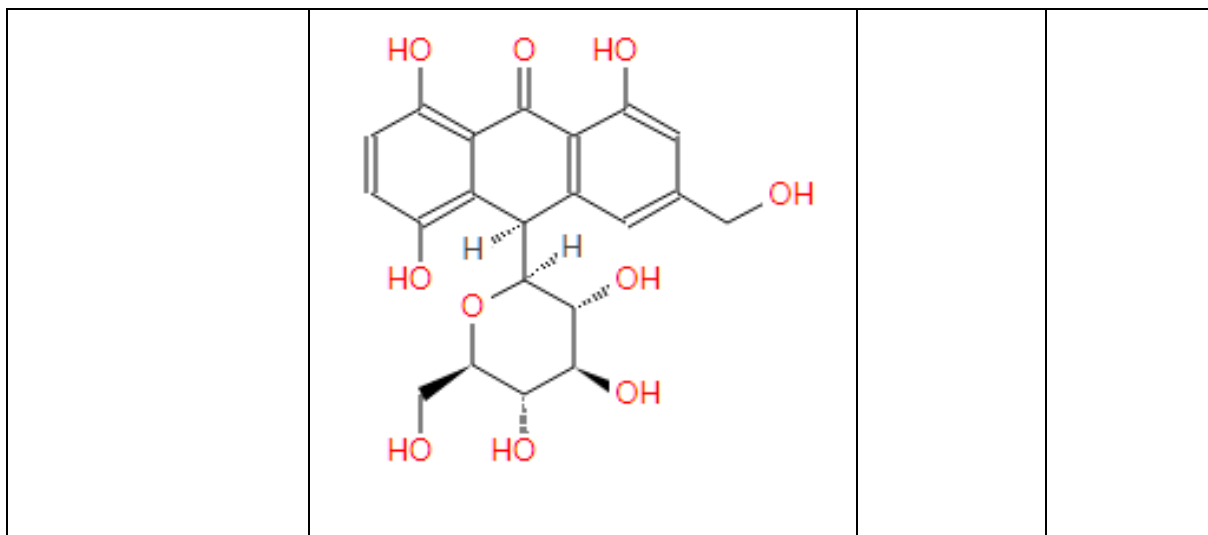
			
Aloe-emodina-8-O-glicósido ⁽¹⁴⁾	1-hidroxi-3-(hidroximetil)-8-[(3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il] oxiantraceno-9,10-diona ⁽¹⁵⁴⁾	Anaranjado ⁽¹⁴⁹⁾	Natural ⁽¹⁴⁾
			
Rheín-8-O-glicósido ⁽⁷⁵⁾	4-hidroxi-9,10-dioxo-5-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il] oxiantraceno ácido -2-carboxílico ⁽¹⁵⁵⁾	Amarillo-anaranjado ⁽⁷⁸⁾	Natural ⁽⁷⁵⁾
			

Fuente: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Pigmentos Naturales Quinónicos ⁽⁷⁸⁾ y PubChem ⁽⁹¹⁾.

Tabla 14. Estructuras antraquinónicas con posición C- heterosídica

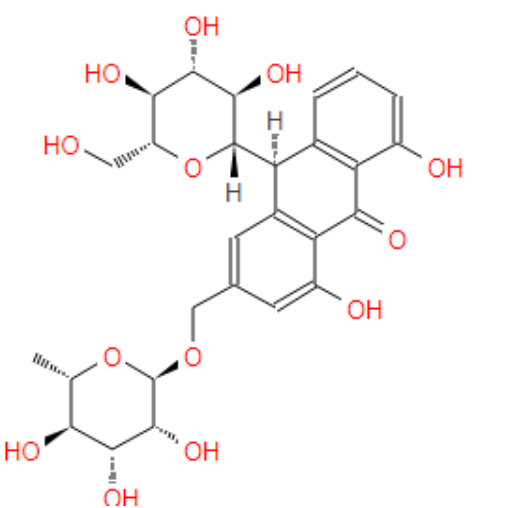
C- heterósidos	Fórmula química	Color	Origen
Aloína ⁽¹⁵⁶⁾	10-β-D-glucopiranosil-1.8-dihidroxi-3-(hidroximetil)-antracen-9 (10H)-ona ⁽¹⁵⁶⁾ 	Marrón amarillento ⁽¹⁵⁶⁾	Natural ⁽¹⁵⁶⁾
Crisaloína ⁽⁹⁰⁾	1,8-dihidroxi-3-metil-10-[3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) oxan-2-il]-10H-antracen-9-ona ⁽¹⁵⁷⁾ 	Amarillo ⁽¹⁵⁸⁾	Natural ⁽⁹⁰⁾
Aloína A o Barbaloína ⁽¹⁵⁹⁾	(10 S) -1,8-dihidroxi-3- (hidroximetil) -10 -[(2 S , 3 R ,4 R , 5 S , 6 R) -3,4,5-trihidroxi-6- (hidroximetil) oxan-2-il]-10H -antracen-9-ona ⁽¹⁵⁹⁾	Amari- llento ⁽¹⁶⁰⁾	Natural ⁽¹⁶⁰⁾

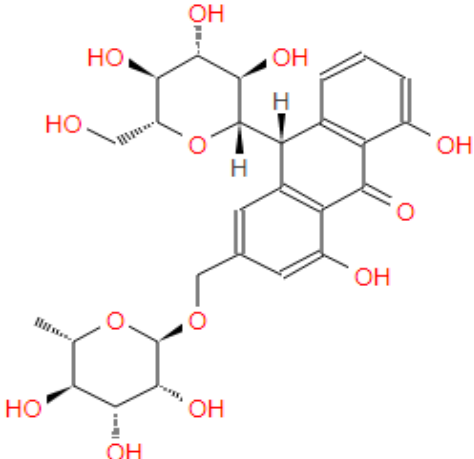
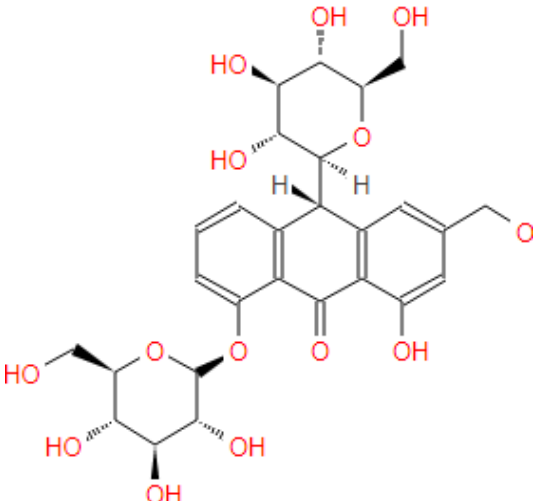
			
<p>Aloína B o Isobarbaloína ⁽¹⁶¹⁾</p>	<p>(10 R) -1,8-dihidroxi-3- (hidroximetil)-10- [(2 S,3 R, 4 R, 5 S, 6 R)-3,4,5-trihidroxi-6- (hidroximetil) oxan-2-il]-10H-antracen-9-ona ⁽¹⁶¹⁾</p> 	<p>Rojo-anaranjado ⁽¹⁶²⁾</p>	<p>Natural ⁽⁷⁸⁾</p>
<p>5-hidroxialoína A ⁽¹⁶³⁾</p>	<p>(10R)-1,5,8-trihidroxi-3- (hidroximetil)-10- [(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3,4,5-trihidroxi-6- (hidroximetil) oxan-2-il]-10H- antracen-9-ona ⁽¹⁶³⁾</p>	<p>Violeta ⁽¹⁶⁴⁾</p>	<p>Natural ⁽¹⁶³⁾</p>

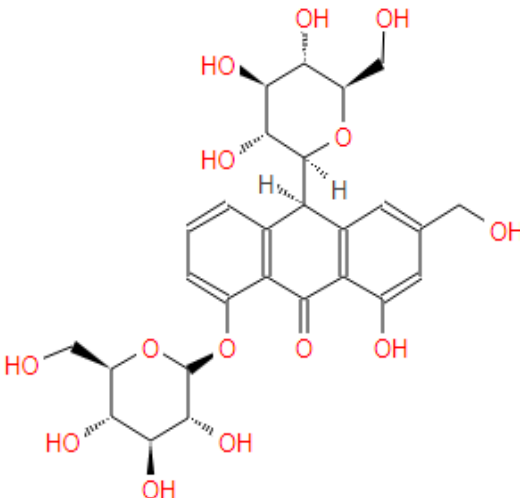
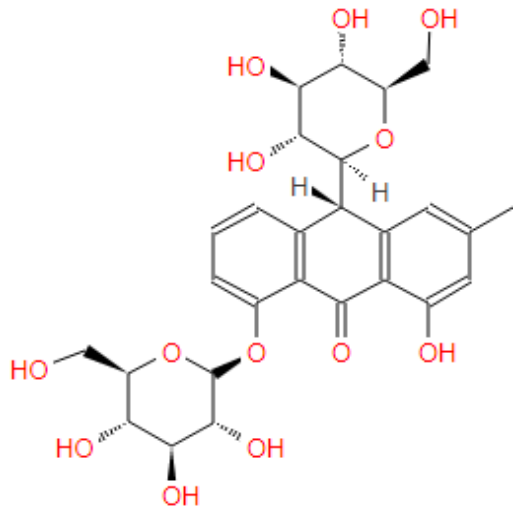
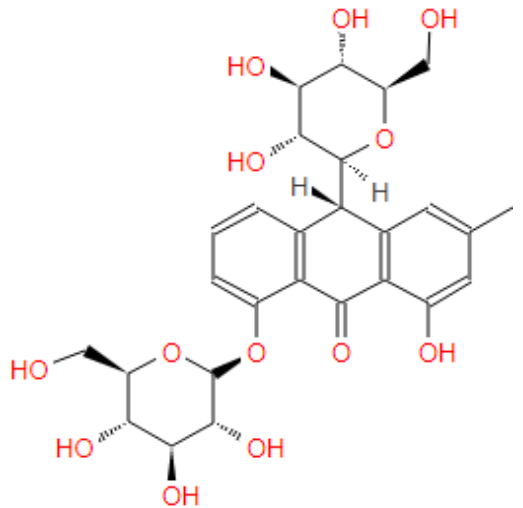


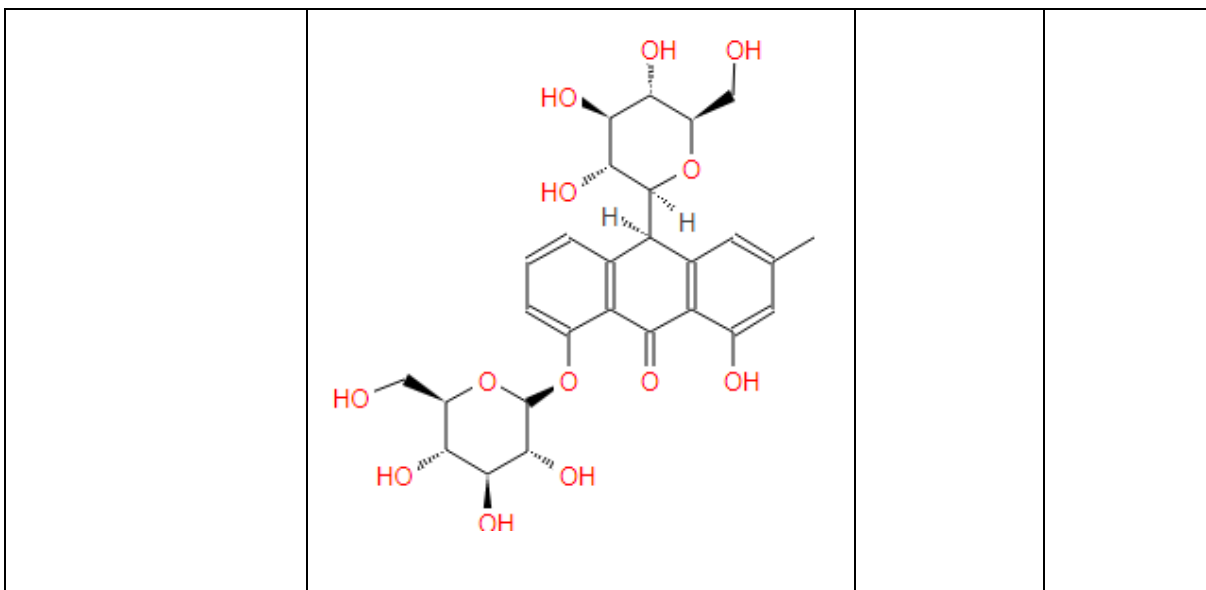
Fuente: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Pigmentos Naturales Quinónicos ⁽⁷⁸⁾ y PubChem ⁽⁹¹⁾.

Tabla 15. Estructuras antraquinónicas combinadas con ambas formas heterosídicas (C- y O-)

Heterósidos -C y -O	Fórmula química	Color	Origen
<p>Aloinósido A ⁽¹⁶⁵⁾</p>	<p>(10 S) -1,8-dihidroxi-10 - [(2 S, 3 R, 4 R, 5S, 6 R) -3,4,5-trihidroxi-6- (hidroximetil) oxan-2-il] -3 - [[(2 R, 3 R, 4 R, 5 R, 6 S) -3,4,5-trihidroxi-6-metiloxan-2-il] oximetil]-10 H -antracen-9-ona ⁽¹⁶⁵⁾</p>	<p>Rojo anaranjado ⁽⁷⁸⁾</p>	<p>Natural ⁽⁷⁸⁾</p>
			

<p>Aloinósido B ⁽¹⁶⁶⁾</p>	<p>(10 R)-1,8-dihidroxi-10-[(2 S,3 R,4 R,5 S,6 R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il]-3-[[2 R,3 R,4 R,5 R,6 S)-3,4,5-trihidroxi-6-metiloxan-2-il]oximetil]-10 H-antracen-9-ona ⁽¹⁶⁶⁾</p>  <p>The structure shows a central anthracene-9-one core. At position 10, there is a 1,8-dihydroxy-10-oxo-10,10-dihydroanthracene-9-one moiety. This is linked via an oximethyl group to a 2,3,4,5,6-pentahydroxy-6-methyl-2,3-dihydro-2H-pyran-2-ylidene group. The pyran ring has a methyl group at C6 and hydroxyl groups at C2, C3, C4, and C5.</p>	<p>Rojo Anaranjado ⁽⁷⁸⁾</p>	<p>Natural ⁽⁷⁸⁾</p>
<p>Cascarósido A ⁽¹⁶⁷⁾</p>	<p>(10 S)-1-hidroxi-3-(hidroximetil)-10-[(2 S,3 R,4 S,5 S,6 R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il]-8-[(2 S,3 R,4 S,5 S,6 R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il]oxi-10 H-antracen-9-ona ⁽¹⁶⁷⁾</p>  <p>The structure features a central anthracene-9-one core. At position 10, there is a 1-hydroxy-10-oxo-10,10-dihydroanthracene-9-one moiety. This is linked via an oximethyl group to a 2,3,4,5,6-pentahydroxy-6-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-2H-pyran-2-ylidene group. The pyran ring has hydroxyl groups at C2, C3, C4, and C5, and a hydroxymethyl group at C6.</p>	<p>Amarillo-pardo ⁽¹⁶⁸⁾</p>	<p>Natural ⁽⁷⁸⁾</p>
<p>Cascarósido B ⁽¹⁶⁹⁾</p>	<p>(10 R)-1-hidroxi-3-(hidroximetil)-10-[(2 S,3 R,4 S,5 S,6 R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il]-8-[(2 S,3 R,4 S,5 S,6 R)-3,4,5-</p>	<p>Amarillo-pardo ⁽¹⁶⁸⁾</p>	<p>Natural ⁽⁷⁸⁾</p>

	<p>trihidroxi-6- (hidroximetil) oxan-2-il] oxi-10 <i>H</i>-antracen-9-ona ⁽¹⁶⁹⁾</p> 		
<p>Cascarósido C ⁽¹⁷⁰⁾</p>	<p>(10 <i>S</i>)-1-hidroxi-3-metil-10-[(2 <i>S</i>,3 <i>R</i>,4 <i>S</i>,5 <i>S</i>, 6 <i>R</i>) -3,4,5-trihidroxi-6- (hidroximetil) oxan-2- il] -8 - [(2 <i>S</i>,3 <i>R</i>, 4 <i>S</i>,5 <i>S</i>,6 <i>R</i>)-3,4,5-trihidroxi-6- (hidroximetil) oxan-2-il] oxi-10 <i>H</i>-antracen-9-ona ⁽¹⁷⁰⁾</p> 	<p>Amarillo-pardo ⁽¹⁶⁸⁾</p>	<p>Natural ⁽⁷⁸⁾</p>
<p>Cascarósido D ⁽¹⁷¹⁾</p>	<p>(10 <i>R</i>) -1-hidroxi-3-metil-10 - [(2 <i>S</i>, 3 <i>R</i>, 4 <i>S</i>, 5 <i>S</i>, 6 <i>R</i>) -3,4,5-trihidroxi-6- (hidroximetil) oxan-2- il] -8 - [(2 <i>S</i>, 3 <i>R</i>, 4 <i>S</i>, 5 <i>S</i>, 6 <i>R</i>) -3,4,5-trihidroxi-6- (hidroximetil) oxan-2-il] oxi-10 <i>H</i>-antracen-9-ona ⁽¹⁷¹⁾</p> 	<p>Amarillo-pardo ⁽¹⁶⁸⁾</p>	<p>Natural ⁽⁷⁸⁾</p>



Fuente: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Pigmentos Naturales Quinónicos ⁽⁷⁸⁾ y PubChem ⁽⁹¹⁾.

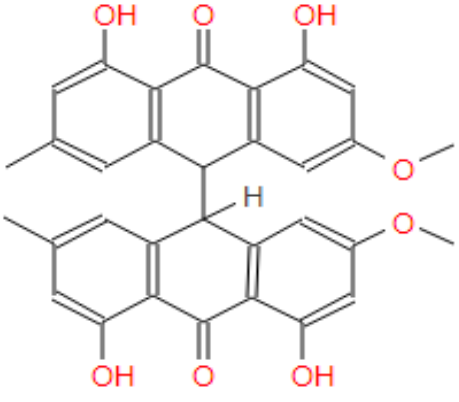
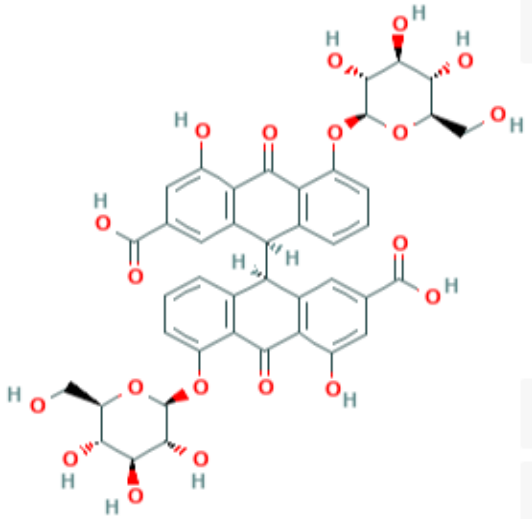
IV.3.8 Diantronas

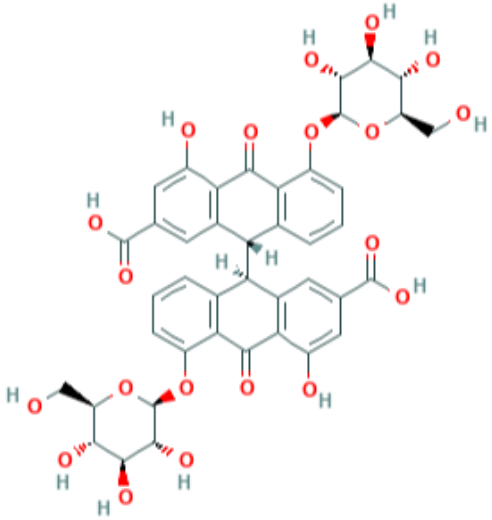
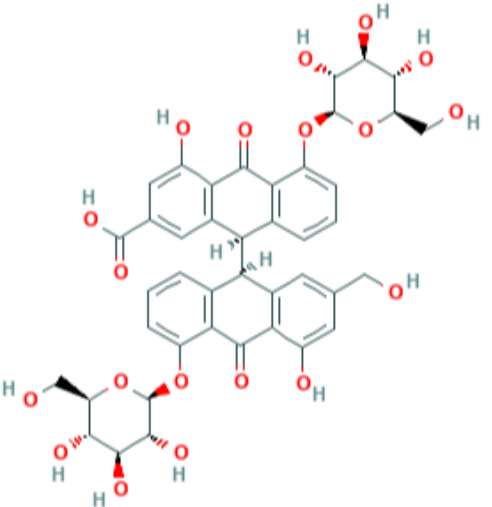
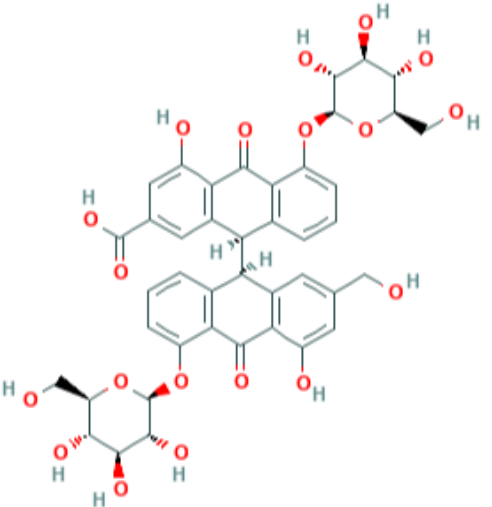
Las diantronas son compuestos diméricos formados por dos moléculas de antronas, manifiestan una serie de efectos como: laxantes, antimicrobianos, antitumorales y antipsoriáticos (92). De acuerdo a la unión de las moléculas se clasifican en dos tipos:

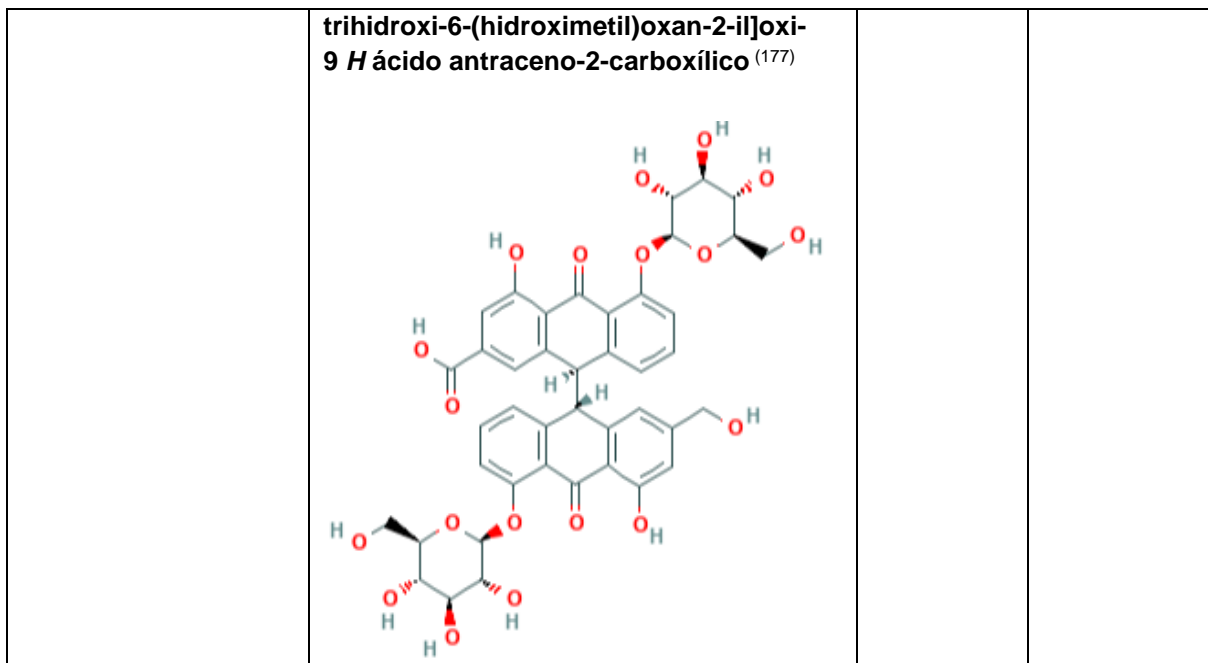
IV.3.8.1 Homodiantronas: Formadas por dos moléculas de antrona iguales. F (Tabla 16).

Tabla 16. Estructuras químicas de homodiantronas.

Homodiantronas	Fórmula química	Color	Origen
Fisciona-10,10'-biantrona ⁽⁷⁵⁾	10-(4,5-dihidroxi-2-metoxi-7-metil-10-oxo-9 <i>H</i> -antracen-9-il)-1,8-dihidroxi-3-metoxi-6-metil-10 <i>H</i> -anthracen-9-ona ⁽¹⁷²⁾	Anaranjado ⁽¹⁷²⁾	Natural ⁽⁷⁵⁾

			
<p>Senósido A ⁽⁷⁸⁾</p>	<p>(9 <i>R</i>)-9-[(9 <i>R</i>)-2-carboxi-4-hidroxi-10-oxo-5-[(2 <i>S</i>,3 <i>R</i>,4 <i>S</i>,5 <i>S</i>,6 <i>R</i>)-3,4,5-trihidroxi-6- (hidroximetil) oxan-2-il] oxi-9 <i>H</i>-antracen-9-il]-4-hidroxi-10-oxo-5-[(2 <i>S</i>,3 <i>R</i>,4 <i>S</i>,5 <i>S</i>,6 <i>R</i>)-3,4,5-trihidroxi-6- (hidroximetil) oxan-2-il] oxi-9 <i>H</i>- ácido antraceno-2-carboxílico ⁽¹⁷³⁾</p> 	<p>Amarillo pardo ⁽¹⁷⁴⁾</p>	<p>Natural ⁽⁷⁸⁾</p>
<p>Senósido B ⁽⁷⁸⁾</p>	<p>(9 <i>S</i>)-9-[(9 <i>R</i>)-2-carboxi-4-hidroxi-10-oxo-5-[(2 <i>S</i>,3 <i>R</i>,4 <i>S</i>,5 <i>S</i>,6 <i>R</i>)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) oxan-2-il] oxi-9 <i>H</i>-antracen-9-il] -4-hidroxi-10-oxo-5 -[(2 <i>S</i>, 3 <i>R</i>, 4 <i>S</i>, 5 <i>S</i>, 6 <i>R</i>) -3,4,5-trihidroxi-6- (hidroximetil) oxan-2-il] oxi-9 <i>H</i> ácido antraceno-2-carboxílico ⁽¹⁷⁵⁾</p>	<p>Amarillo pardo ⁽¹⁷⁴⁾</p>	<p>Natural ⁽⁷⁸⁾</p>

			
Senósido C ⁽⁷⁸⁾	<p> (9 R)-4-hidroxi-9-[(9 R)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-10-oxo-5-[(2 S,3 R,4 S,5 S,6 R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il]oxi-9 H antracen-9-il]-10-oxo-5-[(2 S,3 R,4 S,5 S,6 R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il] oxi-9 H ácido antraceno-2-carboxílico ⁽¹⁷⁶⁾ </p> 	-	Natural ⁽⁷⁸⁾
Senósido D ⁽⁷⁸⁾	<p> (9 R)-4-hidroxi-9-[(9 S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil) -10-oxo-5 - [(2 S, 3 R, 4 S, 5 S,6 R) -3,4,5-trihidroxi-6- (hidroximetil) oxan-2-il] oxi-9 H -antracen-9-il] -10-oxo-5-[(2 S,3 R,4 S,5 S,6 R)-3,4,5- </p> 	-	Natural ⁽⁷⁸⁾

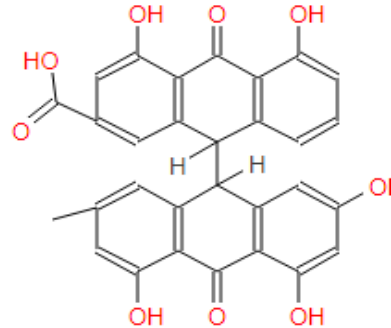


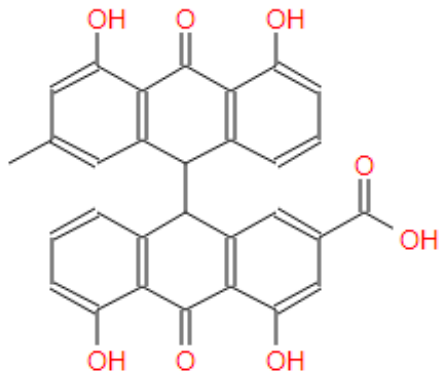
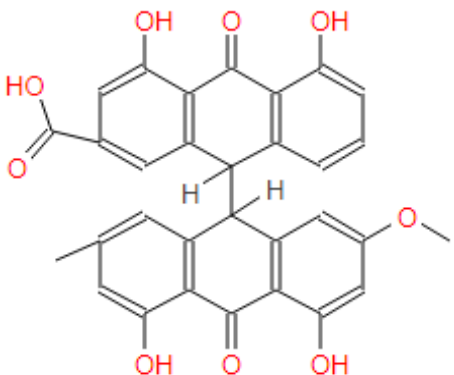
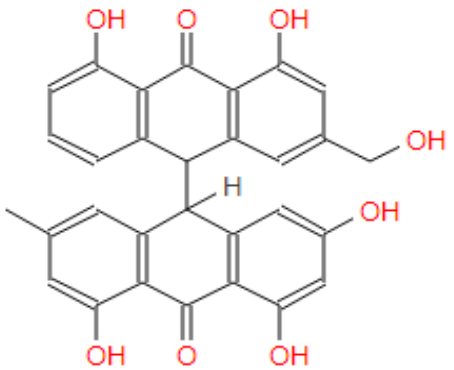
Fuente: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Pigmentos Naturales Quinónicos ⁽⁷⁸⁾ y PubChem ⁽⁹¹⁾.

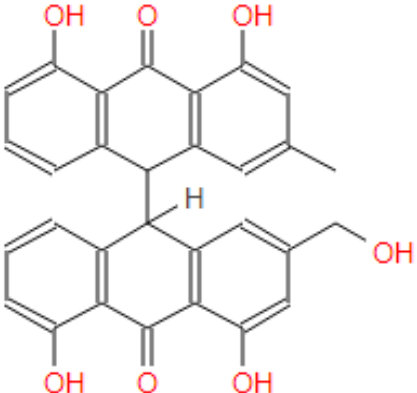
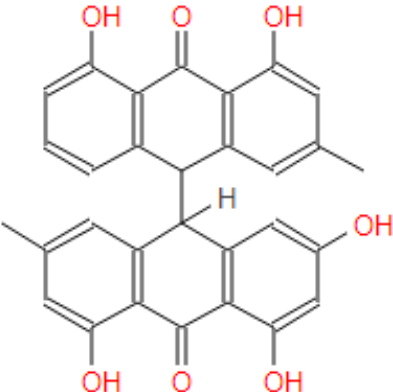
IV.3.8.2 Heterodiantronas

Conformadas por dos moléculas de diantronas diferentes (Tabla 17) ⁽⁹²⁾.

Tabla 17. Estructuras químicas de heterodiantronas

Heterodiantronas	Fórmula química	Color	Origen
<p>Reidina A ⁽⁷⁸⁾</p>	<p> 4,5-dihidroxi-10-oxo-9-(2,4,5-trihidroxi-7-metil-10-oxo-9 H-antraceno-9-il)-9 H ácido antraceno-2-carboxílico ⁽¹⁷⁸⁾ </p> 	-	Natural ⁽⁷⁸⁾

<p>Reidina B ⁽⁷⁸⁾</p>	<p>9-(4,5-dihidroxi-2-metil-10-oxo-9 <i>H</i>-antracen-9-il)-4,5-dihidroxi-10-oxo-9 <i>H</i> ácido antraceno-2-carboxílico ⁽¹⁷⁹⁾</p> 	<p>-</p>	<p>Natural ⁽⁷⁸⁾</p>
<p>Reidina C ⁽⁷⁸⁾</p>	<p>9-(4,5-dihidroxi-2-metoxi-7-metil-10-oxo-9 <i>H</i>-antracen-9-il) -4,5-dihidroxi-10-oxo-9 <i>H</i> ácido antraceno-2-carboxílico ⁽¹⁸⁰⁾</p> 	<p>-</p>	<p>Natural ⁽⁷⁸⁾</p>
<p>Palmidina A ⁽⁷⁸⁾</p>	<p>10- [4,5-dihidroxi-2- (hidroximetil) -10-oxo-9 <i>H</i>-antracen-9-il] -1,3,8-trihidroxi-6-metil-10 <i>H</i>-antracen-9-ona ⁽¹⁸¹⁾</p> 	<p>-</p>	<p>Natural ⁽⁷⁸⁾</p>

<p>Palmidina B ⁽⁷⁸⁾</p>	<p>10- [4,5-dihidroxi-2- (hidroximetil) -10-oxo-9 H -antracen-9-il] -1,8-dihidroxi-3-metil-10 H -antracen-9-ona ⁽¹⁸²⁾</p> 	<p>-</p>	<p>Natural ⁽⁷⁸⁾</p>
<p>Palmidina C ⁽⁷⁸⁾</p>	<p>10-(4,5-dihidroxi-2-metil-10-oxo-9 H -antracen-9-il)-1,3,8-trihidroxi-6-metil-10 H -antracen-9-ona ⁽¹⁸³⁾</p> 	<p>-</p>	<p>Natural ⁽⁷⁸⁾</p>

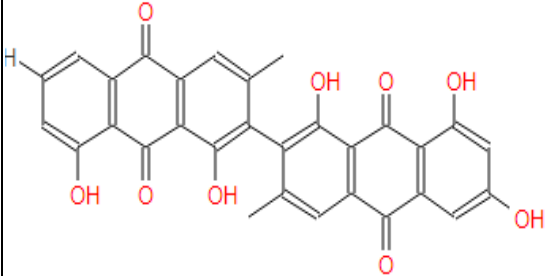
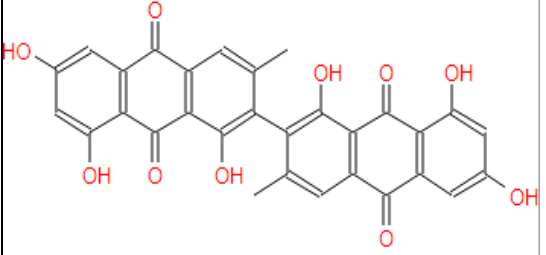
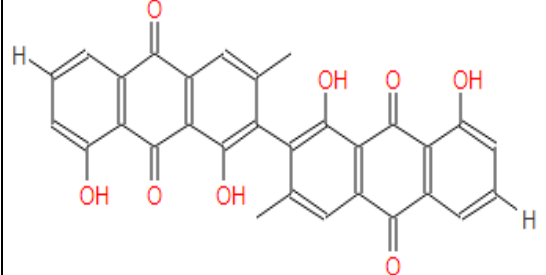
Fuente: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Pigmentos Naturales Quinónicos ⁽⁷⁸⁾ y PubChem ⁽⁹¹⁾.

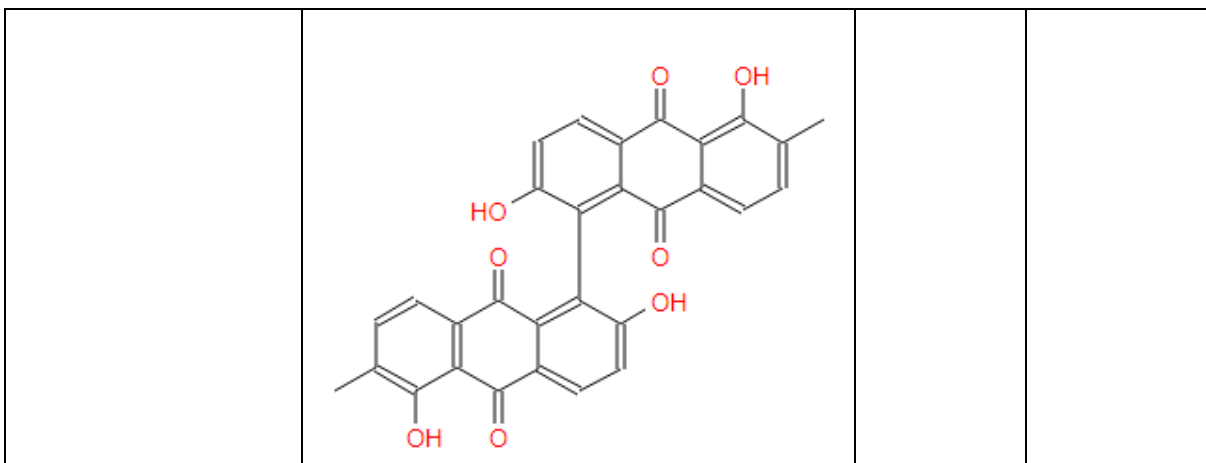
Cabe mencionar que también existen otros tipos de reidinas tales como: 1,8-dihidroxiantraquinonas, hidroxi-metoxiantraquinonas, 1,8-dihidroxi-9-oxo-antronas, diantronas y 2,2'-bi-antraquinonas denominadas casianinas (76,106).

IV.3.9 Biantraquinonas

Las biantraquinonas se unen por cualquier posición diferente a la 9 y 10 y están representadas por las casianinas A,B,C ó 2,2'-biantraquinonas (Tabla 18) (76,106).

Tabla 18. Estructuras químicas de biantraquinonas

Biantraquinonas	Fórmula química	Color	Origen
Casianina A ⁽⁷⁸⁾	2-2'crisofanol-emodina ⁽⁷⁸⁾ 	-	Natural ⁽⁷⁸⁾
Casianina B ⁽⁷⁸⁾	2-2'-bis emodina ⁽⁷⁸⁾ 	-	Natural ⁽⁷⁸⁾
Casianina C ⁽⁷⁸⁾	2-2'-bis-crisofanol ⁽⁷⁸⁾ 	-	Natural ⁽⁷⁸⁾
Bisoranjdiol ⁽¹³⁾	5'-5'-bis-(1,6-dihidroxi-2-metil-antraquinona) ⁽¹³⁾	-	Natural ⁽¹³⁾

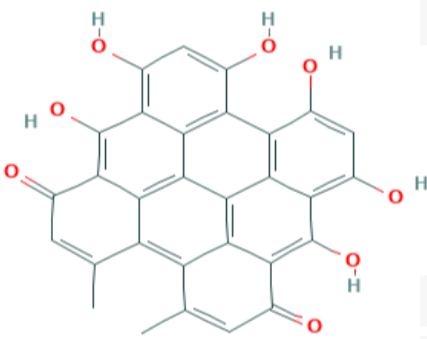


Fuente: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Pigmentos Naturales Quinónicos ⁽⁷⁸⁾.

IV.3.10 Antraciclina Policíclicas

Las antraciclina policíclicas son colorantes y antimicrobianos, en los cuales los dos grupos carbonilo-quinónico no están en el mismo anillo. Un claro representante de este grupo es la Hiperacina (Tabla 19) (74,76) .

Tabla 19. Estructura química de la Hiperacina

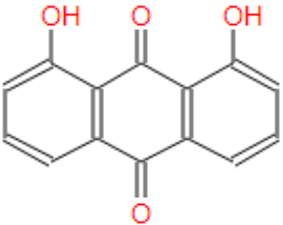
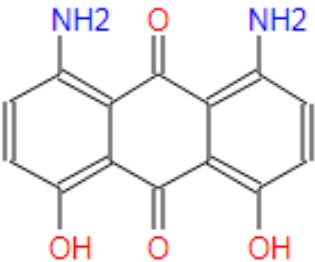
Quinona Policíclica	Fórmula química	Color	Origen
Hiperacina ⁽⁷⁸⁾	Emodín-diantrona ⁽⁷⁸⁾ 	Violeta a Rojo ⁽⁷⁸⁾	Natural ⁽⁷⁸⁾

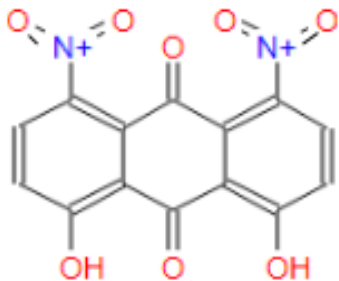
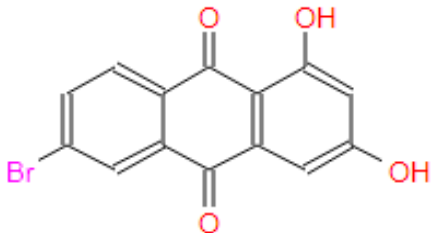
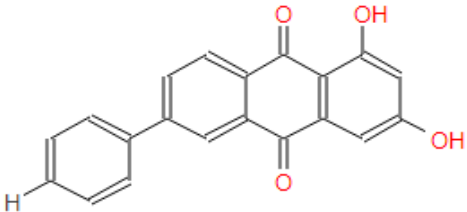
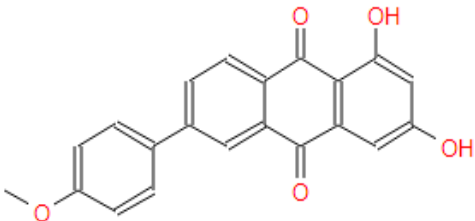
Fuente: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Pigmentos Naturales Quinónicos ⁽⁷⁸⁾.

IV.3.11 Antraquinonas Semisintéticas y Sintéticas

Los derivados antraquinónicos semisintéticos y sintéticos se obtienen a partir de estructuras de antraquinonas naturales, mediante biosíntesis combinatoria (Ingeniería Genética) y reacciones químicas, tales como: adición, reducción, acetilación, aminación, sulfonación, metilación, oxidación e hidrólisis (74,7). Algunas de las moléculas sintéticas presentan potenciales aplicaciones terapéuticas como antibacterianos, antivirales y antitumorales (Tabla 20) (73,182,183).

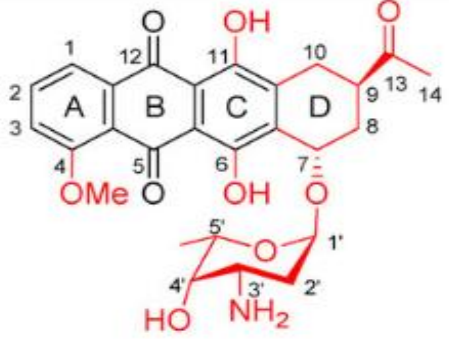
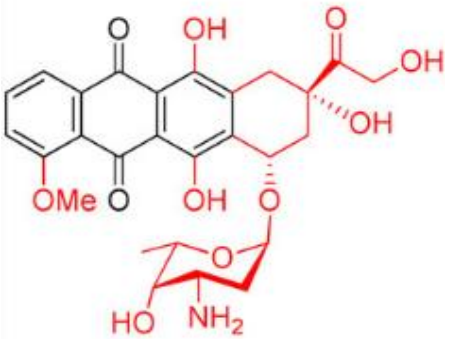
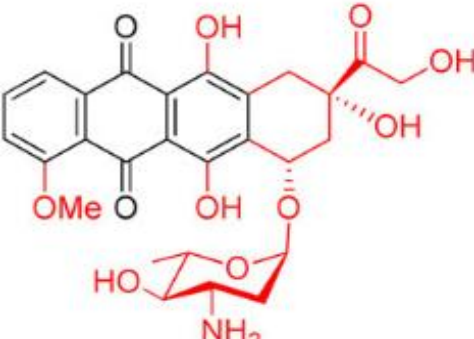
Tabla 20. Estructuras químicas de AQs sintéticas obtenidas a partir de reacciones químicas

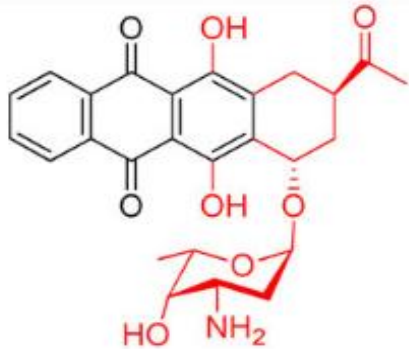
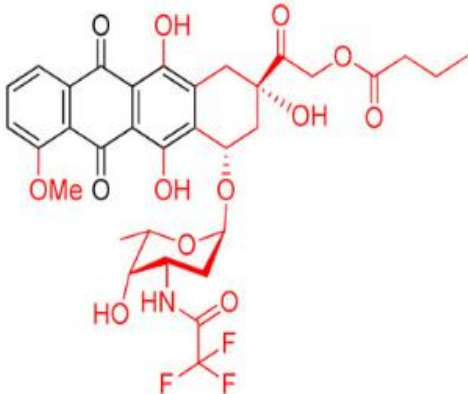
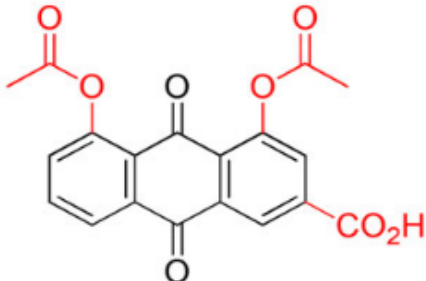
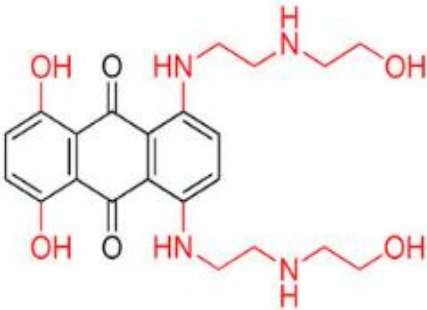
AQs Sintéticas	Fórmula química	Color	Origen
Dantrón ⁽¹⁸⁴⁾	1,8-dihidroxiantraceno-9,10-diona ⁽¹⁸⁴⁾ 	Rojizo ⁽¹⁸⁴⁾	Sintético ⁽¹⁸⁴⁾
4,5-diaminocrisazina ⁽¹⁸⁵⁾	1,8-diamino-4,5-dihidroxiantraceno-9,10-diona ⁽¹⁸⁵⁾ 	-	Sintético ⁽¹⁸⁵⁾
4,5-dinitrocrisazina ⁽¹⁸⁶⁾	1,8-dihidroxi-4,5-dinitroantraceno-9,10-diona ⁽¹⁸⁶⁾	Dorado pardusco ⁽¹⁸⁶⁾	Sintético ⁽¹⁸⁶⁾

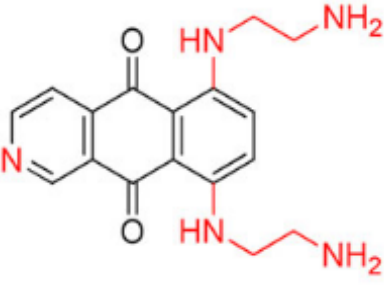
			
6-bromo-xantopurpurina ⁽¹³⁾	6-bromo-xantopurpurina ⁽¹³⁾ 	Rojo ⁽¹³⁾	Sintético ⁽¹³⁾
6-fenil-xantopurpurina ⁽¹³⁾	6-fenil-xantopurpurina ⁽¹³⁾ 	Rojo ⁽¹³⁾	Sintético ⁽¹³⁾
6-(4-metoxifenil)-xantopurpurina ⁽¹³⁾	6-(4-metoxifenil)-xantopurpurina ⁽¹³⁾ 	Rojo ⁽¹³⁾	Sintético ⁽¹³⁾

Fuente: PubChem ⁽⁹¹⁾.

Tabla 21. Estructuras químicas de AQs semisintéticas y sintéticas aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de E.E.U.U para uso clínico

Antraciclinas obtenidas de derivados AQs	Estructuras químicas	Uso clínico	Origen
Daunorrubicina ⁽¹⁴⁾		Antibiótico, Antineoplásico: Tratamiento de leucemias ⁽¹⁴⁾	Natural (bacteria, <i>Streptomyces</i> sp.), biosíntesis combinatoria (ingeniería genética, mejora de cepas) ⁽¹⁴⁾
Doxorrubicina ⁽¹⁴⁾		Antineoplásico: Tratamiento de tumores sólidos ⁽¹⁴⁾	Natural (bacteria, <i>Streptomyces</i> sp.), biosíntesis combinatoria (Ingeniería genética, mejora de cepas) ⁽¹⁴⁾
Epirrubicina ⁽¹⁴⁾		Antineoplásico: Tratamiento de tumores sólidos ⁽¹⁴⁾	Semisintético y por Ingeniería genética ⁽¹⁴⁾

<p>Idarrubicina ⁽¹⁴⁾</p>		<p>Antineoplásico: Tratamiento de leucemias ⁽¹⁴⁾</p>	<p>Semisintético ⁽¹⁴⁾</p>
<p>Valrubicina ⁽¹⁴⁾</p>		<p>Antineoplásico: Tratamiento del cancer de vejiga ⁽¹⁴⁾</p>	<p>Semisintético ⁽¹⁴⁾</p>
<p>Diacereína ⁽¹⁴⁾</p>		<p>Antiartrítico, Tratamiento de Osteoartritis de caderas y rodillas ⁽¹⁴⁾</p>	<p>Semisintético ⁽¹⁴⁾</p>
<p>Mitoxantrona ⁽¹⁴⁾</p>		<p>Antineoplásico: Tratamiento de leucemia, linfoma, cáncer de mama, cáncer de próstata y para la esclerosis múltiple ⁽¹⁴⁾</p>	<p>Sintético ⁽¹⁴⁾</p>

<p>Pixantrona ⁽¹⁴⁾</p>		<p>Antineoplásico: Monoterapéutico para casos agresivos refractarios de linfomas de células B no Hodgkin ⁽¹⁴⁾</p>	<p>Sintético ⁽¹⁴⁾</p>
--	---	---	----------------------------------

Fuente: Medicinal Research Reviews, Malik and Muller ⁽¹⁴⁾.

IV.4 ANTRAQUINONAS NATURALES Y SUS PRINCIPALES FUENTES

Las antraquinonas son un grupo de compuestos abundantes en el universo de las sustancias naturales. Se han descrito aproximadamente 700 de estos compuestos, de los cuales 200 se aislaron de plantas y los restantes se extrajeron de líquenes y hongos (81). Por lo tanto, los derivados antraquinónicos presentan una amplia distribución en hongos (cornezuelo del centeno), insectos tintóreos (*Cóccidos*) (78) y vegetales superiores, especialmente en algunas familias de dicotiledóneas como Polygonáceas, Rhamnáceas, Leguminosas, Euforbiáceas, Verbenáceas (78), Cesalpínáceas, Pináceas, Escrofulariáceas y Rubiáceas; y en algunas monocotiledóneas como las Liliáceas (78). En vegetales inferiores, como los líquenes, se encuentran una diversidad de antraquinonas y antraquinonas halogenadas (7-cloroemodina) (90).

Los compuestos antraquinónicos se localizan en ciertas partes de la planta, tales como hojas, tallos, madera y frutos (90). Por lo general, en la planta se encuentran las formas combinadas (heterósidos) y reducidas (antranoles y antronas) y en la droga desecada se presentan con frecuencia las formas oxidadas (antraquinonas) (90). Existen estudios experimentales de algunas especies de plantas que han demostrado que las antraquinonas no se encuentran bajo esta forma, “sino como productos de degradación enzimática (productos de oxidación) de las correspondientes formas reducidas (antronas y antranoles) (90).

Se han encontrado diantronas y diantraquinonas, dímeros compuestos por el acoplamiento oxidativo de dos antraquinonas individuales, especialmente en especies vegetales de ruibarbo (*Rheum*). Varias dantronas diferentes, como emodín-diantrona, fisción-diantrona y senósido se localizan en grandes cantidades en las raíces. Así mismo, la hipericina una biantrona formada por dos moléculas de emodina, mediante acoplamiento oxidativo, se encontró en especies de *Hypericum* y se usa farmacéuticamente; la planta medicinal africana *Bulbine capitata* (Liliaceae) es un fuente de biantraquinona como 10,7'-bicrisofanol; y el arbusto *Heterophyllaea pustula* (Rubiaceae) contienen la biantraquinona (S)-5,5'-bis (1,6-dihidroxi-2-metil-antraquinona) [(S)-5,5'-bisoranjidiol] (81).

Los heterósidos antraquinónicos se encuentran distribuidos en las plantas superiores, destacando diversas especies correspondientes a las Dicotiledóneas, tales como *Rheum palmatum* y *Rheum raponticum* (Poligonáceas), *Rhamnus fragula* y *Rhamnus purshiana* (Rhamnáceas), *Cassia acutifolia*, *Cassia angustifolia* y *Cassia obovata* (Papilionáceas), y en menor grado, existen las Monocotiledóneas productoras de derivados antraquinónicos, entre las cuales se encuentran *Aloe vera*, *Aloe ferox* y *Aloe barbadensis* (Liliáceas). Los heterósidos de antranoles, diantronas y oxoantronas están presentes en las especies vegetales, ya mencionadas, pero de una forma más oxidada. Los glucósidos antraquinónicos se localizan en los rizomas (ruibarbo), cortezas (frágula y cáscara sagrada), foliolas y frutos (senes) y zumos (alóes) (92).

Tabla 22. Fuentes naturales de antraquinonas y sus derivados

AQs y derivados	Fuentes Naturales
<p style="text-align: center;">Alizarina</p> <p style="text-align: center;">1,2-dihidroxiantraquinona</p>	<p>La alizarina se encuentra al estado libre como un heterósido, el 2-primeverósido (ácido ruberítrico), en las especies <i>Rubia tinctorum</i>, <i>R. cordifolia</i> L., <i>Aspérula</i>, <i>Galium</i> (<i>G. aparine</i> L., <i>G. fleuroti</i> Jord, <i>G. mollugo</i> L, <i>G. normani</i>, <i>G. pumilum</i> L, <i>G. saxatile</i> L, <i>G. verum</i> L), <i>Morinda umbellata</i> L, <i>M. citrifolia</i>; como 6-primeverósido</p>

	en Rubiáceas, Polygonáceas (<i>Rheum palmatum</i>), y líquenes del género <i>Parmelia</i> y en los hongos ^(76,106) .
Munjistina Ácido 1,3-dihidroxi-9,10-dioxoantraceno-2-carboxílico	La munjistina se encuentra en la raíz de la <i>Rubia cordifolia</i> var. <i>Munjistina</i> y en <i>Relbunium hypocarpium</i> Hemsl (Rubiáceas) ⁽¹⁰⁸⁾ .
Rubiadina 1,3-dihidroxi-2-metilantraceno-9,10-diona	La rubiadina se encuentra en <i>Gallium</i> spp., al estado de 3-primeverósido y como 3-glucósido en la <i>Rubia tinctorum</i> L. (Rubiáceas) ^(76,106) .
Xantopurpurina 1,3-dihidroxiantraceno-9,10-diona	La xantopurpurina se encuentra en la <i>Rubia cordifolia</i> L., <i>R. tinctorum</i> L., <i>Relbunium hypocarpium</i> Hemsl, <i>Galium</i> spp. (Rubiáceas) ^(76,106) .
Formarina 1,6-dihidroxi-3metilantraceno-9,10-diona	La formarina se encuentra en los cultivos del hongo <i>Phoma foveata</i> Foister y en <i>Digitalis</i> spp. (Escrofulariáceas) ^(76,106) .
Questina 1,6-dihidroxi-8-metoxi-3-metilaantraceno-9,10-diona	La questina se halla en los cultivos de los hongos <i>Penicillium frequentans</i> y <i>Aspergillus terrus</i> ^(76,106) .
Purpurina 1,2,4-trihidroxiantraceno-9,10-diona	La purpurina se encuentra libre y como heterósido en el género <i>Gallium</i> : <i>G. aparine</i> L, <i>G. fleuroti</i> Jord, <i>G. mollugo</i> , <i>G. normani</i> , <i>G. pumilum</i> L., <i>G. saxatile</i> L, <i>G. sternery</i> Ehrend L., <i>G. sp</i> ; y <i>Relbunium hypocarpium</i> L. Hensl (Rubiáceas) ^(76,106) .
Boletol Ácido 5,7,8-trihidroxi-9,10-dioxoantraceno-1-carboxílico	El boletol se ha aislado de ciertos <i>Boletus</i> (Polyporaceae) ⁽⁹²⁾ .
Nataloe-emodina	La nataloe-emodina se encuentra en el género <i>Picramnia</i> (<i>Picramnia gracilis</i>) ⁽¹⁸⁷⁾ .

1,2,8-trihidroxi-6-metilantraceno-9,10-diona	
Pseudopurpurina Ácido 1,3,4-trihidroxi-9,10-dioxoantraceno-2-carboxílico	La pseudopurpurina se localiza en el género <i>Gallium</i> (<i>G. aparine</i> L, <i>G. fleuroti</i> Jord, <i>G. mollugo</i> , <i>G. normani</i> , <i>G. pumilum</i> L, <i>G. saxatile</i> L, <i>G. sternery</i> Ehrend, <i>G. verum</i> L), <i>Relbunium hypocarpium</i> L Hensl y <i>Rubia cordifolia</i> (Rubiáceas) ^(76,106) .
Eritroglaucina 1,4,5-trihidroxi-7metoxi-2-metilantraceno-9,10-diona	La eritroglaucina se encuentra en los hongos <i>Aspergillus</i> spp. ⁽⁷⁸⁾ .
Islandicina 1,4,5-trihidroxi-2-metilantraceno-9,10-diona	La islandicina se halla en la <i>Senna occidentalis</i> (<i>Leguminosae</i>) ⁽⁷⁸⁾ .
Helmintosporina 1,5,8-trihidroxi-3-metilantraceno-9,10-diona	La helmintosporina es un producto metabólico producido en los cultivos del hongo <i>Helminthosporium</i> spp. ^(76,106) .
Endocricina Ácido 1,6,8-trihidroxi-3-metil-9,10-dioxoantraceno-2-carboxílico	La endocricina es un metabolito producido por los hongos <i>Aspergillus amstelodami</i> Thom & Church y <i>Penicillium islandicum</i> Scopp ^(76,106) .
Ácido cármico Ácido antraquinón-7-glucopiranosil-3,5,6,8-tetrahidroxi-1-metil-2-carboxílico	El ácido cármico se encuentra hasta en un 22% en los huevos de las hembras adultas de los insectos <i>Dactyulopis coccus</i> Costa (<i>Cóccidos</i>), comumente conocido como cochinilla ^(76,106) .
Crisofanol 1,8-dihidroxi-3-metilantraceno-9,10-diona	“El crisofanol se há reportado al estado libre, como beta-D-glucósido (Crisofaneína) y em forma de antrona en los géneros <i>Muehlenbeckia tannifolia</i> , <i>M. volcánica</i> (Benth) Endl, <i>Polygonum cuspidatum</i> , <i>P. multiflorum</i> Thum, <i>Rheum</i> spp., <i>Rumex</i> spp (Poligonáceas), <i>Rhamnus</i> spp (Ramnáceas), <i>Áloe</i> spp, <i>Bulbine</i> spp., <i>Eremurus</i> spp. (Liliáceas), <i>Cassia obtusifolia</i> , <i>C. occidentalis</i> , <i>C.siamea</i>

	Lam (Leguminosas), <i>Digitalis purpurea</i> (Escroglariácea); y en los hongos <i>Aspergillus</i> , <i>Penicillium islandicum</i> y <i>Phoma foveata</i> " (76,106).
Aloe-emodina 1,8-dihidroxi-3-(hidroximetil)-9,10-antrancenodiona	"La aloe-emodina se localiza en las hojas carnosas de los <i>Áloe</i> (<i>Aloe vera</i> , <i>Aloe ferox</i> , <i>Aloe barbadensis</i> , <i>Aloe barbadensis</i> Miller) y Liliáceas, la raíz de <i>Rheum</i> spp (Poligonáceas), la corteza de <i>Rhamnus</i> spp (Rhmanáceas). En las hojas y semillas de <i>Cassia</i> spp (Leguminosas), de forma libre y como una antrona glucosídica con sus dos formas combinadas Barbaloína o Aloína A e Isobarbaloína o Aloína B" (76,106). También las antronas C-heterosídicas como Aloínas A y B, Aloinósidos A y B se encuentran en las especies <i>Aloe vera</i> , <i>Aloe ferox</i> , <i>Aloe barbadensis</i> , <i>Aloe barbadensis</i> Miller y en algunas Xantorreáceas (75).
Reína Ácido 1,8-dihidroxi-antraquinona-3-carboxílico	La reína se halla en forma libre y como heterósido, en especies de los géneros: <i>Muehlenbeckia hastulata</i> , <i>M. volcánica</i> , <i>Rheum</i> spp, <i>Rumex</i> spp (Poligonáceas) y en <i>Cassia</i> spp (Leguminosas) (76,106).
Fisciona 1,8-dihidroxi-3-metoxi-6-metil-9,10-antraquinona	"La fisciona se elabora en las plantas superiores, los líquenes y los hongos. Se localiza en los géneros: <i>Cassia obtusifolia</i> , <i>C. occidentalis</i> (Leguminosa), <i>Rhamnus cathartica</i> , <i>Rh. Tinctoria</i> , <i>Rh. Frangula</i> (Rhamnáceas), <i>Rheum</i> spp, <i>Rumex confertus</i> Wild al estado de fiscion-8-beta-D-glucósido, <i>R. hymenosepalus</i> Torr, <i>R. orientalis</i> , <i>R. patientia</i> L., <i>R. stenopyllus</i> (Poligonáceas); en lo líquenes <i>Telochistes flavicans</i> (Sw) Norm, <i>Caloplaca elegans</i> y <i>Xanthoria parietina</i> ; y en los hongos <i>Aspergillus glaucus</i> y <i>Penicillium herqui</i> " (76,106).
Teloschistina o Fallacinol 1,8-dihidroxi-3- (hidroximetil) -6-metoxiantraceno-9,10-diona	La telochistina se encuentra en los líquenes <i>Caloplaca</i> spp., <i>Teloschistes exilis</i> , <i>T. flavicans</i> , <i>Xanthoria elegans</i> , <i>X. parietina</i> , y <i>X. resendei</i> (76,106).
Emodina	"La emodina pertenece a las polihidroxi-antraquinonas más relevantes y se encuentra en las plantas superiores, en los líquenes y en los hongos. Se aisló del género <i>Rhamnus</i> : <i>Rh. Frangula-frangula</i> , <i>Rh. Purshiana</i> -cáscara sagrada, <i>Rh. cathartica</i> (Rhamáceas), libre y como

<p>1,3,8-trihidroxi-6-metilantraceno-9,10-diona</p>	<p>combinaciones heterosídicas en <i>Frangula alnus</i> (Rhamnáceas): Frangulinas (Frangulina A , Frangulina B ,Glucofragulinas A y B)”^(76,106).</p> <p>“Además en los géneros <i>Muehlenbeckia tannifolia</i>, <i>M. volcánica</i> (Benth) Endl, <i>Polygonum cuspidatum</i>, <i>P. multiflorum</i> Thum, Poligonáceas: <i>Rumex</i> (varias especies), <i>Cassia</i> spp. (Leguminosas), en líquenes <i>Caloplaca elegans</i> y <i>Xanthoria parietina</i> (L) Th. Fr., en los hongos <i>Aspergillus terrus</i> Thum, <i>Penicillium</i> spp., y en los insectos Cóccidos: <i>Erococcus confusus</i> Maskell”^(76,106).</p>
<p>Rheomodina</p> <p>1,3,6,8-tetrahidroxiantraceno-9,10-diona</p>	<p>La rheomodina se halla en la especie vegetal <i>Rumex alpinus</i> L. (188) y en el hongo <i>Talaromyces stipitatus</i>⁽¹⁸⁹⁾.</p>
<p>Fallacinal</p> <p>4,5-dihidroxi-7-metoxi-9,10-dioxoantraceno-2-carbaldehído</p>	<p>El fallacinal se encuentra en los líquenes <i>Caloplaca</i> spp., <i>Teloschistes flavicans</i> (Sw) Norm, <i>Xanthoria parietina</i> (L) Th. Fr. Y <i>X. resendei</i>^(76,106).</p>
<p>Ácido Parietínico</p> <p>Ácido 4,5-dihidroxi-7-metoxi-9,10-dioxoantraceno-2-carboxílico</p>	<p>El ácido parietínico se encuentra en los líquenes de los géneros <i>Caloplaca</i> spp., <i>Teloschiste flavicans</i> (Sw) Norm y <i>Xanthoria</i> spp.^(76,106).</p>
<p>Fragilina</p> <p>2-cloro-1,8-dihidroxi-3-metoxi-6-metilantraceno-9,10-diona</p>	<p>La fragilina se halla en los líquenes <i>Caloplaca</i> spp. Y <i>Nephoroma laevigatum</i>^(76,106).</p>
<p>7-cloro-emodina</p> <p>2-cloro-1,3,8-trihidroxi-6-metilantraceno-9,10-diona</p>	<p>La 7-cloro-emodina se encuentra en los líquenes <i>Caloplaca</i> spp., y <i>Nephoroma laevigatum</i>^(76,106).</p>
<p>Nordamnacantal</p>	<p>El nordamnacantal es una antraquinona que se encuentra abundantemente en <i>Morindona royoc</i> L. (Rubiáceas)^(186,70).</p>

1,3-dihidroxi-9,10-dioxoantraceno-2-carbaldehído	
Morindona 1,2,5-trihidroxi-6-metilantraceno-9,10-diona	La morinda se halla en las Rubiáceas : <i>Morindona royoc</i> L. y <i>Morindona citrifolia</i> L. ^(186,70) .
Damnacantal 3-hidroxi-1-metoxi-9,10-dioxoantraceno-2-carbaldehído	El damnacantal se encontró en las Rubiáceas: <i>Morindona royoc</i> L. y <i>Morindona citrifolia</i> L. ^(186,70) .
Damnacantol 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metoxiantraceno-9,10-diona	El damnacantol se encuentra en las raíces de la <i>Morindona angustifolia</i> ⁽⁸⁾ .
Soranjidiol 1,6-dihidroxi-2-metilantraceno-9,10-diona	El sonranjidiol y su dímero bis-soranjidiol se hallan en las Rubiáceas, especialmente en: <i>Rubia yunnanensis</i> , y <i>Heterophyllaea pustulata</i> ⁽¹³⁾ .
Lucidina 1,3-dihidroxi-2- (hidroximetil) antraceno-9,10-diona	La lucidina se encuentra en las Rubiáceas como la <i>Rubia tinctorum</i> ⁽⁷⁵⁾ .
Ibericina 1,3-dihidroxi-2-etoximetilantraquinona	La ibericina se encuentra en las Rubiáceas como la <i>Rubia tinctorum</i> ⁽¹⁹¹⁾ .
Lucidina-3-O-β-primeverósida	La lucidina-3-O-β-primeverósida se encuentra en la <i>Morindona angustifolia</i> ⁽⁸⁾ .

<p>Lucidina-omega-butil-éter</p> <p>2- (butoximetil) -1,3-dihidroxiantraceno-9,10-diona</p>	<p>La lucidina-omega-butil-éter se encuentra en la <i>Morindona angustifolia</i> ⁽⁸⁾.</p>
<p>1,8-dihidroxi-2-metil-3,7-dimetoxiantraquinona</p>	<p>La 1,8-dihidroxi-2-metil-3,7-dimetoxiantraquinona se encuentra en la <i>Morindona angustifolia</i> ⁽⁸⁾.</p>
<p>Rubiadina-1-metiléter</p> <p>3-hidroxi-1-metoxi-2-metilantraceno-9,10-diona</p>	<p>La rubiadina-1-metiléter se encuentra en las Rubiáceas como la <i>Morindona citrifolia</i> L. ⁽⁷⁵⁾.</p>
<p>Antraquinonas heterosídicas:</p> <p>Emodín-1-O-glicósido, Rheína-8-O-glicósido, Crisofanol-1-O-glicósido, Emodín-8-O-glicósido, Aloe-emodín-8-O-glicósido y Crisofanol-8-O-glicósido</p>	<p>Las antraquinonas O- heterosídicas se encuentran en las Poligonáceas: <i>Rheum rhaponticum</i> y <i>Rheum palmatum</i>⁽⁷⁵⁾.</p>
<p>Derivados de diantronas:</p> <p>Senósidos A, B, C y D.</p>	<p>Los senósidos (A, B, C y D) y agluconas (senidinas) se encuentran en género <i>Cassia</i> spp. (Leguminosas)^(76,106).</p>
<p>Derivados de diantronas:</p> <p>Palmidinas A, B, C y D.</p>	<p>Las palmidinas (A, B, C y D) y palmidósidos se encuentran en la <i>Cassia occidentalis</i> L. y en la raíz de <i>Rheum palmatum</i> (Poligonáceas) ^(76,106).</p>
<p>Derivados de diantronas:</p> <p>Emodín-diantrona y Fiscion-diantrona</p>	<p>Se encuentran en las Poligonáceas como son: <i>Rheum rhaponticum</i> y <i>Rheum palmatum</i> ⁽⁷⁸⁾.</p>

<p>Biantraquinonas:</p> <p>Casianinas A, B y C</p>	<p>Las casianinas A, B y C se encuentran en la corteza de la especie <i>Cassia siamea</i> Lam ^(76,106).</p>
<p>Hipericina</p>	<p>“La hipericina se halla en los pétalos y frutos del arbusto <i>Hypericum perforatum</i> (Gutifera). La hipericina y la pseudohipericina son producidas también por las especies del género <i>Hypericum</i>” ^(76,106).</p>

Fuente: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Pigmentos Naturales Quinónicos ⁽⁷⁸⁾.

IV.5 BIOSÍNTESIS DE ANTRAQUINONAS Y DERIVADOS

Las antraquinonas se construyen estructuralmente a partir de un anillo de antraceno con grupos carbonilo en las posiciones C-9 y C-10. Se han estudiado la biosíntesis de antraquinonas en la familia de las Rubiaceae, como las especies de *Morinda*, *Rubia* y *Gallium* (81).

Los estudios que se han realizado en plantas entorno a la biogénesis de los compuestos antraquinónicos han demostrado que éstos se forman por la condensación cabeza-cola de unidades de acetato, previa formación de un intermediario, el ácido poli-β cetometilénico, originándose los derivados antraquinónicos tras las correspondientes condensaciones intramoleculares (92). Las rutas o vías principales que se han descrito en plantas y que conducen a la obtención de antraquinonas son:

IV.5.1 Vía de los policétidos

Proporciona policétidos antraquinonas con dos anillos hidroxilados por ciclación de la cadena intermedia de octa-β-cetoacil-CoA, producido por la adición de un acetyl-CoA a tres unidades de malonil-CoA. Como ejemplos de antraquinonas producidas

por esta vía se mencionan a emodina y crisofanol (ambas presentes en la planta ruibarbo) (Figura IV.14) (81).

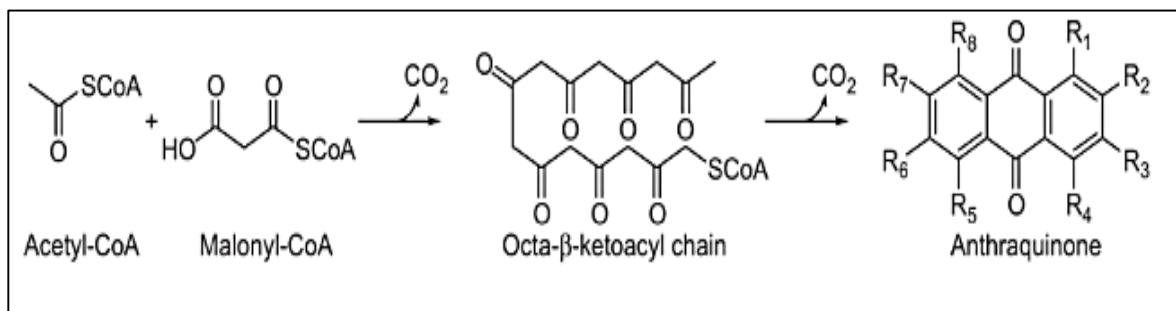


Figura IV.14. Biogénesis de antraquinonas por la vía de los policétidos. Rahman A. *et al.* , 2018 (81).

IV.5.2 Vía de la malonil CoA

En esta vía una molécula de Acetil CoA se apila sucesivamente con siete moléculas de malonil-CoA para generar una cadena policétídica de dieciseis carbonos u octacétido. Posteriormente, el octacétido se encoge y se cicliza por condensaciones entre los grupos metilenos y sus colindantes carbonilos para dar el triciclo cetónico (79, 90). “Este intermedio se enoliza para producir el núcleo de las antronas. El núcleo de las antronas puede dimerizarse enzimáticamente para obtener diantronas o puede oxidarse para dar antranoles y/o antraquinonas” (Figura IV.15) (79, 90)

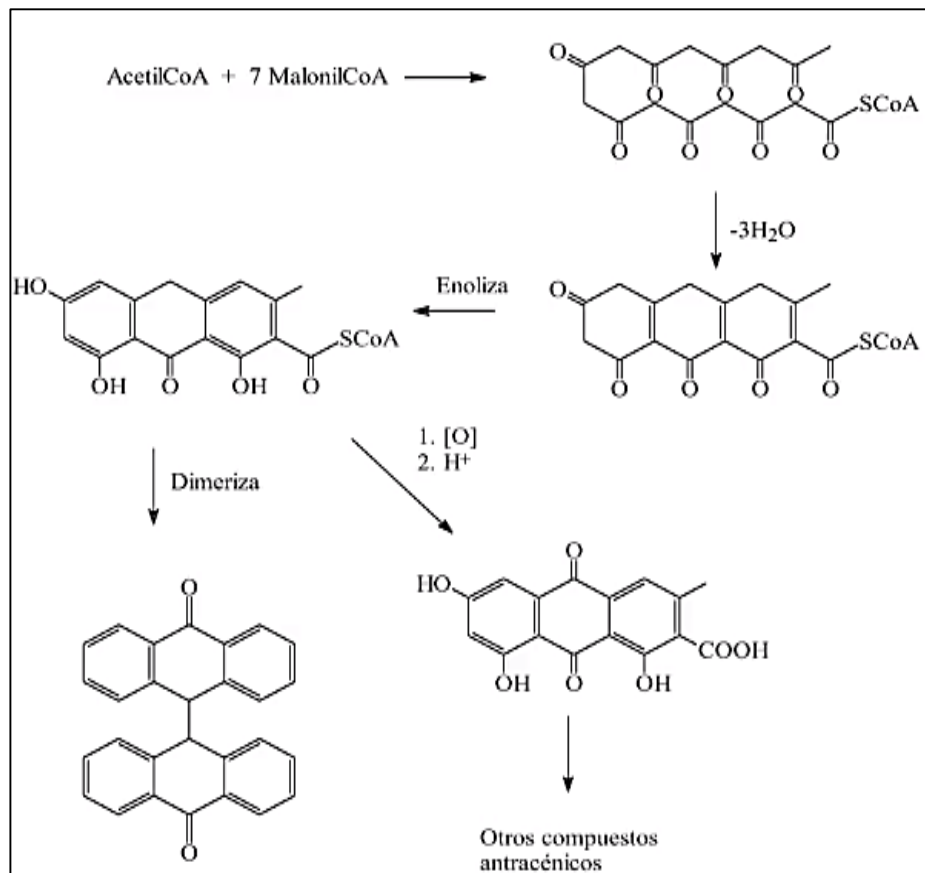


Figura IV.15. Biogénesis de antraquinonas y derivados por la vía malonil CoA. Rahman A. *et al.*, 2018 ⁽⁸¹⁾.

IV.5.3 Vía del shikimato/ácido-*o*-succinilbenzoico

Se produce por la adición de ácido-*o*-succinilbenzoico, formado inicialmente del ácido shikímico y un ácido cetoglutarico a ácido mevalónico. Esta vía se utiliza para producir antraquinonas con un solo anillo hidroxilado, tales como las antraquinonas 1,2-dihidroxiladas (alizarina, presente en la planta *Rubia tinctorum*) (Figura IV.16)(81).

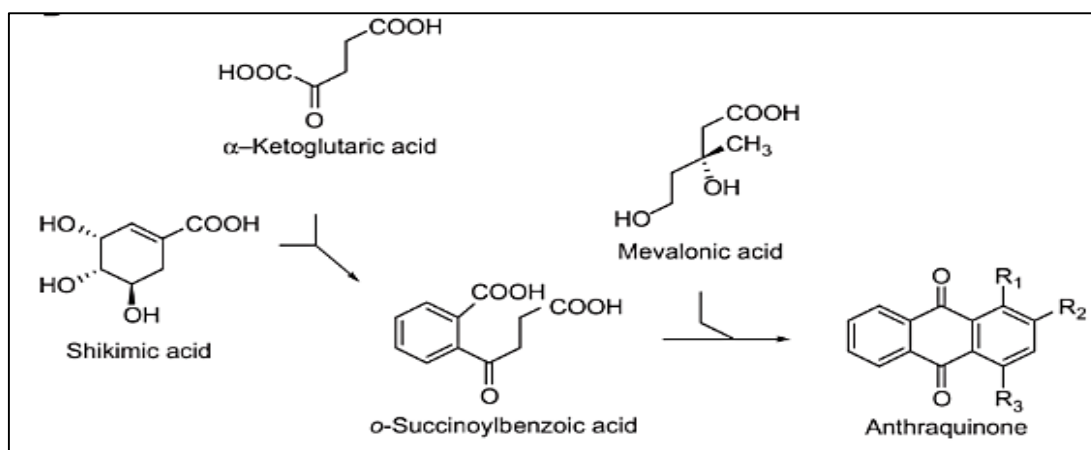


Figura IV.16. Biogénesis de antraquinonas por la vía del shikimato/ácido-*o*-succinilbenzoico. Rahman A. *et al.* , 2018 ⁽⁸¹⁾.

IV.5.4 Vía del ácido shikímico + ácido mevalónico

Este proceso de biogénesis de antraquinonas por combinación de las rutas del ácido shikímico y la AcetilCoa (por medio de su derivado ácido mevalónico). En primer lugar, una molécula de ácido- α -cetoglutarico (procedente de los ácidos cítricos)(73,90). Subsiguiente, el anillo del ácido shikímico es deshidratado y aromatizado, seguido ocurre una condensación intramolecular entre el carbonilo proveniente del ácido shikímico y metileno al grupo carbonilo procedente del ácido- α -cetoglutarico para formar el biciclo (73,90). Posteriormente, al biciclo se une una cadena de 5 carbonos (isopentenilo) proveniente del Acetil CoA vía ácido mevalónico (73,90). Esta cadena se cicla al anterior anillo formado, y después de procesos de oxidación y aromatización se llega a las antraquinonas (Figura IV.17) (73,90).

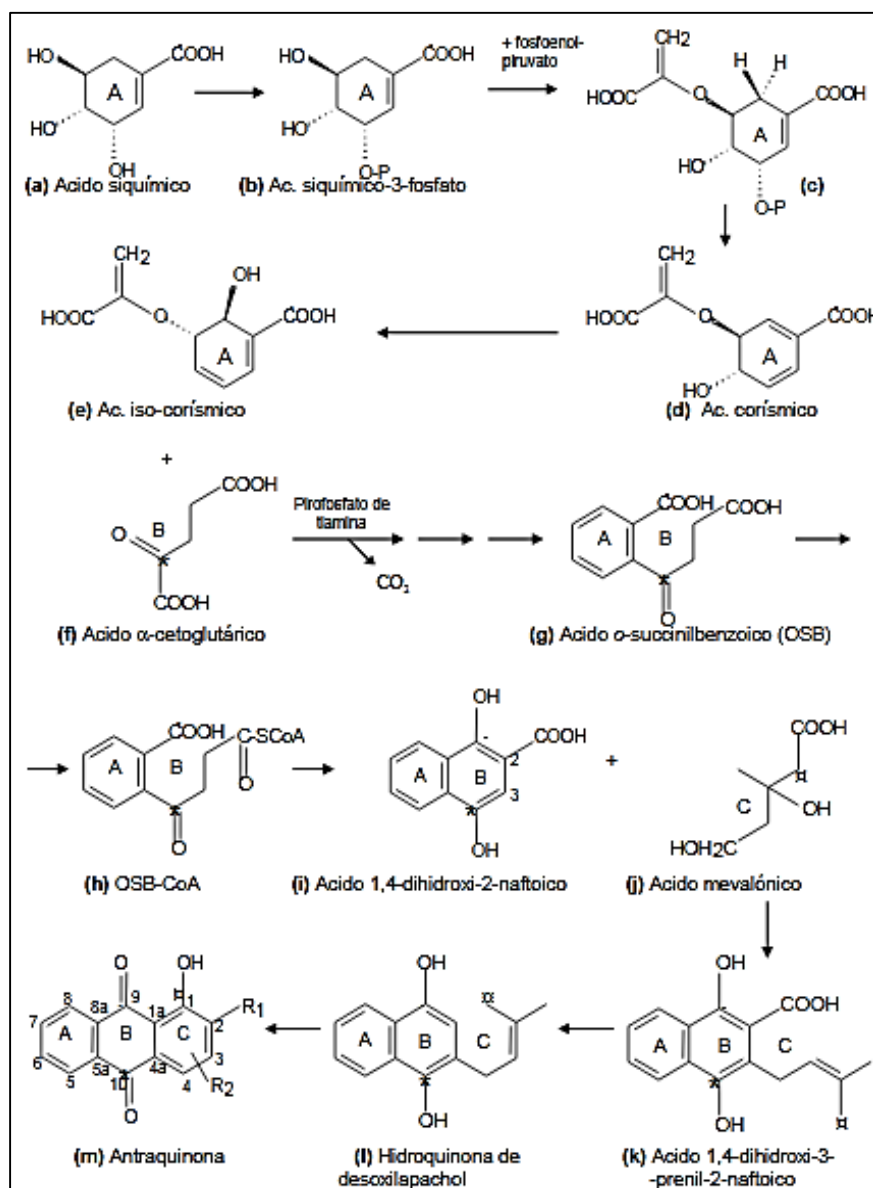


Figura IV.17. Biogénesis de antraquinonas por la vía ácido shikímico + ácido mevalónico. Mugas M. *et al.*, 2018⁽¹³⁾.

Las antraquinonas y demás derivados antracénicos son originados principalmente por la ruta de la malonil-CoA, en el caso de hongos, líquenes y vegetales superiores de las familias Ramnáceas, Poligonáceas y Leguminosas. Por otro lado, las Rubiáceas, Gesneriáceas, Escrofulariáceas, Verbenáceas y Bignoniáceas, se obtienen a partir del ácido shikímico+ácido mevalónico (92).

IV.6 SÍNTESIS QUÍMICA DE ANTRAQUINONAS

Los productos naturales son estructuras muy importantes que sirven, en su mayor parte, como prototipos para el desarrollo de nuevos fármacos, especialmente de agentes antimicrobianos y anticancerígenos. Dentro de esta clase de compuestos, varias antraquinonas fueron clasificadas como importantes exponentes químicos de origen natural que poseen estas propiedades (10).

Las modificaciones químicas de compuestos antraquinónicos naturales bioactivos es una de las herramientas más empleadas en el descubrimiento de nuevos fármacos. Existen diversas antraquinonas obtenidas por semisíntesis o síntesis total que han demostrado actividad biológica, lo cual las postula como promisorios fármacos antimicrobianos y antitumorales (14). El interés investigativo en esta clase de compuestos antraquinónicos continúa, ya que se siguen desarrollando nuevos derivados de antraquinonas que manifiestan efectos terapéuticos (10). Existen varios métodos químicos para producir 9,10-antraquinona y sus derivados, entre ellos destacan las siguientes reacciones:

IV.6.1 Oxidación del antraceno

Las reacciones de oxidación del antraceno son iniciadas por el oxígeno singulete o por un radical libre de O_2 como el hidroxilo (HO^\bullet), el anión superóxido ($O_2^{\bullet-}$), el hidroperoxilo (HOO^\bullet) u otro radical similar. Los métodos más usados para la oxidación de estas moléculas son las reacciones tipo Fenton y foto-Fenton, en las que se generan radicales HO^\bullet , $O_2^{\bullet-}$, y $HOO^{\bullet-}$ (192).

Para la oxidación del antraceno con oxígeno singulete se emplea el sistema (Na_2MoO_4/H_2O_2), suspendido en una microemulsión tipo micela invertida (agua/aceite) a un pH de 10. Este sistema genera exclusivamente 1O_2 . Como productos de oxidación con el 1O_2 se obtiene el endoperóxido- 9,10-antraceno, la antraquinona, la 9-hidroxiantrona, antrona y 9,10-dihidrodi-hidroxi-antraceno (192). Los tres primeros productos provienen de la cicloadición [4+2] del 1O_2 , y los otros dos podrían ser el resultado de la reacción del antraceno con un radical libre.

Además, la descomposición del endoperóxido-9,10-antraceno forma la antraquinona y el 9-dihidroxi-antrona (Figura IV.18) (192).

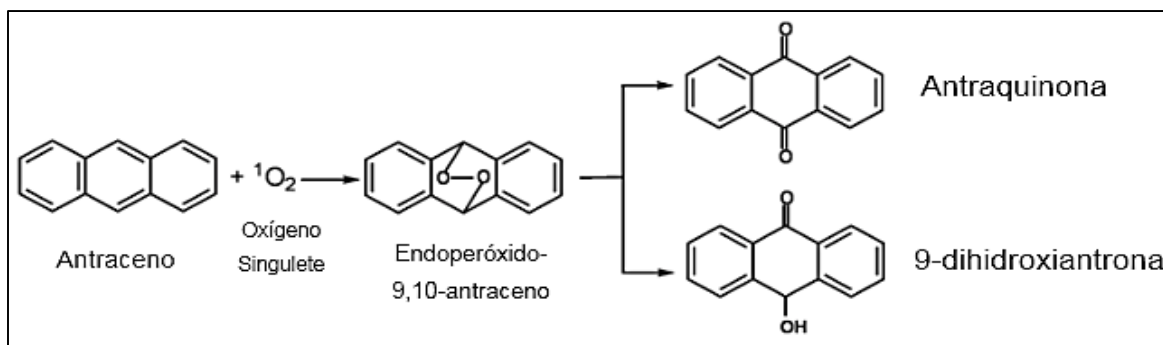


Figura IV.18. Reacción de oxidación del antraceno con $^1\text{O}_2$. Díaz, C. *et al*, 2008⁽¹⁹²⁾.

“La oxidación del antraceno con oxígeno singlete generado fotocatalíticamente a partir de azul de metileno, permite obtener en mayor proporción la antraquinona (192). Estas reacciones son importantes, no sólo desde el punto de vista químico sino también ambiental, ya que están implicadas en procesos que afectan al metabolismo humano y al medioambiente” (192).

IV.6.2 Reacción con sulfato o yoduro de metilo

En un medio acuoso alcalino junto con sulfato o yoduro de metilo se consiguen la antrahidroquinona-monometil, dimetil-éter y antraquinona (Figura IV.19) (193). Cuando se usa sulfato de etilo se obtiene una mezcla de antraquinona, antrahidroquinona-dietil-éter y 10 etil-10-hidroxi-9-antrona). La antraquinona proviene de la descomposición de monometil-éter, compuesto bastante inestable(193).

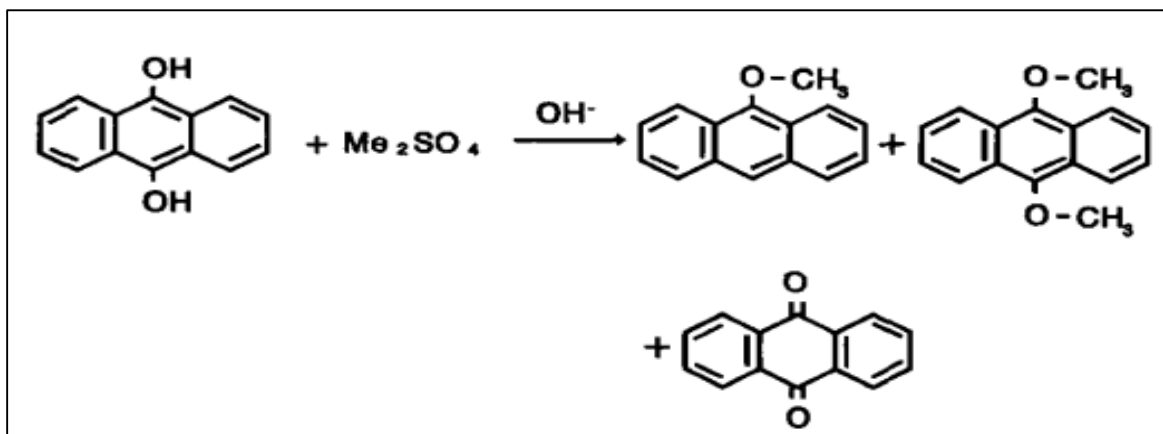


Figura IV.19. Esquema con sulfato de metilo para la obtención de la antraquinona y derivados. Soto J., 1992 ⁽¹⁹³⁾.

IV.6.3 Reacción de Friedel-Crafts (FC)

Las reacciones de FC tienen la finalidad de unir sustituyentes a un anillo aromático. Las reacciones de Friedel-Crafts han sido reconocidas como las herramientas sintéticas más útiles y poderosas para la construcción de un tipo especial de enlace carbono-carbono que involucra un resto aromático (194). Las principales reacciones de FC se producen principalmente por sustitución aromática electrofílica y se clasifican en:

IV.6.3.1. Reacción de Alquilación

Implica la alquilación de un anillo aromático con un haluro de alquilo, en presencia de un electrófilo carbonado que sea lo suficientemente fuerte (195). “Los carbocationes son los electrófilos más significativos y son capaces de sustituir anillos aromáticos, provocando la formación de un nuevo enlace carbono-carbono. En presencia de ácidos de Lewis que se emplean como catalizadores, tales como el AlCl_3 ó el FeCl_3 , se identificó que los haluros de alquilo reaccionaban con el benceno dando alquilbencenos” (Figuras IV.20) (195).

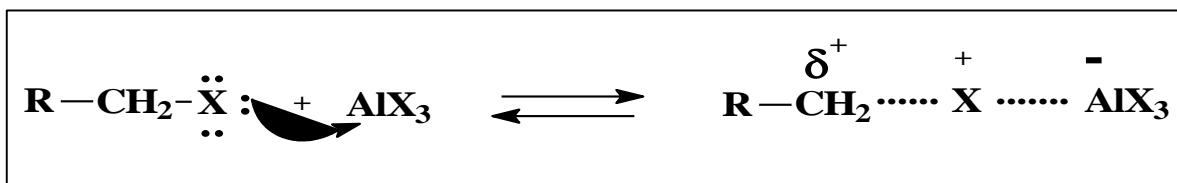


Figura IV.20. Etapa 1: Activación del haluro. Martínez J. ,2012 ⁽¹⁹⁵⁾.

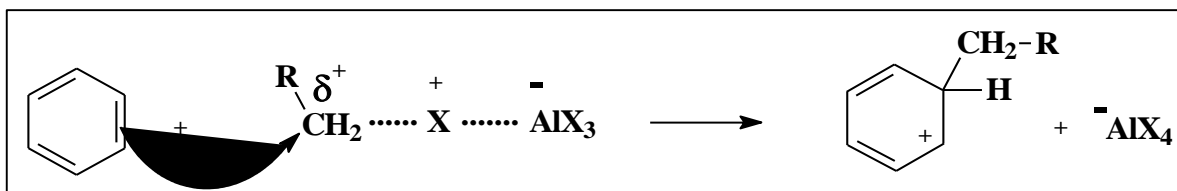


Figura IV.21. Etapa 2: Ataque electrofílico. Martínez J. ,2012 ⁽¹⁹⁵⁾.

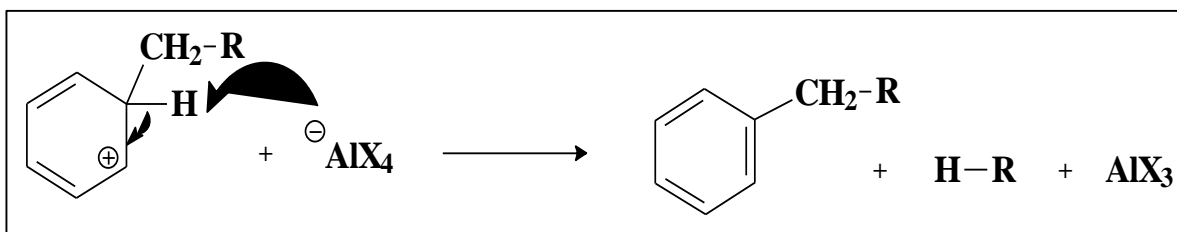


Figura IV.22. Etapa 3: Pérdida del protón. Martínez J. ,2012 ⁽¹⁹⁵⁾.

IV.6.3.2. Acilación de FC

Es una reacción de acoplamiento que implica la acilación de los anillos aromáticos. Un grupo carbonilo con un grupo alquilo unido a él se denomina grupo acilo (193,194). Los agentes de acilación son cloruros de acilo, los típicos catalizadores de ácidos de Lewis son ácidos y tricloruro de aluminio (AlCl_3), pero también se puede emplear anhídridos de ácido. Tiene ventajas sobre la alquilación ya que el

efecto de aceptor de electrones del carbonilo del grupo, la cetona producto es siempre menos reactiva que la molécula original, por lo tanto no se producen múltiples acilaciones (Figuras IV.23-26) (193,194).

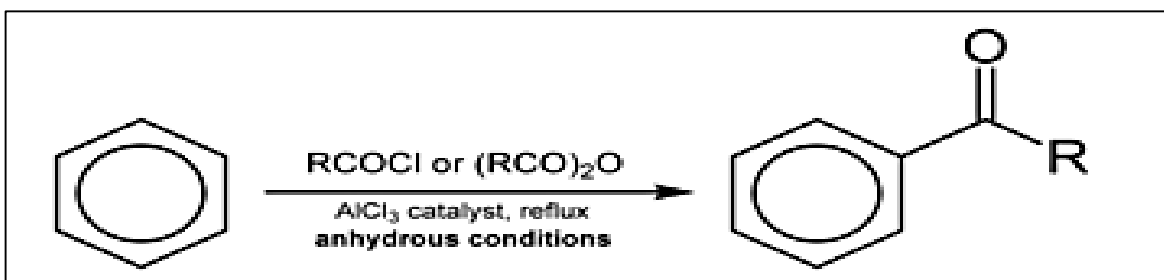


Figura IV.23. Esquema de Reacción de Acilación de FC en condiciones anhidras. Ruis ⁽¹⁹⁶⁾.

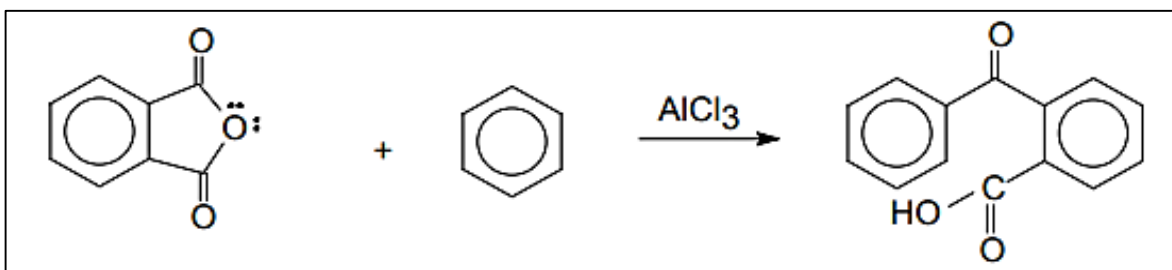


Figura IV.24. La reacción de benceno y anhídrido ftálico se produce en presencia de AlCl_3 produciendo ácido o-benzoilbenzoico. Ruis ⁽¹⁹⁶⁾.

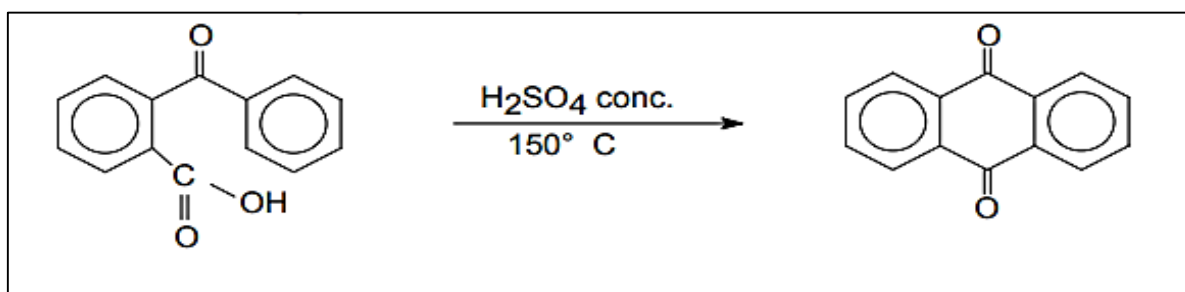


Figura IV.25. Posteriormente, el ácido-o-benzoilbenzoico se somete a ciclación, formando la antraquinona. Ruis ⁽¹⁹⁶⁾.

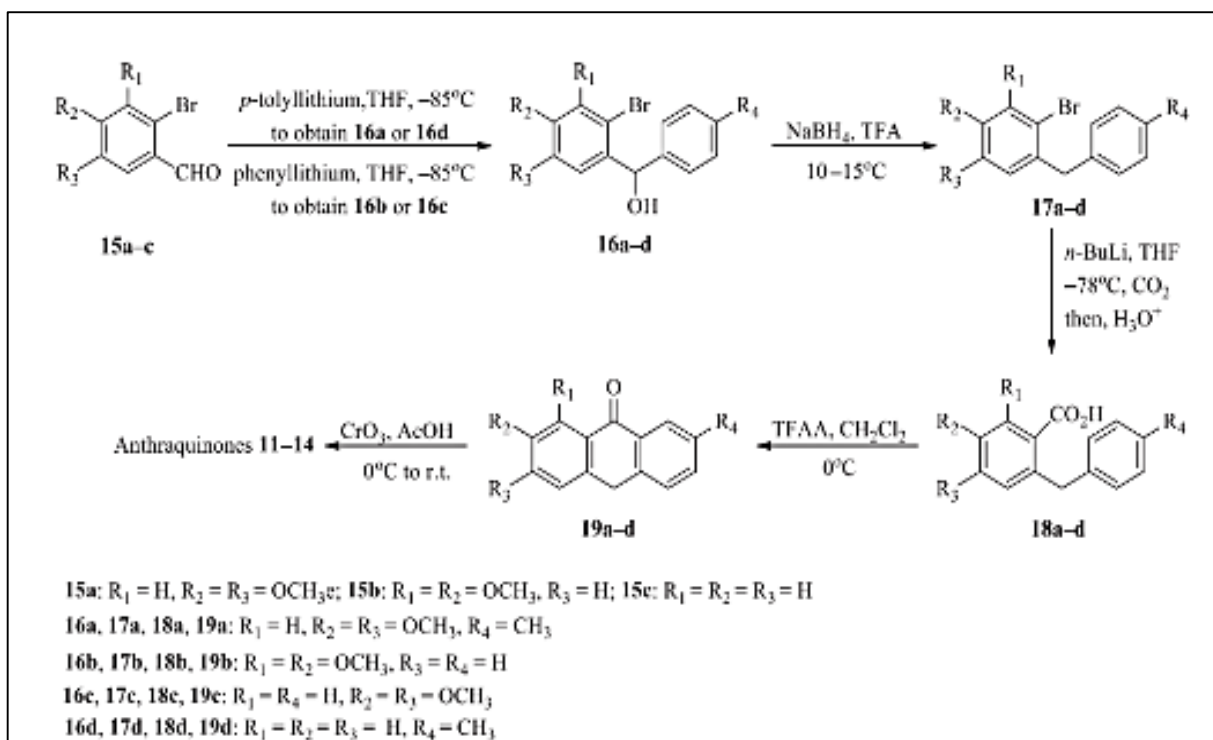


Figura IV.26. Síntesis de antraquinonas mediante una reacción de acilación intramolecular de Friedel-Crafts. Rahman A. *et al.*, 2018⁽⁸¹⁾.

IV.6.4 Reacción de Diels-Alder

Es una reacción pericíclica entre un conjugado dieno y un sustituido alqueno, conocido como dienófilo para formar un sustituido ciclohexeno derivado. La reacción de Diels-Alder es el método sintético más poderoso para la formación de anillos de seis miembros con un buen control sobre las propiedades regio-estereoquímicas. También se ha aplicado a otros sistemas como carbonilos e iminas para proporcionar los heterociclos correspondientes (197). Esta alternativa constituye una poderosa síntesis de heterociclos de anillo de seis miembros (Figura IV.27). Por este tipo de reacción, se han obtenido sintéticamente las antraquinonas Kwanzoquinona C y *p*-aminoantraquinona Dinemicina A (81).

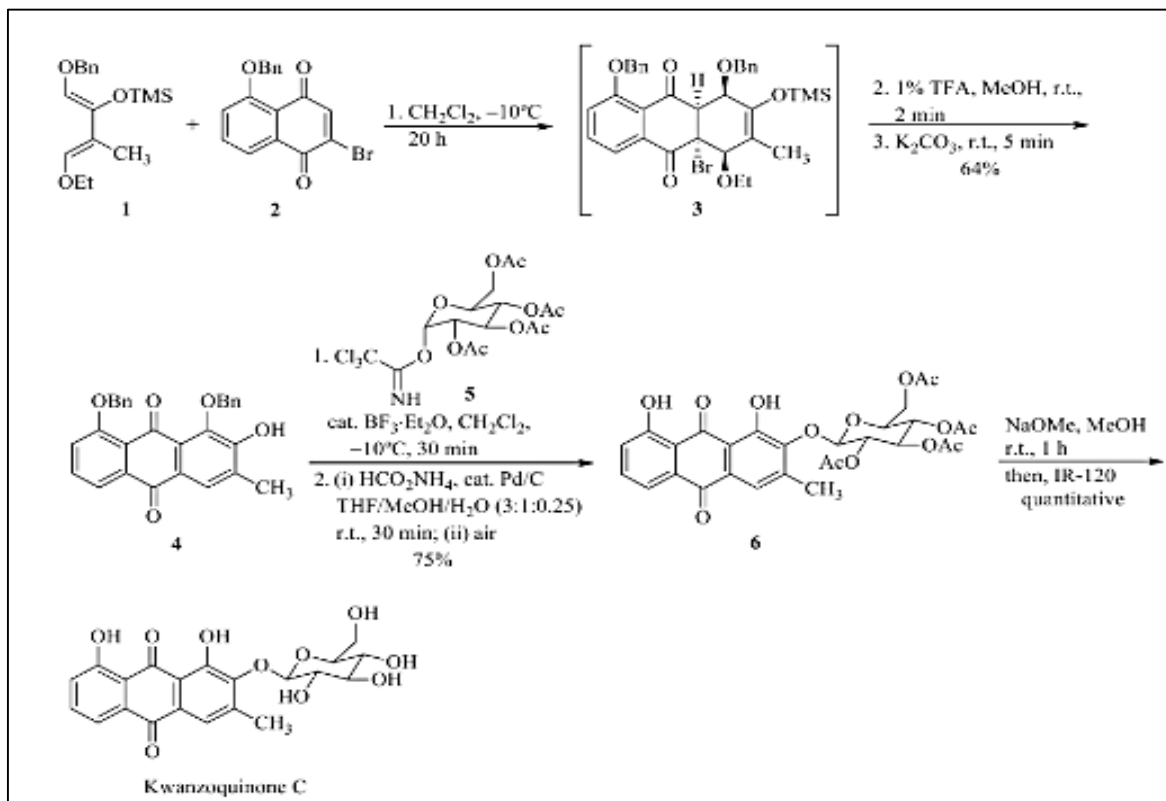


Figura IV.27. Esquema de la Reacción de Diels-Alder, tomando como ejemplo la síntesis total de la antraquinona Kwanzoquinona C. Rahman A. *et al.*, 2018 ⁽⁸¹⁾.

IV.6.5 Otras reacciones para la síntesis de antraquinonas y sus derivados

IV.6.5.1 Reacciones de reducción de antraquinonas

Igualmente que otras quinonas, la antraquinona y sus derivados son relativamente fáciles de ser reducidos por agentes tales como el ácido yohídrico, cloruro estannoso, zinc en polvo en medio alcalino, etc., obteniéndose una amplia variedad de productos según las condiciones en las que se lleve a cabo la reacción (193). En la reducción de antraquinona existe la marcada tendencia que presentan los productos de reacción a formar los correspondientes tautómeros cetoenólicos (Figura IV.28) (193).

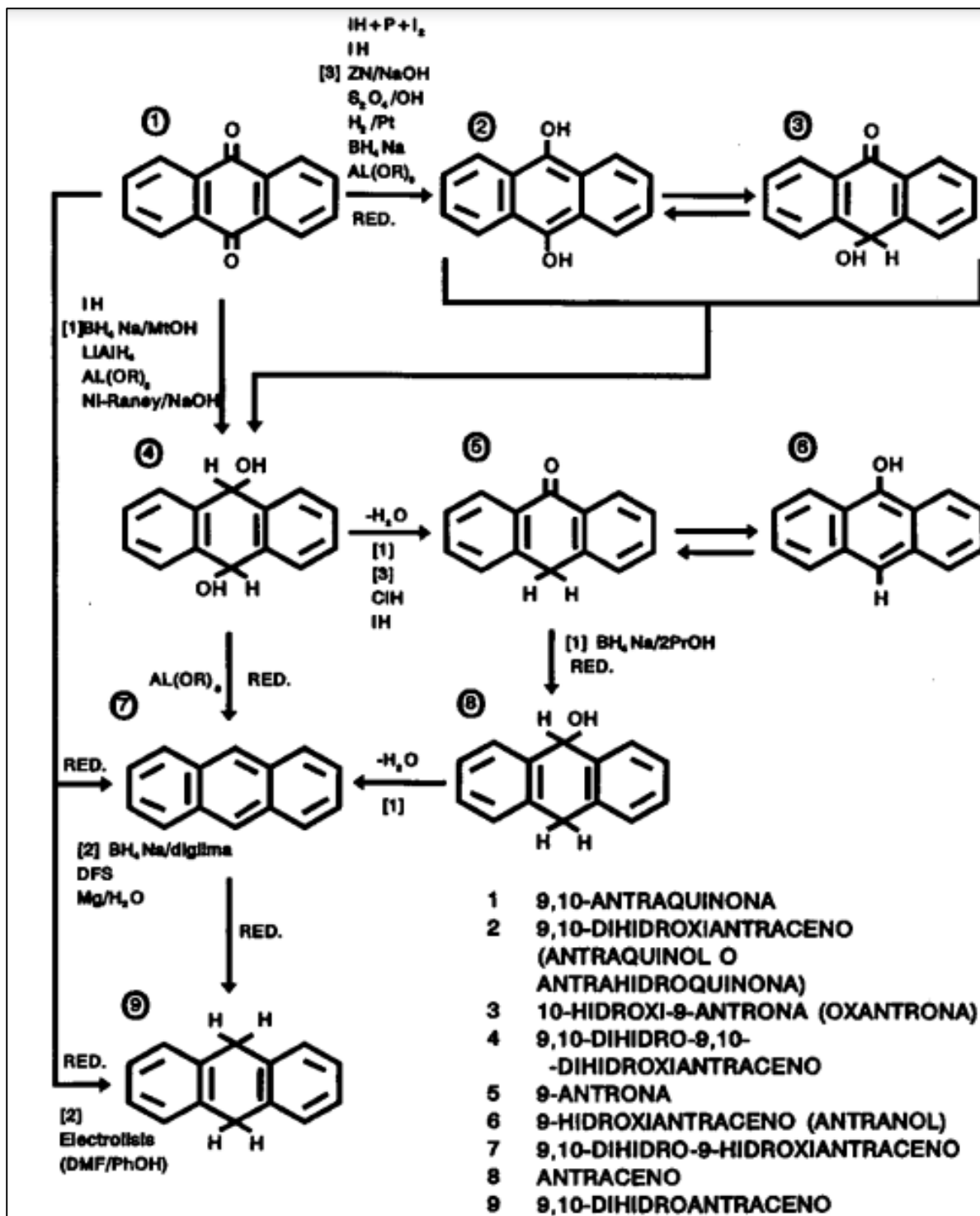


Figura IV.28. Esquema de reacciones para la reducción de antraquinona y derivados. Soto J., 1992 ⁽¹⁹³⁾.

IV.6.5.2 Dimerización del estireno en 1-metil-3-fenilano

Para este tipo de reacción se utiliza el ácido fosfórico (H_3PO_4) como catalizador seguido por la oxidación catalítica en fase vapor en antraquinona (191,195)

IV.6.5.3 Oxidación a 200°C con H_2SO_4 concentrado

En presencia de ácido bórico o persulfatos se obtienen polihidroxiantraquinonas como alizarina, quinizarina y purpurina (193).

IV.6.5.4 Nitración

Con HNO_3 concentrado se obtiene 1-nitroantraquinona en cantidades inestables de compuestos dinitrados (193).

IV.6.5.5 Cloración de antraceno a baja temperatura

En medio acuoso o ácido acético diluido, la acción del cloro a temperaturas inferiores a 25°C es oxidante. Dando lugar a antraquinona y antrahidroquinona(193).

IV.6.5.6 Reacción de la antraquinona con cloro y óleum

Esta reacción lleva a distintos derivados clorados, dependiendo de la concentración de éste último. En presencia de yodo como catalizador o calentando con pentacloruro de antimonio (SbCl_5) se obtiene 1,4,5,8-tetra-cloroantraquinona (193).

IV.6.5.7 Sulfonación de antraquinona

Es el resultado de la formación de ácidos sulfónicos de antraquinona, que permite en la industria de los colorantes obtener diversidad de intermedios por sustitución del grupo ácido sulfónico (193).

Las aproximaciones sintéticas a los esqueletos de antraquinona, son un tema de intensa investigación en la que se ha desarrollado una serie de estrategias sintéticas para obtener esta familia de compuestos utilizando, entre otros, diversos sistemas catalíticos. En la actualidad, la mayoría de los métodos han mostrado desventajas significativas, como la participación de múltiples pasos sintéticos, condiciones de reacción severas y problemas de regioselectividad (10).

CAPÍTULO V

**POTENCIALES APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE
ANTRAQUINONAS NATURALES Y SINTÉTICAS**

V. POTENCIALES APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE ANTRAQUINONAS NATURALES Y SINTÉTICAS

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) representa un problema sanitario mundial en incremento debido a la pérdida de eficacia de antibióticos de primera línea. Muchos microorganismos patógenos están desarrollando resistencia a múltiples fármacos, algunos a casi todos (8).

El mayor problema de resistencia se relaciona con los “patógenos ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, y especies de *Enterobacter*)” (8), especialmente a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), Enterobacteriaceae productoras de BLEE, bacterias Gram negativas resistentes a fluoroquinolonas, *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a múltiples fármacos (MDR), enterococos emergentes resistentes a la vancomicina (ERV) (8). Y virus respiratorios que presentan variantes genómicas como, Coronavirus (SARS-CoV-2), virus de la Influenza A y otros virus como el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) (9).

La aparición de estos nuevos patógenos ocasionó que las agencias farmacéuticas en todo el mundo unieran esfuerzos para acelerar el descubrimiento y desarrollo (D&D) de nuevos fármacos antimicrobianos a partir de promisorios compuestos naturales (10).

Solo una pequeña fracción de los recursos marinos, fúngicos y vegetales han sido químicamente y farmacológicamente investigados. De hecho, en los últimos años, 2/3 de los nuevos fármacos antibacterianos fueron de origen natural, principalmente se utilizaron plantas (8,197).

Aunque la naturaleza todavía ofrece un alto potencial de compuestos para el descubrimiento de fármacos líderes, entre ellos destacan los compuestos antraquinónicos que ha demostrado potenciales aplicaciones terapéuticas (8,196).

Las antraquinonas y sus derivados son utilizados en la industria, medicina y en la cosmética debido a que muestran una amplia gama de propiedades farmacológicas, entre las que destacan como: laxantes, antibacterianos, anticancerígenos, agentes

antivirales, antiinflamatorios, antitumorales, citotóxicos, antiartrítico, antimicótico, antiplaquetarios, antiprotozoarios, efectos neuroprotectores y antioxidantes. Las antraquinonas tanto naturales como sintéticas tienen una aplicación generalizada en la industria y en el área de la salud (8).

Las múltiples propiedades de las antraquinonas y sus derivados dependen de su mecanismo de acción y la posición que ocupen los grupos funcionales, particularmente los hidroxilos (OH) en su estructura.

V.1 ANTRAQUINONAS NATURALES CON EFECTOS ANTIMICROBIANOS

La actividad antimicrobiana *in vitro* de los compuestos antraquinónicos y sus derivados se han reportado en diferentes estudios internacionales. Por ejemplo:

V.1.1. (Aloe-emodina) 1,8-dihidroxi-3-(hidroximetil)-9,10-antracenediona: Se demostró que la aloe-emodina, inhibe los virus del Herpes simple (VHS-1, VHS-2), virus de la Varicela-Zóster, virus de la Pseudorrabia, virus de la Influenza, MRSA, *Aspergillus fumigatus*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Helicobacter pylori* y *Trichophyton mentagrophytes* (8).

V.1.2 (Crisofanol) 1,8-dihidroxi-3-metilantraceno-9,10-diona: Constituyente de las especies *Rheum*, inhibió a *A. fumigatus*, *C. albicans*, *C. neoformans*, *T. mentagrophytes* y Poliovirus (tipos 2 y 3) (8).

V.1.3 1,8-dihidroxi-antraquinona: Compuesto presente en *Senna occidentalis*, inhibió *Clostridium perfringens* y *Staphylococcus aureus* (8).

V.1.4 (Emodina) 1,3,8-trihidroxi-6-metilantraceno-9,10-diona: Se encuentra en varias especies, particularmente en *Rhamnus frangula*, inhibe MRSA, Citomegalovirus (CMV), VHS-1, VHS-2, *B. subtilis*, *Helicobacter pylori*, *Heterobasidion annosum*, *Leishmania donovani*, *Plasmodium falciparum* y *Trypanosoma* spp. (8).

V.1.5 (Hipericina) Emodín-diantrona: Es un derivado antraquinónico presente en *Hypericum perforatum*, inhibe VHS-1 y VHS-2, Virus de la Inmunodeficiencia

Humana (VIH), Virus del Papiloma Humano (VPH-1, VPH-6, VPH-11, VPH-16 y VPH-18), *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (MSSA), MRSA, *H. pylori*, *Bacillus cereus* y *B. subtilis* (8).

V.1.6 (Fisciona) 1,8-dihidroxi-3-metoxi-6-metil-9,10-antraquinona: Es un constituyente típico de las especies de *Rheum* e inhibe VHS1, VHS-2, CMV. *C. albicans*, *C. neoformans*, *A. fumigatus* y *T. mentagrophytes* (8).

V.1.7 (Reína) Ácido 1,8-dihidroxi-antraquinona-3-carboxílico: La reina inhibió *A. fumigatus*, *Bacteroides fragilis*, *B. subtilis*, *C. albicans*, *C. neoformans*, *H. pylori*, MRSA, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus viridans* y *T. mentagrophytes* (8).

V.2 ANTRAQUINONAS NATURALES CON EFECTOS ANTIBACTERIANOS Y ANTIVIRALES

Los efectos antibacterianos y antivirales de las antraquinonas y sus derivados se han estudiado ampliamente *in vitro* en compuestos puros o en extractos crudos de plantas que contienen esta clase compuestos (Tablas 23, 24). En esta sección, se describen los estudios más representativos realizados a nivel mundial:

Tabla 23. Bioensayos *in vitro* de AQs naturales con efectos antibacterianos.

Compuestos antraquinónicos	Concentración inhibitoria	Descripción del Bioensayo
<p>Extracto metanólico de la raíz de <i>Colubrina greggii</i> S. Watson</p> <p>y la AQ purificada:</p> <p>1,8-dihidroxi-3-metilantraceno-9,10-diona (Crisofanol)</p>	<p>Zonas o halos inhibición frente a:</p> <p><i>B. subtilis</i> = 6,5 mm</p> <p><i>S.aureus</i> = 4,5 mm.</p>	<p>El extracto metanólico de la raíz de <i>Colubrina greggii</i> S. Watson (Rhamnaceae), mostró actividad antibacteriana contra <i>Bacillus subtilis</i> ATCC-66633 y <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC-6538⁽¹⁹⁸⁾.</p> <p>La purificación guiada por bioensayo del extracto orgánico crudo, se realizó a través de cromatografía de capa fina preparativa (prep-tlc), lo cual condujo al aislamiento e</p>

		identificación de la antraquinona crisofanol, como metabolito responsable de la actividad antibacteriana ⁽¹⁹⁸⁾ .
Extracto metanólico de <i>Aloe vera</i>	<p>Zonas o halos de inhibición del extracto metanólico de <i>A.vera</i> frente a:</p> <p><i>E.coli</i> = 20,50 mm <i>P. aeruginosa</i> = 11,83 mm <i>K. pneumoniae</i> = 16 mm</p> <p>CMI del extracto de <i>A. vera</i> frente a:</p> <p><i>E.coli</i> = 1,2 mg / ml</p>	<p>Los extractos metanólicos preparados de hojas de <i>Aloe vera</i> mostraron actividad antibacteriana contra todas las cepas bacterianas de referencia (<i>Escherichia coli</i>, <i>Proteus mirabilis</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Pseudomona aeruginosa</i>, <i>Shigella flexneri</i>, <i>Serratia marcescens</i>, <i>Salmonella typhi</i>, <i>Enterococcus faecalis</i> y <i>Staphylococcus aureus</i>), debido a la presencia de la AQ aloe-emodina⁽¹⁹⁹⁾.</p> <p>En los resultados se observó actividad antibacteriana máxima frente a <i>E. coli</i> y actividad mínima contra <i>P. aeruginosa</i> . Además, se informó una actividad significativa contra <i>K. pneumoniae</i> y una actividad mínima contra <i>P. aeruginosa</i>, <i>S. typhi</i>, <i>P. mirabilis</i> y <i>E. faecalis</i> en comparación con el control. Adicionalmente, los extractos fueron más activos contra las bacterias Gram negativas que las bacterias Gram positivas ⁽¹⁹⁹⁾.</p>
<p>Extracto crudo de hojas y raíces de <i>Ceratotherca triloba</i></p> <p>Y AQs purificadas del extracto:</p> <p>9, 10 antracénodiona</p> <p>1 hidroxí-4-metilanttraquinona</p>	<p>Zonas o halos de inhibición de los extractos purificados (CTREh01, CTREh02 y CTREh03) aislados de raíces de <i>C. triloba</i> frente a:</p> <p><i>E. coli</i> y <i>S. typhimurium</i> = 2 a 3 mm.</p>	<p>El extracto crudo de hojas y raíces de <i>Ceratotherca triloba</i> mostró buena actividad antibacteriana contra <i>Sallmonella typhimurium</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Micrococcus luteus</i>, <i>Bacillus cereus</i> y <i>Escherichia coli</i>. Los extractos de la raíz de <i>C. triloba</i> se purificaron adicionalmente por cromatografía en capa fina preparativa y los extractos CTREh01, CTREh02 y CTREh03 se cribaron para</p>

	<p>CMI de los extractos brutos de <i>C. triloba</i> frente a:</p> <p><i>S. aureus</i> y <i>M.luteus</i> = 40 µg / ml</p> <p><i>E. coli</i> y <i>S. typhimurium</i> = 620 µg / ml</p> <p>CMI de Aqs presentes en los extractos purificados de <i>C. triloba</i>:</p> <p>9, 10 antracenediona frente a:</p> <p><i>S. aureus</i> = > 1000 µg / ml</p> <p><i>M. luteus</i> = 40 µg / ml</p> <p><i>S. typhimurium</i> = 620 µg / ml</p> <p><i>E. coli</i> y <i>B. cereus</i> = > 1000 µg / ml</p> <p>1-hidroxi-4-metilanttraquinona frente a:</p> <p><i>S. aureus</i> = 78 µg / ml</p> <p><i>M. luteus</i> = 40 µg / ml</p> <p><i>S. typhimurium</i> = 125 µg / ml</p> <p><i>E. coli</i> = 150 µg / ml</p> <p><i>B. cereus</i> = > 1000 µg / ml</p> <p>Actividad total antibacteriana de los extractos brutos de <i>C. triloba</i> frente a:</p> <p><i>S.aureus</i> y <i>M.luteus</i> = Mostró una actividad total más alta de 530 g/ mg /ml</p> <p><i>S. typhimurium</i> y <i>E. coli</i> = Mostró una actividad</p>	<p>determinar la actividad antibacteriana ⁽²⁰⁰⁾.</p> <p>Los extractos purificados exhibieron una buena actividad contra las bacterias Gram positivas <i>M. luteus</i>, <i>B.cereus</i> y <i>S. aureus</i>. CTREh01, CTREh02 y CTREh03 se caracterizaron y contenían una combinación de los seis compuestos aislados: 9,10 antracenediona, 1-hidroxi-4-metilanttraquinona, 5,8-dimetoxi-2,3,10,10a-tetrahidro-1<i>H</i>, 4<i>aH</i>-fenantreno-4,9-diona, androst-5-eno-3,17,19-triol, ácido 1,2 bencenodicarboxílico, mono (2-etilhexil) éster y ácido octadecanoico. La actividad total de los extractos brutos mostró una actividad total más alta que la de los compuestos individuales presentes en el extracto purificado de <i>C. triloba</i> ⁽²⁰⁰⁾.</p> <p>Los compuestos purificados también exhibieron una buena actividad total contra las bacterias Gram positivas (<i>M. luteus</i> y <i>S. aureus</i>). 9, 10 antracenediona y 1-hidroxi-4-metil anttraquinona mostraron actividad antibacteriana contra <i>S. aureus</i>, <i>M. luteus</i>, <i>B. cereus</i> y <i>E. coli</i> ⁽²⁰⁰⁾.</p> <p>Debido al efecto sinérgico de los compuestos individuales, el extracto de crudo mostró buena potencia (> 500) contra <i>S. aureus</i> y <i>M. luteus</i>, potencia media contra <i>E. coli</i> y <i>S. typhimurium</i> (<100) y potencia muy baja contra <i>B. cereus</i> (<10). Aunque se observó una tendencia similar para 9, 10 antracenediona y 1 hidroxi-4-</p>
--	--	---

	<p>moderada que variaba de 34 a 67,9 g/ mg /ml</p> <p>Actividad total antibacteriana de los compuestos purificados (AQs) de <i>C. triloba</i> frente a:</p> <p><i>S.aureus</i> y <i>M.luteus</i> = Mostró una buena actividad total de 200 a 250 g/ mg / ml.</p>	<p>metilantraquinona a diferencia del extracto crudo⁽²⁰⁰⁾.</p> <p>Se observó una potencia muy baja contra <i>S. aureus</i> para 9, 10 antracenodiona y una potencia alta para 1-hidroxi-4-metil antraquinona. Por tanto, la antracenodiona 9,10 es un fármaco eficaz contra <i>E. coli</i> y <i>S. typhimurium</i> y la 1-hidroxi-4-metil antraquinona es eficaz contra <i>S. aureus</i> y <i>M. luteus</i> ⁽²⁰⁰⁾.</p>
<p>Extracto de <i>Aloe vera</i>: gel y jugo</p>	<p>Zonas o halos de inhibición jugo de <i>A. vera</i> frente a:</p> <p><i>E.coli</i> = 11.86±0.57 mm.</p> <p><i>S. epidermididis</i> = 12.56±0.97</p> <p><i>S. typhimurium</i>= 15.56±0.85</p> <p><i>S. aureus</i> = 10.54±0.43</p> <p><i>B. subtilis</i> = 13.51±0.56</p> <p><i>E. faecalis</i> =13.75±0.98</p> <p><i>P. vulgaris</i> =11.56±0.65</p> <p><i>P.aeruginosa</i> =9.25 ±0.31</p> <p>Zonas o halos de inhibición del gel de <i>A. vera</i> frente a:</p> <p><i>S. aureus</i> = 9.56±0.89</p> <p>CIM de jugo de <i>A. vera</i> frente a:</p> <p><i>P. vulgaris</i> = 89.8%</p>	<p>Las actividades antibacterianas y las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) del gel y jugo del <i>Aloe vera</i> disueltos en etilenglicol fueron evaluados frente a <i>Escherichia coli</i> ATCC-10418, <i>Staphylococcus epidermididis</i> ATCC-29213, <i>Salmonella typhimurium</i> ATCC-29922, <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC-6571, <i>Bacillus subtilis</i> ATCC-6633, <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC-29212, <i>Proteus vulgaris</i>-ATCC13315 y <i>Pseudomonas aeruginosa</i>-ATCC-1062 ⁽²⁰¹⁾.</p> <p>El jugo de aloe vera mostró un efecto inhibitorio contra todos los microorganismos, pero el gel de <i>Aloe vera</i> solo fue efectivo contra <i>S. aureus</i>. El CIM fue determinado por el jugo de <i>Aloe vera</i> que demostró especialmente activo contra <i>Proteus vulgaris</i> ⁽²⁰¹⁾.</p>
<p>Extracto metanólico de <i>Rhamnus cathartica</i> L.</p>	<p>Zonas o halos de inhibición de extracto metanólico de <i>Rhamnus cathartica</i> L. frente a:</p>	<p>Las antraquinonas aisladas por primera vez del extracto metanólico de <i>Rhamnus cathartica</i> L. han demostrado efectos antibacterianos</p>

<p style="text-align: center;">y sus AQs purificadas:</p> <p>1,8- dihidroxi-2 - [(z) -4-metilpenta-1,3-dien-1-il] antraquinona</p> <p>2-acetil-3,8-dihidroxi -6-metoxi-antraquinona</p> <p>1,3,8-trihidroxi-6-metilantraceno-9,10-diona (Emodina)</p> <p>1-hidroxi-3-metil-8-[(2 S,3 R,4 S,5 S,6 R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) oxan-2-il] oxi-6 -[(2 S,3 R,4 R,5 R,6 S)-3,4,5-trihidroxi-6-metiloxan-2-il] oxiantraceno-9,10-diona (Glucofrangulina A)</p>	<p><i>E. coli</i> = 15 mm</p> <p><i>S. aureus</i> = 13 mm</p> <p>Zonas o halos de inhibición de (1) AQ 1,8-dihidroxi-2 - [(z) -4-metilpenta-1,3-dien-1-il] antraquinona frente a:</p> <p><i>E. coli</i> = 15 mm</p> <p><i>S. aureus</i> = 14 mm</p> <p>Zonas o halos de inhibición de (2) AQ 2-acetil-3,8-dihidroxi -6-metoxi-antraquinona frente a:</p> <p><i>S. aureus</i> = 13 mm</p> <p>Zonas o halos de inhibición de (3) AQ emodina frente a:</p> <p><i>E. coli</i> = 12 mm</p> <p><i>S. aureus</i> = 12 mm</p> <p>Zonas o halos de inhibición de (4) AQ glucofrangulina A frente a:</p> <p><i>S. aureus</i> = 14 mm</p>	<p>frente a <i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC-6538-P), <i>Escherichia coli</i> (ATCC-10231). Las hojas secas de <i>Rhamnus cathartica</i> L. se extrajeron exhaustivamente con metanol al 85% y se desgrasaron, luego se produjo una separación cromatográfica del extracto de metanol desgrasado ⁽²⁰²⁾.</p> <p>De esto, resultó el purificación de un nuevo derivado de antraquinona, 1,8- dihidroxi-2 - [(z) -4-metilpenta-1,3-dien-1-il] antraquinona (1), junto con los compuestos de antraquinona conocidos: 2-acetil-3,8-dihidroxi -6-metoxi-antraquinona (2) , emodina (3), glucofrangulina A (4). La nueva AQ (1) se obtuvo después de una purificación adicional de la fracción 4 del extracto metanólico de <i>Rhamnus cathartica</i> L. La estructura de estos compuestos se dilucidó mediante espectroscopía de masa IR. Además, se evidenció que todos los compuestos aislados [1-4], incluido el extracto crudo de metanol principal, tienen un efecto significativo sobre las bacterias Gram positivas (<i>S. aureus</i>) y Gram negativas (<i>E. coli</i>) ⁽²⁰²⁾.</p>
<p style="text-align: center;">Jugo y Extracto metanólico del gel de <i>Aloe barbadensis</i> Miller</p> <p style="text-align: center;">y sus AQs purificadas:</p>	<p>Zonas o halos de inhibición del jugo de <i>A. barbadensis</i> Miller frente a:</p> <p><i>A. hydrophilia</i> = 10±0 mm</p> <p><i>E. coli</i> = 8.8±0.5 mm</p> <p>Zonas o halos de inhibición del extracto</p>	<p>El jugo y el extracto metanólico del gel de la hoja de <i>Aloe barbadensis</i> Miller demostraron actividades antimicrobianas frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas⁽²⁰³⁾.</p> <p>El jugo de <i>A. barbadensis</i> Miller mostró solo actividad antibacteriana frente a <i>Aeromonas hydrophilia</i> y</p>

<p>1,8-dihidroxi-3-(hidroximetil)-9,10-antracenediona (Aloe-emodina)</p> <p>(10 S) -1,8-dihidroxi-3-(hidroximetil) -10 - [(2 S, 3 R, 4 R, 5 S, 6 R) -3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) oxan-2-il]-10H -antracene-9-ona(Aloína A)</p> <p>Aloeresina D</p> <p>e</p> <p>Isoaloeresina</p>	<p>del gel de <i>A. barbadensis</i> Miller frente a:</p> <p><i>A. hydrophilia</i> = 10.8±0.5 mm</p> <p><i>A. faecalis</i> = 15.8±1.0 mm</p> <p><i>K. pneumoniae</i> = 6.8±0.3 mm</p> <p>Zonas o halos de inhibición de la AQ pura (aloe-emodina) frente a:</p> <p><i>A. hydrophilia</i> = 11.0±0.8</p> <p><i>E.coli</i> = 10.3±1.0</p> <p><i>B. subtilis</i> = 9±0</p> <p>Zonas o halos de inhibición</p> <p>Fracción 1 presencia de aloe-emodina frente a:</p> <p><i>A. hydrophilia</i> = 9±0</p> <p><i>Critrobacter fruendii</i> = 8.8±0.5 mm</p> <p><i>Enterobacter aerogenes</i> = 7.3±0.5 mm</p> <p><i>K.pneumoniae</i> = 7.3±0.5</p> <p><i>Pseudomonas fluorescens</i> = 7.8±0.5 mm</p> <p><i>Serratia marescens</i> = 7.5±0.6 mm</p> <p><i>Bacillus subtilis</i> = 710±1.2 mm</p> <p>Fracción 2 presencia de aloe-emodina y Aloína A frente a:</p> <p><i>Critrobacter fruendii</i> = 8.3±0.5 mm</p> <p><i>K.pneumoniae</i> = 10.5±0.6 mm</p>	<p><i>Escherichia coli</i>, bacterias Gram negativas. El extracto del gel de <i>A. barbadensis</i> Miller mostró actividad antibacteriana frente a <i>Aeromonas hydrophilia</i>, <i>Alcaligenes faecalis</i> y <i>Klebsiella pneumoniae</i> ⁽²⁰³⁾.</p> <p>Se sabe que el jugo y el gel de <i>A. barbadensis</i> Miller contiene la antraquinona aloe-emodina. Por esta razón, también se evaluó la actividad antimicrobiana de la aloe-emodina pura. Esta AQ presentó similares actividades antimicrobianas que el jugo de <i>A. barbadensis</i> Miller, ya que fue capaz inhibir el crecimiento tanto de <i>A. hydrophilia</i> como de <i>E.coli</i>. Sin embargo, la aloe-emodina pura también mostró actividad antibacteriana hacia <i>B. subtilis</i>, bacteria Gram positiva ⁽²⁰³⁾.</p> <p>Es posible que existan otros compuestos en el jugo y el gel de <i>A. barbadensis</i> Miller que pueden bloquear o enmascarar la actividad antibacteriana de aloe-emodina hacia <i>B. subtilis</i> ⁽²⁰³⁾.</p> <p>Se estudió más a fondo la actividad inhibitoria del crecimiento antimicrobiano del extracto del gel de <i>A. barbadensis</i> Miller, se fraccionó dicho extracto mediante cromatografía de fase inversa (HPLC-PR) y las fracciones resultantes se ensayaron para determinar la actividad inhibitoria frente a los agentes patógenos. Y se identificó, los componentes de cada fracción mediante espectroscopia de masas de ionización por electropulverización (ESI) ⁽²⁰³⁾.</p>
---	--	---

	<p><i>Serratia marescens</i> = 6.8±0.3 mm</p> <p>Fracción 8 presencia de aloeresina D (8-C-β-D-[2-0-(E)-cumaroil] glucopiranosil-2-[2-hidroxi]-propil-7-metoxi-5-metilcromona frente a:</p> <p><i>A. hydrophilia</i> = 10.3±0.5 mm</p> <p><i>A. faecalis</i> = 12.8±0.5 mm</p> <p><i>E.coli</i> = 8.3±0.5 mm</p> <p>Fracción 9 (isoaloeresina) isómero de la Fracción 8 frente a:</p> <p><i>E.coli</i> = 10±1.4 mm</p>	<p>En las fracciones 1,2,8 y 9 se encontraron la presencia AQs, tales como: F1(aloe-emodina), F2(aloe-emodina y Aloína A), F8 (aloeresina D) y F9 (isoaloeresina), a las cuales se les atribuye los efectos antimicrobianos ⁽²⁰³⁾.</p>
<p>Extracto diclorometánico de <i>Morinda royoc</i> L.</p>	<p>CMI del extracto diclorometánico de <i>M. royoc</i> L. frente a:</p> <p>(SAOR), <i>S. aureus</i> ATCC-12598, <i>E. faecalis</i> = 31,25 a 62,5 µg / ml</p> <p><i>E.coli</i> = 250 µg / ml</p>	<p>La actividad antibacteriana del extracto diclorometánico de raíces de <i>Morinda royoc</i> L. , se evaluó frente a 7 cepas de bacterias: <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina (MRSA), <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 12598, <i>Enterococcus faecalis</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Acinetobacter baumannii</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i> ^(204,94).</p> <p>Los resultados obtenidos en el estudio reportan la actividad antibacteriana del extracto diclorometánico de <i>M. royoc</i> L frente a las bacterias Gram positivas: <i>S. aureus</i> resistente a oxacilina (SAOR), <i>S. aureus</i> ATCC-12598 y <i>E. faecalis</i>, las cuales resultaron las más sensibles ^(204,94).</p> <p>El extracto no presentó actividad frente a <i>A. baumannii</i>, <i>P. aeruginosa</i> y <i>K. pneumoniae</i>. Sin embargo, la concentración más alta de 1000</p>

		<p>µg/mL, solo fue activa frente a la bacteria Gram negativa <i>E.coli</i> ^(204,94).</p> <p>Los extractos diclorometánicos obtenidos de raíces de campo y de raíces cultivadas <i>in vitro</i> de <i>M. royoc</i> son ricos en antraquinonas, tales como: 1,2-dihidroxi-antraquinona (alizarina), 3-hidroxi-1-metoxi-9,10-dioxoantraceno-2-carbaldehído (damnacantal), 1,3-dihidroxi-9,10-dioxoantraceno-2-carbaldehído (nordamnacantal), 1,2,5-trihidroxi-6-metilantraceno-9,10-diona (morindona), 1,6-dihidroxi-2-metilantraceno-9,10-diona (soranjidiol), 1,3-dihidroxi-2-hidroximetil antraceno-9,10-diona (lucidina), 1,3-dihidroxi-2-metilantraceno-9,10-diona (rubiadina), 3-hidroxi-1-metoxi-2-metilantraceno-9,10-diona (rubiadina-1-metiléter) ^(204,94).</p>
<p>Extracto del gel interno de <i>Aloe vera</i> y sus AQs</p> <p>1,8-dihidroxi-3-(hidroximetil)-9,10-antracenediona (Aloe-emodina)</p> <p>1,8-dihidroxi-3-metilantraceno-9,10-diona (Crisofanol)</p>	<p>Gel interno de <i>A. vera</i> la CMI y CMB fueron similares:</p> <p><i>H. pylori</i> = 6.25 y 800 mg ml⁻¹, principalmente se inhibieron cepas multirresistentes: <i>H. pylori</i> 3/2013 / <i>A. H. pylori</i> 4/2012 / <i>A. H. pylori</i> 8/2011 / <i>A. y H. pylori</i> 21/2011 / <i>A</i> por el gel interno de <i>A. vera</i> en concentraciones nunca superiores a 100 mg ml⁻¹</p> <p>Inhibición de crecimiento de cepas de <i>H. pylori</i>:</p> <p>50% a una concentración 100 mg ml⁻¹</p>	<p>Se evaluó la actividad <i>in vitro</i> del gel interno de <i>Aloe vera</i> contra 14 cepas clínicas y una cepa de referencia (ATCC-43629) de <i>Helicobacter pylori</i> tanto susceptibles como resistentes. Los análisis cualitativos y cuantitativos del extracto de gel interno de <i>Aloe vera</i> demostraron la presencia de la antraquinona aloe-emodina y crisofanol, compuestos abundantes en el gel con valores de 39.2% y 30.5%, respectivamente ⁽²⁰⁵⁾.</p> <p>La actividad antimicrobiana del gel interno de <i>A. vera</i> se evaluó contra las cepas de <i>H. pylori</i> en paralelo a la actividad antimicrobiana de Amoxicilina (AMX), resultando una inactivación del 90% de ellos. Curiosamente los valores CMI en el</p>

		<p>gel interno de <i>A. vera</i> fueron similares a los valores de concentración bactericida mínima (CMB) ⁽²⁰⁵⁾.</p> <p>Además, las cepas que presentaron un alto porcentaje de resistencia antimicrobiana no mostraron un comportamiento similar frente al gel interno de <i>A. vera</i>. En particular, se inhibieron <i>in vitro</i> cepas multirresistentes de <i>H. pylori</i> por gel interno de <i>A. vera</i> en concentraciones nunca superiores a 100 mg ml⁻¹ ⁽²⁰⁵⁾.</p> <p>El estudio demuestra que el gel interno de <i>Aloe vera</i> expresa propiedades antibacterianas contra cepas de <i>H. pylori</i> tanto susceptibles como resistentes. Estos hallazgos pueden tener un impacto en el fenómeno de resistencia a los antimicrobianos de <i>H. pylori</i>, proponiendo que el gel interno de <i>A. vera</i> como un nuevo agente natural eficaz para combinar con antibióticos para el tratamiento de la infección gástrica por <i>H. pylori</i> ⁽²⁰⁵⁾.</p>
<p>Extracto crudo de ruibarbo</p> <p>y</p> <p>AQs aisladas del extracto:</p> <p>1,8-dihidroxi-3-metoxi-6-metil-9,10-</p>	<p>CMI del extracto crudo de ruibarbo contra <i>A. hydrophila</i>:</p> <p>La actividad antibacteriana (CMI) del ruibarbo se relacionó positivamente con el contenido de AQ r= 0,9306 P\ 0,01</p> <p>CMI de las cinco AQs contra <i>A. hydrophila</i>:</p> <p>Fisciona = 200 µg / ml</p> <p>Crisofanol = 200 µg / ml</p>	<p>Se ensayaron las propiedades antibacterianas del extracto crudo de ruibarbo y sus principales compuestos bioactivos contra <i>Aeromonas hydrophila</i> ⁽²⁰⁶⁾.</p> <p>Los principales compuestos bioactivos en el ruibarbo fueron derivados de AQ, extraídos por cromatografía líquida de ultra-rendimiento (UPLC) ⁽²⁰⁶⁾.</p> <p>Los resultados del análisis de UPLC del extracto crudo de ruibarbo reflejaron un contenido total de</p>

<p>antraquinona (Fisciona)</p> <p>1,8-dihidroxi-3-metilantraceno-9,10-diona (Crisofanol)</p> <p>1,3,8-trihidroxi-6-metilantraceno-9,10-diona (Emodina)</p> <p>Ácido 1,8-dihidroxi-antraquinona-3-carboxílico (Reína)</p> <p>1,8-dihidroxi-3-(hidroximetil)-9,10-antrancenodiona (Aloe-emodina)</p>	<p>Emodina = 50 µg / ml</p> <p>Reína = 50 µg / ml</p> <p>Aloe-emodina = 50 µg / ml</p> <p>Los valores de CMI de las cinco antraquinonas contra <i>A. hydrophila</i> variaron de 50 a 200 µg / ml, siendo el orden general de su actividad antibacteriana: emodina = reína = aloe-emodina > fisciona = crisofanol.</p>	<p>cinco antraquinonas (emodina, reína, aloe-emodina, fisciona, crisofanol) con valores que oscilaron entre 5,87 ± 0,30 y 24,86 ± 0,81 mg / g. La actividad antibacteriana (CMI) del ruibarbo se relacionó positivamente con el contenido de AQS⁽²⁰⁶⁾.</p> <p>Los estudios del modo de acción mostraron que emodina inhiben las funciones celulares al unirse al ADN celular después de penetrar la membrana celular, lo que resulta en la muerte celular. El presente estudio sugiere que las AQS extraídas del ruibarbo tiene un uso potencial como antimicrobianos⁽²⁰⁶⁾.</p>
<p>1,8-dihidroxi-antraquinona</p>	<p>CIM de Dan frente a :</p> <p><i>S. aureus</i> = 80 µg/mL</p>	<p>Los derivados de la dihidroxiantraquinona (1,8-dihidroxi-antraquinona) pertenecen al grupo de pigmentos colorantes, y muchos de ellos poseen propiedades bioactivas como antimicrobianas y citotóxicas (12).</p> <p>La 1,8-dihidroxi-antraquinona (Dan) aislada de <i>Porphyra haitanensis</i> demostró un potente efecto inhibitorio sobre la curva de crecimiento del <i>Staphylococcus aureus</i> en el grupo experimental (12).</p> <p>Los efectos que se destacan de Dan sobre el metabolismo del fósforo de <i>S. aureus</i> son: inhibición crítica de la biosíntesis de los ácidos nucleicos, fosfolípidos y ATP, logrando así detener el</p>

		<p>crecimiento y proliferación de <i>S. aureus</i> (12).</p> <p>Los resultados del grupo experimental reportan que la actividad antibacteriana de Dan, es debido su interacción con la pared celular y la membrana celular, en donde aumenta la permeabilidad de la envoltura celular y provoca la fuga del contenido citoplasmático y posteriormente se produce la lisis celular (12).</p>
<p>1,8-dihidroxi-3-metilantraceno-9,10-diona (Crisofanol)</p>	<p>CMI de crisofanol frente a :</p> <p><i>K. pneumoniae</i> = 2,0mg / Kg</p> <p><i>E. aerogenes</i> = 0,5 mg / Kg</p> <p><i>S.aureus</i> y <i>P. aeruginosa</i> = 2,0 mg /Kg</p> <p><i>E. faecalis</i> = 1,5 mg / Kg</p>	<p>Se reportó la actividad antibacteriana de la AQ crisofanol aislada de todas las partes de la planta <i>Senna reticulata</i> ⁽²⁰⁷⁾.</p> <p>La actividad antibacteriana observada de crisofanol fue significativa mostrando sensibilidad de las cepas <i>Enterococcus faecalis</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i> y <i>Enterobacter aerogenes</i> a las dosis de crisofanol ensayadas ⁽²⁰⁷⁾.</p>
<p>Extracto de acetona de <i>Xanthoria parietina</i></p> <p>y</p> <p>1,8-dihidroxi-3-metoxi-6-metil-9,10-antraquinona (Fisciona)</p>	<p>CMI del extracto AE frente a cepas ATCC y CI = 7.8 a 62.5 µg/mL</p> <p>CMI de fisciona frente a cepas ATCC y CI = 7.8 a 62.5 µg/mL</p> <p>CMI de fisciona frente a:</p> <p>cepas ATCC de <i>S. aureus</i> =7.8 µg/mL</p> <p>cepas CI de <i>S. aureus</i> = 15,6 µg/mL</p>	<p>El extracto de acetona (AE) de <i>Xanthoria parietina</i> y fisciona (parietina) se analizaron para determinar su actividad antimicrobiana contra nueve cepas bacterianas de referencia (Gram negativas y Gram positivas -ATCC) y contra aislados clínicos de las mismas cepas (CI), todos patógenos para humanos ⁽²⁰⁸⁾.</p> <p>Los resultados mostraron que la AE ejerció una fuerte actividad antibacteriana contra las cepas ATCC y las cepas CI. El Gram (+) <i>Staphylococcus aureus</i> tanto de fuentes estándar como clínicas</p>

		<p>mostraron la mayor sensibilidad tanto a AE como a parietina ⁽²⁰⁸⁾.</p> <p>Generalmente, entre todas las bacterias probadas, las cepas Gram positivas fueron las más fuertemente inhibidas por AE y parietina. Ambos tratamientos demostraron una actividad significativa contra las bacterias Gram negativas, particularmente contra <i>Proteus vulgaris</i> y <i>Proteus mirabilis</i>. Entre los otros, <i>Salmonella typhi</i> y <i>Enterobacter aerogenes</i> fueron particularmente sensibles a AE y parietina ⁽²⁰⁸⁾.</p> <p>La fisiona exhibió robusta actividad antibacteriana contra <i>S.aureus</i>, <i>E. faecalis</i>, <i>P. vulgaris</i>, <i>P. mirabilis</i>, <i>S. typhi</i>, <i>E. cloacae</i>, <i>E. aerogenes</i>, <i>P. aeruginosa</i> y <i>K. pneumoniae</i> de las cepas ATCC y CI ⁽²⁰⁸⁾.</p>
<p>1,8-dihidroxi-3-(hidroximetil)-6-metoxiantraceno-9,10-diona (Fallacinol)</p>	<p>CIM de fallacinol frente a: <i>S. aureus</i> = 20 µg / ml <i>B. subtilis</i> = 40 µg / ml</p> <p>CMI de 1- O-Metil parietina y 8- O-Metil parietina frente a: <i>S. aureus</i>, <i>B. subtilis</i>, <i>B. cereus</i> = 40-160 µg / ml</p>	<p>La antraquinona pura conocida como fallacinol, presentó actividad antibacteriana frente a <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Bacillus subtilis</i>. Con lo cual se concluye que una antraquinona con un grupo hidroximetilo en posición C-3 muestra mayor actividad antibacteriana que otros derivados⁽¹¹⁶⁾.</p> <p>Por otra parte, se determinó que los derivados antraquinónicos de la parietina, 1- O-Metil parietina y 8- O-Metil parietina mostraron efecto antibacteriano hacia las bacterias Gram positivas <i>Bacillus cereus</i>, <i>Bacillus subtilis</i> y <i>Staphylococcus aureus</i> ⁽¹¹⁶⁾.</p>

<p>1,8-dihidroxi-3-(hidroximetil)-9,10-antracenediona (Aloe-emodina)</p> <p>y</p> <p>1,3,8-trihidroxi-6-metilantraceno-9,10-diona (Emodina)</p>	<p>Efecto sinérgico de las AQs puras (aloe-emodina y emodina) sobre <i>S. aureus</i>:</p> <p>Una mezcla efectiva de 6,4 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ de aloe-emodina y 0,8 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ de emodina.</p>	<p>Tiene un efecto antibacteriano sinérgico cuando se emplea la mezcla de aloe-emodina y de emodina sobre <i>Staphylococcus aureus</i>. La combinación de aloe-emodina y emodina jugó un papel clave en la etapa 1 y etapa 2 de la curva de crecimiento de <i>S. aureus</i>⁽²⁰⁹⁾.</p> <p>Por lo tanto, el compuesto aloe-emodina tuvo mayor actividad antibacteriana junto con emodina, que por sí sola. Estos resultados pueden propiciar una referencia para la combinación de compuestos activos⁽²⁰⁹⁾.</p>
<p>1,8-dihidroxi-2-metil-3,7-dimethoxiantraquinona</p> <p>6-acetoxi-1-hidroxi-2-metilantraquinona-3-O-α-L-ramnopiranosida</p> <p>1-acetoxi-6-hidroxi-2-metilantraquinona-3-O-[α-L-ramnopiranosil-(1>2)-β-D-glucopiranosida</p>	<p>Dosis efectiva mínima (DIM) de 1,8-dihidroxi-2-metil-3,7-dimethoxiantraquinona frente a <i>B. subtilis</i>, <i>E. coli</i>, y <i>M. luteus</i>: A la concentración de 13.3 $\mu\text{g}\cdot\text{disco}^{-1}$</p> <p>Dosis efectiva mínima (DIM) de 6-acetoxi-1-hidroxi-2-metilantraquinona-3-O-α-Lramnopiranosida y 1-acetoxi-6-hidroxi-2-metilantraquinona-3-O-[α-L-ramnopiranosil-(1>2)-β-D-glucopiranosida frente a <i>B. subtilis</i>, <i>S. faecalis</i> y <i>B.cereus</i>: A la concentración de 20 $\mu\text{g}\cdot\text{disco}^{-1}$</p>	<p>Las AQs 1,8-dihidroxi-2-metil-3,7-dimethoxiantraquinona, 6-acetoxi-1-hidroxi-2-metilantraquinona-3-O-α-L-ramnopiranosida y 1-acetoxi-6-hidroxi-2-metilantraquinona-3-O-[α-L-ramnopiranosil-(1>2)-β-D-glucopiranosida han demostrado <i>in vitro</i> una gran actividad antibacteriana⁽⁹⁶⁾.</p> <p>1,8-dihidroxi-2-metil-3,7-dimethoxiantraquinona presenta mayor actividad antibacteriana <i>in vitro</i> sobre <i>B. subtilis</i>, <i>E. coli</i>, y <i>M. luteus</i>; mientras que 6-acetoxi-1-hidroxi-2-metilantraquinona-3-O-α-Lramnopiranosida y 1-acetoxi-6-hidroxi-2-metilantraquinona-3-O-[α-L-ramnopiranosil-(1>2)-β-D-glucopiranosida mostraron gran actividad antibacteriana <i>in vitro</i> contra las bacterias Gram positivas <i>B. subtilis</i>, <i>S. faecalis</i> y <i>B. cereus</i>⁽⁹⁶⁾.</p>

<p>3-hidroxi-1-metoxi-9,10-dioxoantraceno-2-carbaldehído (Damnacantal)</p> <p>y</p> <p>1,2,5-trihidroxi-6-metilantraceno-9,10-diona (Morindona)</p>	<p>DIM de damnacantal contra <i>P. aeruginosa</i>: 10 µg/disco</p> <p>CMI de morindona contra <i>S. aureus</i>: 15 µg/mL</p>	<p>Las AQs puras damnacantal y morindona presenta actividades antibacterianas <i>in vitro</i>. Se demostró que damnacantal presentó una leve actividad contra <i>Pseudomonas aeruginosa</i>; mientras que morindona presentó actividad antibacteriana contra <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a oxacilina (SAOR), en donde inhibió su crecimiento ^(26, 204).</p>
--	--	--

Fuente: Malmir M. *et al*, Anthraquinones as potential antimicrobial agents ⁽⁸⁾.

Tabla 24. Bioensayos *in vitro* de AQs naturales con efectos antivirales

<p>Compuestos antraquinónicos</p>	<p>Concentración inhibitoria</p>	<p>Descripción del Bioensayo</p>
<p>Ácido 1,8-dihidroxi-antraquinona-3-carboxílico (Reína o Ácido Cásico)</p>	<p>Concentración efectiva al 50% (CE₅₀) de reína contra VIA fue: 1,51 g / ml</p> <p>Índice antiviral (IA) de reína contra VIA fue: 42,77%</p>	<p>Se demostró que la reína inhibió significativamente la adsorción y replicación del del virus de la Influenza A (VIA), a través de un ensayo de inhibición de la placa. Se encontró que la reína inhibió la absorción y replicación de VIA significativamente en un intervalo de concentración de 2,5 a 10 mg / ml ⁽²¹⁰⁾.</p> <p>En la actualidad, la mayoría de los candidatos a fármacos disponibles actualmente para la pandemia por SARS-CoV-2 actúan sustancialmente sobre la proteasa principal viral, la reína se considera como un posible candidato a fármaco ya que muestra un mayor grado de interacción con la proteasa viral M^{pro} (3CL^{pro}) y ha demostrado una</p>

		potencial actividad inhibidora de la proteasa del SARS-CoV-2 ⁽²¹⁰⁾ .
<p>1,3,8-trihidroxi-6-metilantraceno-9,10-diona (Emodina)</p> <p>y extractos de:</p> <p><i>Nelumbonaceae</i>, <i>Labiateae</i>, <i>Magnoliaceae</i>, <i>Oleaceae</i>, <i>Lauraceae</i> y <i>Polygonaceae</i></p>	<p>% de inhibición de la proteína SARS-CoV (S) a ACE2 de las flias. plantas <i>Nelumbonaceae</i>, <i>Labiateae</i>, <i>Magnoliaceae</i>, <i>Oleaceae</i>, <i>Lauraceae</i> y <i>Polygonaceae</i>:</p> <p>60% y 90% a 1 µg</p> <p>% de inhibición de la proteína SARS-CoV (S) a ACE2 de <i>Polygonaceae</i>:</p> <p>86,33 ± 4,55%</p> <p>Concentración inhibitoria al 50% (IC₅₀) de emodina contra la proteína SARS-CoV (S) a ACE2: 200 µM</p>	<p>La proteína pico (S) del SARS-CoV, una proteína unida a la membrana de tipo I, es esencial para unión viral al receptor 2 de enzima convertidora de la angiotensinas (ACE2) de la célula huésped. Seis familias de plantas <i>Nelumbonaceae</i>, <i>Labiateae</i>, <i>Magnoliaceae</i>, <i>Oleaceae</i>, <i>Lauraceae</i> y <i>Polygonaceae</i> bloquearon la unión de la proteína (S) del SARS-CoV a ACE2 ⁽²¹¹⁾.</p> <p>Entre estas familias, <i>Polygonaceae</i> exhibió la mayor inhibición sobre la proteína S y la interacción ACE2. También la AQ emodina presentó actividades inhibitorias de las tirosinas quinasa y un efecto antiviral. Los resultados indican que emodina bloqueó significativamente la proteína S y la interacción ACE2 del SARS de manera dependiente de la dosis. Estos hallazgos sugirieron que la emodina componente activo de <i>Rheum</i> y <i>Polygonum</i>, puede considerarse como un posible agente terapéutico principal en el tratamiento del SARS-CoV ⁽²¹¹⁾.</p> <p>En conjunto, los análisis de redes y los datos experimentales publicados sugirieron que la combinación de toremifeno y emodina ofrece un enfoque terapéutico potencial para 2019-nCoV / SARS-CoV-2. Estos hallazgos sugieren que la emodina, puede considerarse como un agente terapéutico líder potencial en el tratamiento del SARS ⁽²¹¹⁾.</p>

<p>1,8-dihidroxi-3-(hidroximetil)-10-[(2 S, 3 R, 4 R, 5 S, 6 R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-ilo]-10 H-anthracen-9-one (Aloína)</p>	<p>IC₅₀ de aloína frente a virus de la Influenza A: 91,83 ± 18,97 μM</p> <p>Dosis efectiva (DE₅₀) de aloína frente a VHS-1: 0,8 ± 0,05 mg / ml</p>	<p>Es un inhibidor de la EC1.14.18.1 (tirosinasa), es catartático. Tiene aplicaciones dermatológicas, ya que es un potente compuesto antimalárico, antifúngico, con propiedades antibacterianas y antivirales e inactiva varios virus envueltos como Herpes simple (tipo 1 y 2), varicela Zóster e Influenza^{(212),(213)}.</p> <p>El efecto antiviral <i>in vitro</i> de la AQ aloína se midió mediante un ensayo de reducción de placa en las que las células de referencia (MDCK) se infectaron con virus de la Influenza A (H1N1) pdm09 resistentes a oseltamivir, A (H1N1) pdm09 sensibles a oseltamivir, A (H1N1), A (H3N2) y virus de la Influenza B. La aloína redujo significativamente la infección de todas las cepas de virus de la influenza, incluidos los virus de la influenza A (H1N1) pdm09 resistentes a oseltamivir⁽²¹⁴⁾.</p> <p>Además se ha reportado que el extracto hidroalcohólico de la corteza de las hojas de <i>Aloe vera L</i> presenta un elevado contenido de aloína, y demostró actividad antiviral <i>in vitro</i> frente a Herpes virus simple tipo 1 (VHS-1)^{(212),(213)}.</p>
<p>1,8-dihidroxi-3metilantraceno-9,10-diona (Crisofanol)</p>	<p>EC₅₀ de crisofanol frente a:</p> <p>Poliovirus tipo 1 = 210 μg / ml</p> <p>Poliovirus tipo 2 = 20 μg / ml</p>	<p>Se ha reportado que el crisofanol exhibe actividad antiviral frente al Poliovirus (tipo 1 y 2)⁽²¹⁵⁾. Esta antraquinona inhibe en la etapa temprana en el ciclo de replicación viral de los Poliovirus de tipo 2 y 3. También exhibió un efecto anticitopatógeno en células renales BGM (mono verde búfalo). Por lo</p>

	<p>IC₅₀ del extracto metanólico de <i>R. palmatum</i> = 15,04 µg / ml</p> <p>IC₅₀ del crisofanol frente a JEV = 15,82 y 0,75 µg / ml</p> <p>Inhibición del rendimiento de JEV = 90% a 10 µg / ml</p> <p>IC₅₀ del extracto etanólico de <i>C. garrettiana</i> frente a VIH-1 = 15,6µg / ml</p> <p>IC₅₀ del extracto metanólico de <i>A.catechu</i> frente a VIH-1 = 24,9 µg / ml</p> <p>IC₅₀ del extracto metanólico de <i>D. bulbifera</i> frente a VIH-1 = 44,4 µg / ml</p> <p>IC₅₀ del extracto acuoso de <i>A. procera</i> frente a VIH-1 = 22,6 µg / ml</p> <p>IC₅₀ del extracto acuso de <i>C. garrettiana</i> frente a VIH 1 = 26,8 µg / ml</p> <p>% de inbición aloe-emodina frente a VIH-1 = 27,20 ± 0,7</p> <p>% de inbición crisofanol frente a VIH-1 = 26,66± 0,6</p> <p>% de inbición emodina frente a VIH-1 = 4,52 ± 1,9</p>	<p>tanto, el crisofanol demostró un efecto virucida irreversible sobre las partículas de poliovirus. Los resultados sugirieron que dos posiciones hidrofóbicas en la molécula de ácido crisofánico (C6- y el grupo metilo unido a C-3) eran importantes para actividad del compuesto contra el poliovirus ⁽²¹⁵⁾.</p> <p>Otro estudio evaluó la actividad antiviral de los extractos de <i>Rheum palmatum</i> y sus componentes contra el virus de la Encefalitis Japonesa (JEV) <i>in vitro</i>. El extracto metanólico de <i>R. palmatum</i> contenía niveles más altos de aloe-emodina, crisofanol, reína, emodina y fisciona. El extracto metanólico exhibió efectos inhibidores potentes sobre la reducción de la placa JEV ⁽²¹⁶⁾.</p> <p>El efecto del crisofanol contra el JEV se demostró mediante ensayos de reducción de placa y actividad virucida. La actividad virucida frente a JEV presentó una gran IC₅₀.</p> <p>Además, el crisofanol inhibió el rendimiento de JEV y desencadenó una respuesta inmune innata del huésped contra la infección por JEV al inducir la actividad del sitio de activación del interferón gamma ⁽²¹⁶⁾.</p> <p>Además, un estudio demostró que los extractos etanólicos y acuosos de <i>Cassia garrettiana</i>, <i>Areca catechu</i>, <i>Albiza procera</i> y <i>Dioscorea bulbifera</i> fueron potentes inhibidores de la proteasa del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH-1)⁽²¹⁷⁾.</p> <p>De este extracto, se separaron compuestos puros de AQs como: aloe-emodina, crisofanol y emodina,</p>
--	---	---

		los cuales demostraron actividad anti-VIH1 que el crisofanol tiene una eficacia moderada en la inhibición de la proteasa del VIH-1, que es una enzima esencial involucrada en el ciclo de vida del VIH ⁽²¹⁷⁾ .
2-isobutil éster de munjistina (Im)	Concentración máxima no citotóxica (MCNC) de Im contra VSH-1: 90,9%± 7,5%	El derivado de AQ 2-isobutil éster de munjistina (Im) mostró un efecto antiviral <i>in vitro</i> contra el virus del Herpes simple tipo 1 (VSH-1). El Im ejerció una inhibición total el HSV-1. Los ensayos realizados indican que Im actúa en estadios tempranos post-adsorción viral entre 2 y 4 h luego de su ingreso en la célula hospedadora, inactivando 99% de las partículas de VSH-1 y a su vez este compuesto impide la generación de nuevas partículas virales necesarias para propiciar la infección ⁽¹³⁾ .
1,3-dihidroxi-9,10-dioxoantraceno-2-carbaldehído (Nordamnacantal)	% de inhibición de nordamnacantal contra VSH-1: Aproximadamente en un 72,3±4,2%	Presenta actividad antiviral <i>in vitro</i> , ya que nordamnacantal fue capaz de inhibir virus del Herpes simple tipo 1 (VSH-1) a una concentración subtóxica ⁽¹³⁾ . También, presenta citotoxicidad <i>in vitro</i> entre las líneas de células tratadas con nordamnacantal, presentando una inhibición máxima de crecimiento en las células de referencia (H400 CCCA) con 6,8 g / ml ⁽²¹⁸⁾ .
3-hidroxi-1-metoxi-9,10-dioxoantraceno-2-carbaldehído (Damnacantal)	IC₅₀ de damnacantal contra VIH: 1,9 g / ml	Presenta una moderada actividad antiviral frente al Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Se ha reportado actividad citotóxica <i>in vitro</i> frente a células cancerosas, ya que se muestra una inhibición

		máxima de crecimiento en las células de referencia (H400 CCCA) ⁽²¹⁸⁾ .
1,6-dihidroxi-2-metilantraceno-9,10-diona (Soranjidiol) y su dímero 5,5'-bisoranjidiol	MCNC de soranjidiol contra VSH-1: 98,0 µM MCNC del dímero bisoranjidiol: 86,6 µM.	Las AQs soranjidiol y su dímero (5,5'-bisoranjidiol) son compuestos fotosensibilizantes aisladas de <i>Heterophyllaea pustulata</i> , demostraron <i>in vitro</i> inactivar al virus del Herpes simple (VHS-1) intracelular mediante un proceso de fotosensibilización, en donde ambas antraquinonas disminuyeron la carga viral. El mecanismo de acción ambas AQs parece implicar un aumento de niveles de especies reactivas de oxígeno (ERO), sobre todo anión superóxido y oxígeno molecular singulete. Estos compuestos provocaron la regresión de la infección, debido a que inactiva al VHS-1 intracelular reduciendo así la carga viral ⁽¹³⁾ .
Aloesaponarina-I y Aloesaponarina-II	Aloesponarina-I y aloesponarina-II inhibieron a VIA a las concentraciones: 50 y 100µM, respectivamente	Se evaluó <i>in vitro</i> la actividad antiviral de dos AQs (aloesaponarina-I y aloesaponarina-II) aisladas de raíces de <i>Aloe Vera</i> , <i>Aloe barbadensis</i> Miller frente a cepas del virus de la Influenza (VIA). Ambas AQs aloesaponarina-I y aloesaponarina-II, demostraron inhibir dos cepas del virus de la Influenza A(H1N1), mediante un ensayo de reducción del efecto citopático (CPE). La actividad antiviral se evaluó por la capacidad que tienen los compuestos para inhibir la replicación del dicho virus dando como resultado que ambos compuestos son más efectivos cuando se agregaban de 6 a 10 horas después de la infección.

		<p>Si se basa en un análisis estructural los compuestos tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosilo de aloesaponarina-I y aloesaponarina-II en la posición C-3 de las AQs podría ser el responsable del efecto contra el VIA ⁽²¹⁹⁾.</p>
<p>1,8-dihidroxi-3-(hidroximetil)-9,10-antracenediona (Aloe-emodina)</p>	<p>Las células infectadas con VIA mostraron:</p> <p>Un efecto citopático de aproximadamente el 50%, mientras que con concentraciones de aloe-emodina de 1 y 2,5 µg / ml fueron inferiores al 10%.</p> <p>Reducción en el rendimiento de VIA:</p> <p>A una concentración de aloe-emodina de 0,5 µg / ml, más inhibición superior al 60%.</p> <p>Reducción de la carga viral de VIA:</p> <p>A una concentración de 1µg / ml que aloe emodina redujo la carga viral de la influenza A en más del 90%.</p>	<p>Se evaluó el efecto antiviral de tres antraquinonas sobre la replicación del virus de la Influenza A (VIA) en cultivo celular. Las AQs aloe-emodina, emodina y crisofanol se emplearon a una concentración de 1µg / ml y se observó que aloe-emodina presentó la inhibición más fuerte de la producción de virus entre las tres antraquinonas ⁽²²⁰⁾.</p> <p>El tratamiento con aloe-emodina provocó una reducción de más de una concentración (EC₉₀) en cargas de ARN de virus. La aloe-emodina mostró una inhibición dependiente de la dosis del efecto citopático inducido por virus, ya que las células infectadas mostraron un efecto citopático de aproximadamente el 50%, las tratadas con aloe-emodina⁽²²⁰⁾.</p> <p>El ensayo de placa mostró una reducción en el rendimiento de virus con aloe-emodina y redujo la carga viral de la Influenza A en más del 90%. Este estudio mostró que aloe-emodina representa un importante agente antiviral contra VIA ⁽²²⁰⁾.</p>

Fuente: Malmir M. *et al*, Anthraquinones as potential antimicrobial agents ⁽⁸⁾ y PubMed.gov.

V.3 ANTRAQUINONAS SINTÉTICAS CON EFECTOS ANTIBACTERIANOS Y ANTIVIRALES

Los compuestos antraquinónicos y derivados naturales son estructuras importantes que sirven como prototipos para el desarrollo de nuevos agentes anticancerígenos. A partir de AQs naturales se han obtenido mediante manipulación química o Ingeniería genética numerosas AQs semisintéticas y sintéticas. Estos compuestos ha demostrado ser una herramienta importante para el tratamiento de lesiones asociadas con inflamación, radiación y cáncer. Los enfoques sintéticos de los esqueletos de antraquinona son un tema de intensa investigación en la que se han realizado varias estrategias sintéticas para obtener esta familia de compuestos y se han desarrollado utilizando, entre otros, varios sistemas catalíticos (Tablas 25, 26) (14),(8).

Tabla 25. Bioensayos *in vitro* de AQs sintéticas con efectos antibacterianos

Compuestos antraquinónicos	Concentración inhibitoria	Descripción del Bioensayo
Uncialamicina	CMI de uncialamicina frente a: <i>S. aureus</i> = $6,4 \times 10^{-6} \mu\text{g ml}^{-1}$ <i>E. coli</i> = $0,002 \mu\text{g ml}^{-1}$ <i>B. cepacia</i> = $0,001 \text{ ml}^{-1}$	Una modificación en la ruta biosintética de las AQs produjo una nueva clase conocida como aminoantraquinonas (Uncialamicina). La uncialamicina ha demostrado actividad antibacteriana <i>in vitro</i> contra bacterias Gram positivas y Gram negativas aisladas de muestras humanas. Esta aminoantraquinona demostró excelentes actividades contra <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> y <i>Burkholderia cepacia</i> ⁽⁸¹⁾ .

Fuente: Rahman A. *et al.* , 2018 ⁽⁸¹⁾.

Tabla 26. Bioensayos *in vitro* de AQs sintéticas con efectos antivirales.

Compuestos antraquinónicos	Concentración inhibitoria	Descripción del Bioensayo
6-fenil-xantopurpurina	Concentraciones inhibitorias de 6-fenil-xantopurpurina frente a: VSH-1 = $34,9 \pm 4,2\%$ Virus del Nilo Occidental = $23,4 \pm 2,1\%$	La AQ 6-fenil-xantopurpurina presentó <i>in vitro</i> un efecto leve inhibitorio sobre el virus del Herpes simple tipo 1 (VSH-1), debido a que exhibió una leve inhibición sobre el VSH-1 y frente al virus del Nilo Occidental ⁽¹³⁾ .
6-(4-metoxifenil)-xantopurpurina	Concentraciones inhibitorias de 6-(4-metoxifenil)-xantopurpurina frente a: VSH-1 = $55,8 \pm 6,7\%$ Virus del Nilo Occidental = $77,3 \pm 1,5 \%$	Se evaluó la actividad antiviral <i>in vitro</i> de la AQ 6-(4-metoxifenil)-xantopurpurina, mostrando una buena actividad frente al virus del Nilo Occidental y moderada actividad contra el virus del Herpes simple tipo 1 (VSH-1) ⁽¹³⁾ .

Fuente: Margas M. *et al* , 2018 ⁽¹³⁾.

V.3.1 Otros efectos terapéuticos de AQs semisintéticas y sintéticas

Los derivados antraquinónicos semisintéticos y sintéticos que son utilizados en la práctica clínica incluyen a las antraciclinas y fármacos relacionados contra el cáncer (7,8). Las antraciclinas (antibióticos neoplásicos), son una importante clase de medicamentos anticancerígenos que tienen una estructura antraquinónica enlazada con un grupo aminoazúcar (221). Se usan contra una gran variedad de neoplasias malignas sólidas y hematológicas. Actualmente, existen seis compuestos intercaladores de ADN derivados de antraquinonas aprobados por la Administración

de Alimentos y Medicamentos (FDA) para uso clínico: daunorrubicina, doxorubicina, mitoxantrona, pixantrona, diacereína y amsacrina (7,8).

Daunorrubicina e Idarrubicina son empleadas para el tratamiento de leucemias, Doxorubicina y Epirubicina son efectivos en el tratamiento de tumores sólidos y Valrubicina es usado específicamente para el cáncer de vejiga. Mitoxantrona y Pixantrona son usados para el tratamiento de leucemias, linfomas, cáncer de mama, cáncer de próstata y esclerosis múltiple. Diacereína se utiliza para el tratamiento de osteoartritis de caderas y rodillas y como una monoterapia o en combinación con otros medicamentos antiinflamatorios (7,8).

Dantrón presenta actividad anticarcinógena, ya que inhibe la apoptosis de las células de glioma (tumor del cerebro y médula espinal) aumentando la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) (222).

Otras sustancias con marcada actividad farmacológica que poseen núcleos de antraquinona son las antraciclínicas adriamicina, daunomicina, daunomicinona y 7,9-didesoxidaunomicinona (7,8).

V.4 MECANISMO DE ACCIÓN DE ANTRAQUINONAS

Las antraquinonas son moléculas con una amplia variedad de mecanismos de acción que explican sus efectos antibacterianos y antivirales. Los compuestos bioactivos antraquinónicos afectan a los patógenos microbianos de acuerdo a diversos bioensayos reportados. Entre los principales efectos se presentan, la inhibición de la síntesis de la pared celular (mecanismo más común), la inhibición de la síntesis de proteínas (traducción) (segunda clase más grande), alteración de las membranas celulares e inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos (8).

Para una comprensión más precisa de los efectos sobre bacterias y virus se presentan a continuación los aspectos más destacados de su estructura y que constituyen algunas de las más importantes dianas de las antraquinonas.

V.4.1 Estudios del modo de acción antibacteriano

V.4.1.1 Inhibición de la síntesis de la pared celular y de la función de la membrana celular

In vivo, ratones protegidos de forma dosis dependiente de emodina expuestos a una dosis letal de MRSA y disminución de la carga bacteriana en ratones expuestos a una dosis subletal de MRSA. La observación de la morfología mostró que la emodina podría alterar la pared celular y membrana de MRSA. Aunque la emodina no tuvo influencia sobre los genes relacionados con la síntesis y lisis de la pared celular, así como sobre la actividad de la β -lactamasa y la acumulación de fármacos, redujo la fluidez de la membrana y altera su integridad (223).

La actividad antibacteriana frente a *S. aureus* de la antraquinona Dantrón se debe a la interacción con la pared celular y la membrana celular, por el cual este aumenta la permeabilidad de la envoltura celular y conduce a la fuga del citoplasma y a la destrucción celular (12).

V.4.1.2 Inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos

Los estudios del modo de acción mostraron que las antraquinonas, inhiben las funciones celulares al unirse al ADN celular después de penetrar la membrana celular, lo que resulta en la muerte celular. Además, se ha demostrado que las antraquinonas extraídas del ruibarbo y difentes especies de *Aloe* tienen un uso potencial como antimicrobianos , puesto que exhiben inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos en ciertas bacterias (*A. hydrophila*, *B. subtilis*) (206).

Un estudio concluyó que uno de los mecanismos antibacterianos de la emodina fue su capacidad para unirse con el grupo fosfato del ADN, intercalándose entre los pares de bases de la hélice del ADN. De esta manera, afecta la replicación y la transcripción, reprimiendo la expresión e incluso conduciendo a la muerte celular(224).

V.4.1.3 Inhibición de otros procesos metabólicos

Se sabe que las quinonas se combinan con los aminoácidos nucleofílicos de ciertos patógenos, lo que a menudo conduce a la inactivación de proteínas (incluidas las enzimas) y a la pérdida de función (225).

La actividad antibacteriana de las 1,8-dihidroxiantraquinonas está relacionada con su capacidad inhibidora de enzimas necesarias para los microorganismos. La penicilasa es inhibida por reína, emodina y aloe-emodina. La actividad de la N-acetiltransferasa en *H.pylori* disminuye al aumentar los niveles de reína y el 1,8-dihidroxiantraquinonas también exhiben actividad antibacteriana al inhibir la síntesis de ácidos nucleicos (226).

La emodina ha mostrado un efecto antimicrobiano general contra varios microorganismos, debido a su capacidad de interferir con el metabolismo celular. Puede ocasionar inhibición del flujo de electrones en la cadena respiratoria, muy probablemente entre ubiquinona y citocromo b, y también causan la disipación de la fuerza motriz del protón, lo que puede explicar en parte la actividad antiestafilocócica del extracto de *Rheum palmatum* (227) .

Se ha demostrado que extractos ricos en antraquinonas, obtenidos de la fototóxica *Heterophyllaea pustulata* (Rubiaceae), presentó actividad bacteriostática contra la cepa de referencia *M. luteus*, inhibiendo selectivamente tanto *S.aureus* sensible a oxacilina como *S. aureus* resistente a oxacilina. En este contexto, soranjidiol, rubiadina, damnacantal y 5,5'-bisoranjidiol, mostraron actividad bacteriostática/bactericida *in vitro* contra *S. aureus*. El mecanismo de acción implica un aumento en los niveles de anión superóxido y/o oxígeno singlete molecular. El 5,5'-bisoranjidiol mostró mayor actividad antibacteriana que rubiadina y soranjidiol, aunque los tres aumentan la producción de $O_2^{\cdot -}$ (anión superóxido) al mismo nivel en función de si están actuando en la oscuridad o bajo irradiación. Así mismo, la producción de 1O_2 (oxígeno singlete molecular) para el 5,5'-bisoranjidiol fue alta independiente de las condiciones (oscuridad o irradiación). Esto sugiere que entre las diferentes especies que componen a las especies de oxígeno radical (ROS), 1O_2 es el que principalmente está involucrado en el efecto bactericida (228).

El aumento de ROS puede resultar de la interacción entre bacterias y las antraquinonas sin necesidad de luz, aunque la irradiación actínica generó una fotosensibilización para rubiadina, soranjidiol y 5,5'-bisoranjidiol, que consecuentemente aumentaron sus efectos antibacterianos (en particular, bactericida) (229).

Se concluye que la actividad bactericida se deriva principalmente de ese ROS en particular (228).

Las antraquinonas no tienen simplemente un efecto antibactericida, sino que también pueden disminuir la patogenicidad de ciertas bacterias. Se encontró que la alizarina a 10 µg/mL inhibe eficientemente la formación de biopelículas en tres cepas de *S. aureus* y una cepa de *S. epidermidis*. La unión de Ca^{2+} por la alizarina disminuyó la formación de biopelículas de *S. aureus* y una quelación específica del calcio, actuando la alizarina como un agente suprimidor del efecto del calcio. Además, se encontró que otras dos antraquinonas, purpurina y quinalizarina, tienen actividad antibiofilm. Estas tres antraquinonas también inhibieron notablemente la actividad hemolítica de *S. aureus* y en línea con sus actividades antibiofilm, aumentaron la agregación celular (230).

En un estudio, las antraquinonas aisladas de *Vismia laurentii* se probaron frente a un panel que incluía Gram positivas (*B. cereus*, *Listeria monocytogenes* y *S. aureus*) y Gram negativas (*E. coli*, *C. albicans* y *Salmonella enteritidis*). Según los resultados obtenidos, la 3-geraniloxiemodina fue bactericida para las tres bacterias Gram positivas cepas con actividad que aumenta con el pH, mientras que la 3-metoxiemodina fue activa solo en *S. aureus* con actividad decreciente con pH. Por otro lado, la 2-isoprenil-3-metoxiemodina fue activa solo a pH 7 y solo en *S. aureus* y *B. cereus* (231).

Finalmente, otro estudio reveló que la reina posee la capacidad de atenuar la virulencia de *Porphyromonas gingivalis* por una reducción significativa, la expresión de genes que codifican importantes factores virulentos que están involucrados en bacterias adhesión, mecanismos de defensa del hospedador, destrucción de tejidos y adquisición de nutrientes (232).

V.4.2 Estudios del modo de acción antiviral

Los extractos de *Aloe vera* presentan actividad antiviral ARN, principalmente mediada por antraquinonas. Se ha evidenciado efecto contra el virus de la influenza A (H1N1 y H3N2) y de tipo B, donde la aloína, a través de la inhibición de la neuraminidasa del virus, redujo la carga viral en los pulmones y la mortalidad en ratones. También se observa acciones contra los virus dengue serotipos 1, 2, 3 y 412; virus de la encefalitis japonesa y enterovirus. En un análisis computacional se ha reportado que el componente aloe-emodina tiene efecto inhibidor potencial contra la proteasa principal del SARS-CoV-2 (233).

El mecanismo por el cual el ácido crisofánico o crisofanol produce su efecto anti-poliovirus, se da debido a que el compuesto inhibió una etapa temprana en el ciclo de replicación viral, pero no tuvo un efecto virucida irreversible sobre las partículas de poliovirus. Por lo que el compuesto actuó en una etapa inicial en el ciclo de replicación del poliovirus, estas primeras etapas incluyen la penetración viral de la célula, desenmascaramiento, traducción temprana del ARN viral de entrada, o escisión inicial de la poliproteína viral (215).

Por otro lado, la hipericina (principal activo es el hipérico) actúa contra el VIH-1, su mecanismo describe que afecta el ensamblaje o procesamiento de células infectadas, es decir que el VIH-1 transcriptasa inversa es inhibida por la hipericina(234).

La hipericina, un dímero de antraquinona que previamente se ha demostrado que tiene actividad contra los retrovirus no humanos, también exhibe actividad anti-VIH-1 en linfocitos. La hipericina ha presentado una actividad anti-VIH-1 selectiva y es un inhibidor modesto de la transcriptasa inversa del VIH-1. Este efecto puede deberse a interacciones en la membrana celular o en los sitios de reconocimiento de la superficie celular, y no intracelularmente donde tienen lugar las interacciones con enzimas virales y celulares (235).

Algunos de las antraquinonas activas inhibieron la transcriptasa inversa del VIH-1. Sin embargo, inhibición de la enzima fue selectiva solo para 1,2,5,8-tetrahidroantraquinona e hipericina. La hipericina interactúa de forma inespecífica

con la proteína, lo que sugiere que este efecto puede dictar su actividad inhibidora contra la transcriptasa inversa viral (235).

Finalmente, otro estudio evaluó la actividad antiherpética de 2-isobutil éster de munjistina (Im). La Im inhibió al VHS-1 luego de que éste ingresó a la célula; y principalmente durante estadios tempranos post-adsorción, entre 2 y 4 h luego de su ingreso. Los resultados sugieren que el posible mecanismo de acción antiherpética de Im en los estadios tempranos post-adsorción están asociados a la interferencia durante la síntesis y transporte de ADN, ARN o proteínas virales (13).

V.4.3 Estudios estructurales-funcionales

Las propiedades antibacterianas y antivirales se deben a que se encuentran como mínimo dos hidroxilos (OH) en posiciones 1 y 8 de los carbonos alfa y beta respectivamente. Suelen tener una gran diversidad de sustituyentes en los carbonos 3 y 6. Los grupos funcionales hidroxilos, hidroximetilos y carboxilos (grupos polares) presentes en las antraquinonas mejoran la actividad antimicrobiana (8).

Un estudio demostró que varias antraquinonas sustituidas con grupos hidroxilo y / o sulfonato tienen actividad antiviral. En particular, antraquinonas sustituidas con hidroxilos y / o grupo sulfonato parece ser el más potente compuestos (235).

En general, los efectos antibacterianos de la emodina, reína y aloe-emodina son generalmente más altos que los de la fisciona y crisofanol. Estos derivados de antraquinona tienen el mismo núcleo de hidroxiantraquinona compuesto por dos cetonas grupos en C-9 y C-10 y dos grupos hidroxilo en C-1 y C-8, mientras que diferentes grupos están sustituidos en C-3 y C-6 del anillo de fenilo. Tres antraquinonas (reína, emodina y aloe-emodina) tienen sustituyentes polares: carboxilo, hidroxilo y grupos hidroximetilo en C3, C6 y C3, respectivamente. Se informó que la presencia de estos polares funcionales grupos podrían aumentar la actividad antibacteriana. Aunque fiscion y crisofanol también tienen grupos hidroxilo en C-1 y C-8, el metilo apolar y los grupos metoxilo débilmente polares en el crisofanol y la fisción podrían debilitar sus propiedades antibacterianas (206).

La actividad antimicrobiana de las 1,8-dihidroxi-antraquinonas (DAD) contra algunas cepas de bacterias depende de sus estructuras químicas. La reina, la emodina y la 1,8-dihidroxi-antraquinona en orden decreciente inhiben el crecimiento de *S. aureus*. Sin embargo, la actividad antibacteriana del 1,8-DAD oxidado disminuyó cuando cambiaron a sus formas reducidas. El 1,8-DAD son compuestos fenólicos que contienen grupos hidroxilo en varias posiciones de la molécula de antraquinona, por lo que presentan un grado diverso de actividad antimicrobiana, dependiente del grupo OH- (226).

En otro estudio se encontró que la presencia de un grupo hidroxilo en lugar de un grupo metilo en C-3 o un metilo en lugar del grupo hidroxilo en C-8 y un grupo de éster metílico adicional (COOMe) en C-7 como en 3,6,8-trihidroxi-1-ácido metilantraquinona-2-carboxílico redujo sustancialmente las actividades antimicrobianas, especialmente contra el MRSA (236).

Otro estudio que destaca la importancia de la posición del grupo hidroxilo fue el que se ensayó sobre el extracto de la raíz de *Morinda angustifolia*, que resultó en el aislamiento de 1,8-dihidroxi-2-metil-3,7-dimetoxiantraquinona (1), lucidin 3-O- β -primeverósido (2), 1,3-dihidroxi-2-metil-antraquinona (3), lucidin- ω -etil éter (4), lucidin- ω -butilo éter (5) y damnacantol (6). El compuesto 1 (1,8-dihidroxi-2-metil-3,7-dimetoxiantraquinona) demostró actividad antimicrobiana significativamente mayor contra *B. subtilis*, *E. coli*, *M. luteus*, *Sarcina lutea*, *C. albicans* y *Saccharomyces* spp. en comparación con los demás probados. Curiosamente, solo este compuesto posee un grupo hidroxilo en C-8, lo que podría sugerir que el fragmento estructural con un carbonilo y dos β -hidroxilos, podría ser un farmacóforo importante para las bioactividades antimicrobianas (225).

Un estudio de la relación estructura-actividad química reveló que dos unidades de hidroxilo en C-1 y C-2 las posiciones de la alizarina juegan un papel importante en las actividades antibiofilm y anti-hemolíticas (230).

V.4.4 Modo de acción antitumoral

Las antraciclinas presenta un mecanismo de acción se basando en el encaje en la cadena del ADN y esto se debe a la afinidad del grupo amino de estos antibióticos hacia los fosfatos del ADN, ocasionando la inestabilidad de este complejo y obstaculizando su replicación transcripción y traducción, con el consecuente daño que conduce a la muerte de la célula tumoral (221). Los intercaladores de ADN aprobados por la FDA para uso clínico se encuentran a daunorrubicina, doxorubicina, mitoxantrona, pixantrona ,diacereína y amsacrina (7,8).

V.5 ESTUDIOS *in vivo* DE LOS EFECTOS DE LAS ANTRAQUINONAS

Mediante experimentos *in vivo* se estudia la actividad biológica de antraquinonas naturales y sintéticas (Tabla 27).

Tabla 27. Estudios *in vivo* de los efectos de AQs

Compuesto antraquinónico	Concentración (µm)	Actividad Biológica	Descripción del Bioensayo
Aloína (hojas de <i>Aloe Vera</i>).	Tratamiento con aloína intraperitoneal, una vez al día durante 5 días Tratamiento adyuvante retardado con osetaltamivir	Actividad Antiviral.	Redujo la carga viral en los pulmones y atenuó la pérdida de peso corporal y la mortalidad en ratones. El tratamiento adyuvante impidió la activación de TGF-β mediada por neuraminidasa. La inmunosupresión mediada por neuraminidasa viral con TGF-β se restringió y se incrementó la inmunidad de células T específicas de hemaglutinina de la influenza. Hubo más infiltración de células T CD4 + y CD8 + específicas de hemaglutinina en los pulmones y se incrementó su producción de citocinas efectoras IFN-γ y TNF-α ⁽²¹⁴⁾ .

<p>Extracto seco de raíz (ALE) <i>Asphodeline lutea</i> (L.) Rchb.</p>	<p>10 y 200 µg / ml de ALE (efectos citotóxicos)</p>	<p>Actividad Hepática</p>	<p>Se encontraron efectos citotóxicos significativos sobre hepatocitos aislados en ratas. ALE conservó la disminución del nivel de citocromo P450 y la actividad EMND (etil morfina-N-desmetilasa) sin afectar la actividad de AH (anilina 4-hidroxilasa) ⁽¹²⁾. ALE es rico en antraquinonas, naftalenos y ácido cafeico. Los efectos prooxidantes del ALE podrían deberse a las vías de bioactivación de naftaleno y antraquinona que involucran metabolitos tóxicos ⁽²³⁷⁾.</p>
<p>Emodina</p>	<p>Actividad inhibidora selectiva contra AR (IC₅₀ = 2,69 ± 0,90 µM) (228). Constante de inhibición correspondiente de 2,113 ± 0,095 µM</p>	<p>Actividad Cinética Enzimática</p>	<p>La administración oral de emodina redujo la incidencia y la gravedad de los marcadores morfológicos de cataratas en lentes de ratones transgénicos de la aldosa reductasa. El modelado computacional del complejo ternario AR-NADP (+) - emodina demostró que el grupo 3-hidroxi de la emodina juega un papel importante al interactuar con enzima Ser302 por medio de enlaces de hidrógeno en el bolsillo de especificidad de la aldosa reductasa ⁽²³⁸⁾.</p>
<p>Reína</p>	<p>Incubación de glucosa alta (30 mmol/L) y angiotensina II (10⁻⁷ mol/L)</p>	<p>Actividad Hepatoprotectora.</p>	<p>El estudio realizado en ratas, demostró el efecto de reína sobre túbulos renales proximales que se obtuvieron por medio de microdissección y se cultivó en medio RPMI-1640, los tipos de células se identificaron mediante inmunocitoquímica, las células del epitelio tubular se incubaron en glucosa alta y angiotensina II para</p>

	<p>Concentraciones de reína: 30, 15, 5 mg/L</p>		<p>estimular la hipertrofia de las células ⁽²³⁹⁾.</p> <p>El efecto de la reína se realizó por medio de cultivos celulares epiteliales tubulares proximales renales con distintas concentraciones de Reína durante 72 h, además de la incorporación de 3H-leucina y detectó contenido de proteína celular para distinguir los diferentes cambios; dando como resultado que la reína de 30 mg/L disminuyó el tamaño celular, la reína de 15 mg/L disminuyó la incorporación de 3H-leucina y el contenido de proteína celular y finalmente la reína a 5 mg/L disminuyó el contenido de proteína celular, por lo tanto la reína inhibe la hipertrofia de células epiteliales del túbulo proximal renal ⁽²³⁹⁾.</p>
Reína	<p>Reína administrada por vía oral: 150 mg/kg/d</p>	<p>Actividad Renal</p>	<p>La fibrosis intersticial renal es común en enfermedades renales crónicas se evalúa la eficacia terapéutica de la reína. Los ratones se sometieron a una obstrucción ureteral unilateral, se les administró reína por vía oral, además se estudio la lesión intersticial renal mediante una tinción patológica y Western blot. Los resultados demostraron que la terapia que se llevo a cabo con reína mejoro las lesiones fibróticas, además se redujo la expresión del musculo liso (α-SMA); Otros efectos positivos que causo la reína fue que suprimió la expresión del factor de crecimiento transformante β1 (TGF-β1) y su receptor de tipo 1 en los riñones obstruidos, por lo tanto reína es considerada como un</p>

			potente inhibidor para la fibrosis intersticial renal ⁽²⁴⁰⁾ .
Aloína	Ensayo MUNANA	Actividad anti influenza	<p>Se probó la actividad en ratones infectados con el virus de la influenza H1N1, la inhibición de la actividad de la neuraminidasa del virus de la influenza mediada por aloína se probó mediante el ensayo de MUNANA que se basa en la enzima NA escindir el 2'-(4-metilumbeliferil)-α-D-ácido-acetil-neuramínico <i>N</i> (Munana) un sustrato que libera el producto fluorescente 4-metilumbeliferona, por lo tanto, el efecto de un inhibidor de NA (Neurominidasa) en el virus de la gripe NA se establece basándose en la concentración del inhibidor de NA que requiere para disminuir el 50% de la actividad de NA ⁽²⁴¹⁾.</p> <p>La modulación de la inmunidad anti influenza mediada por el tratamiento con aloína se probó mediante células T específicas de hemaglutina, finalmente el resultado obtenido en una prueba de 5 días comprobó que la carga viral se redujo en los pulmones y se atenuó la pérdida de peso corporal y la mortalidad ⁽²¹⁴⁾.</p>

Fuente: Malmir M. *et al*, Anthraquinones as potential antimicrobial agents ⁽⁸⁾ y PubMed.gov.

V.6 EFECTOS TÓXICOS DE ANTRAQUINONAS

Uno de los principales problemas que dificulta el desarrollo de antraquinonas como fármacos a pesar de sus varios efectos farmacológicos, es la conocida toxicidad, que esta asociada con un compuesto que contiene quinonas que podría provocar daño celular (7,8). Por lo tanto, la similitud estructural de la AQ con el antraceno

tóxico ha levantado sospechas sobre la posible toxicidad de las AQs. Aquí se describe de forma general los diferentes mecanismos de toxicidad mediada por quinonas.

V.6.1 Toxicidad de quinonas

La toxicidad de las quinonas ocurre por dos mecanismos los cuales son:

V.6.1.1 Ciclo Redox y Especies Reactivas de Oxígeno

Las quinonas sufren reacciones de reducción de uno o dos electrones catalizados por enzimas, que generan las correspondientes semiquinonas o hidroquinonas respectivamente. El resultado neto de este ciclo redox es el estrés oxidativo y formación de especies reactivas de oxígeno (ERO) que conduce a la toxicidad de las AQs (14). Las ERO provocan la formación de enlaces covalentes con biomoléculas por adición química o por la reducción catalítica de oxígeno (O_2) a anión superóxido (O_2^-) y otras especies reactivas del O_2 (ERO). Según el mecanismo por el que la quinona cause la toxicidad se forman semiquinonas u O_2^- ambos pueden generar radical hidroxilo, el cual es la causa de la rotura de las cadenas de ADN (14) (Figura V.29).

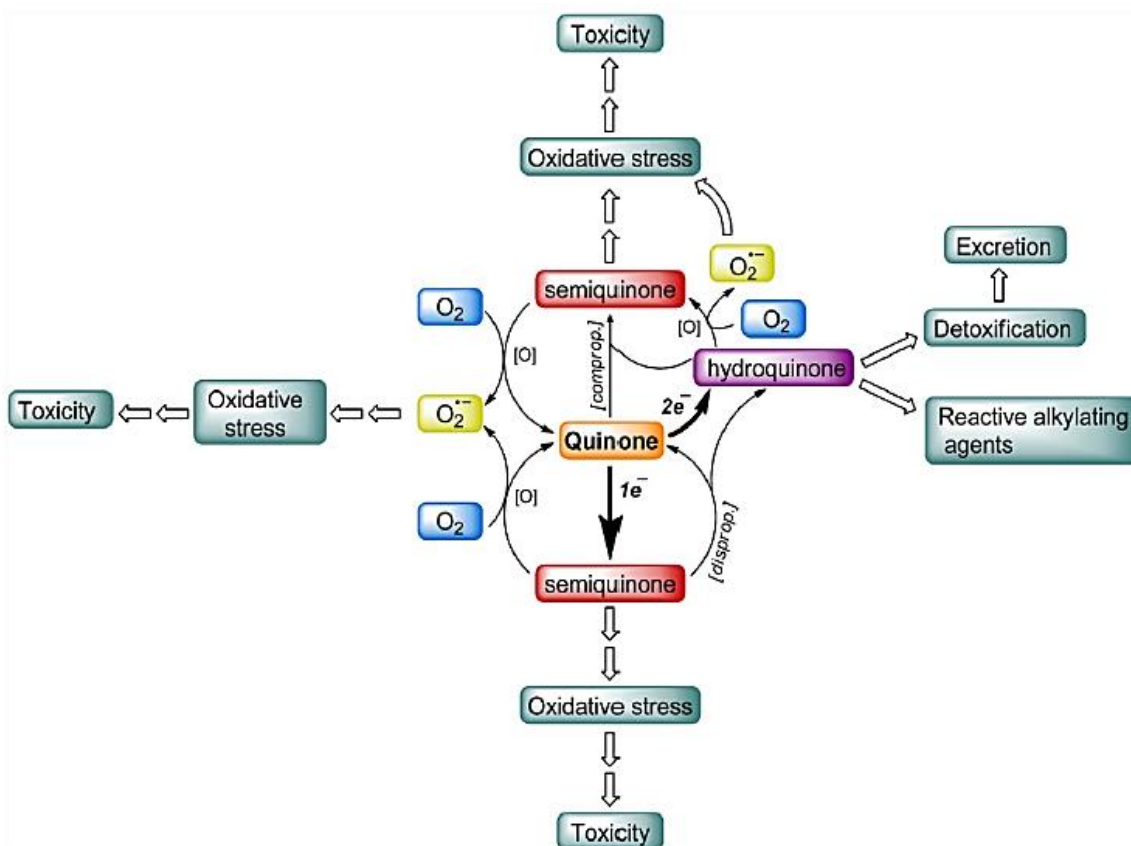


Figura V.29. Ciclo Redox de quinonas y su toxicidad. Malik E y Müller C, 2016 ⁽¹⁴⁾.

V.6.1.2 Estudios sobre toxicidad de AQs

Se encontró que el mecanismo propuesto para la generación de radicales hidroxilo también es válido para los antibióticos antineoplásicos (antraciclina) que contienen quinonas (Doxorrubicina, Daunorrubicina y Mitomicina C). En el caso del Dantrón, se clasificó a este compuesto como mutagénico por presentar reducción de un electrón a las correspondientes semiquinonas, sin embargo, el grado de mutagenicidad puede ser inhibida tras la adición de superóxido dismutasa (14).

Se compara en un estudio *in vivo* la toxicidad de varios componentes tóxicos de Ruirbarbo (*Rheum rhabarbarum*) en ratas, siendo la emodina el principal componente tóxico del ruibarbo, causando interferencia en el metabolismo del glutatión y ácidos grasos en las células hepáticas de las ratas. Conjuntamente, se ejerció sus efectos citotóxicos en las células hepáticas a través de la apoptosis,

afectando directamente a la mitocondria, lo que indica que las altas concentraciones de emodina no son adecuadas para el ser humano (214).

“El programa nacional de toxicología de los Estados Unidos demostró que la exposición a emodina dio lugar a un aumento en la incidencia de la pigmentación de túbulos renales en ratones machos y hembras” (214). Al mismo tiempo, los extractos de solución de etanol de Ruirbarbo (emodina y crisofanol) causaron cambios patológicos irreversibles a dosis muy altas (4000mg/kg), sin embargo, a dosis mínimas produjeron cambios no significativos y reversibles. Por lo tanto, la administración a largo plazo de dichos extractos debe evitarse por completo durante el embarazo, en grupos vulnerables y personas con enfermedades preexistentes(214).

Adicionalmente se manifiesta que las hojas de ruibarbo pueden provocar una intoxicación ya que poseen una alta cantidad de glucósidos de antraquinonas y ácido oxálico, causando afecciones como ampollas en la boca, dificultad para respirar, diarrea, aumento de la producción de saliva e incluso generarse cálculos renales originando que la orina se vuelva de color roja (214).

El ácido crisofánico ha sido probado como terapia experimental tanto en estudios en humanos como en animales. En pruebas *in vitro*, sobre células humanas actúa como agente antiinflamatorio y presenta efectos anticancerígenos en ciertos tipos de células cancerosas. Las células A549 de cáncer de pulmón humano y las células de cáncer de hígado humano tratadas con crisofanol mostraron un patrón celular asociado con la muerte de células necróticas y no con apoptosis *in vitro*. En estudios animales, no se detectaron signos de daño celular oxidativo cuando los cultivos primarios de hepatocitos de rata se expusieron al crisofanol. Sin embargo, sí provocó un aumento inmediato de la concentración de Ca^{2+} intracelular (242).

Según el estudio realizado por Dong X. *et al*, titulado “Aloe-emodin: A review of its pharmacology, toxicity, and pharmacokinetics”, realizado en China el año 2019, reportó que la toxicidad principal entre varios informes es la hepatotoxicidad y la nefrotoxicidad, ya que presentó citotoxicidad en hepatocitos primarios de rata y en células HepG2, por lo que aloe emodina es uno de sus principales componentes

tóxicos. Otro estudio demostró que la exposición de los fibroblastos de la piel hacia aloe emodina y hacia la radiación ultravioleta provocaba una fototoxicidad significativa, los resultados demostraron un mecanismo fotoquímico que hace que el oxígeno sea la vía responsable para que exista esta fototoxicidad. En general, los efectos de aloe emodina para su uso clínico aún no están claras y se necesita seguir evaluando el riesgo que existe hacia los seres humanos (243).

Según el estudio realizado por Nimisha S.*et al*, titulado “Compuestos derivados de plantas contra las enfermedades desatendidas por protozoos hacia el desarrollo farmacológico sostenible”, realizado en EEUU el año 2019, manifestó la toxicidad de *Cassia acutifolia*, presentando actividad carcinogénica en la mucosa del colon de la rata asociada con focos de criptas aberrantes, se descubrió que cuando se encuentran expuestas a una combinación de 1,2 dimetilhidrazina y glucósidos de antraquinonas generan un aumento en el número de los focos de dichas criptas aberrantes provocando una actividad mutagénica y carcinogénica (244).

CAPÍTULO VI
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

VI.1.- CONCLUSIONES

Con este trabajo de revisión bibliográfica, se concluye lo siguiente:

- Se describió las características estructurales de las antraquinonas. En donde se destaca su estructura dicetónica en posición C-9 y C10, construida a partir de un anillo de antraceno. Sus derivados antraquinónicos presentan diversos grupos funcionales en diferentes posiciones alrededor del núcleo básico. La gran mayoría de antraquinonas aparecen en forma de heterósidos, debido a que se combinan con diferentes azúcares. La amplia diversidad de derivados antraquinónicos se diferencian por dos grandes razones, debido a los sustituyentes y al patrón de sustitución en los anillos A y C del antraceno. Por lo general, son hidroxiladas con propiedades fenólicas, sus aglicones pueden presentar otros sustituyentes como el grupo metil (-CH₃), metoxilo (O-CH₃) y grupos metil oxidados como el hidroximetilo (-CH₂-OH), aldehído (-CHO) y carboxilo (-COOH)
- Se describió las principales antraquinonas naturales y sus principales fuentes. Los compuestos antraquinónicos naturales se localizan en ciertas partes de la planta, tales como hojas, tallos, madera y frutos. Por lo general, en la planta se encuentran las formas combinadas (heterósidos) y reducidas (antranoles y antronas); y en la droga desecada se presentan con frecuencia las formas oxidadas (antraquinonas). Se destacan diversas especies en donde se las puede encontrar, tales como: *Rheum palmatum* y *Rheum raponticum* (Poligonáceas), *Rhamnus frágula* y *Rhamnus purshiana* (Rhamnáceas), *Morinda angustifolia*, *Cassia acutifolia*, *Cassia angustifolia* y *Cassia obovata* (Papilionáceas), y en menor grado, existen las Monocotiledóneas productoras de derivados antraquinónicos, entre las cuales se encuentran *Aloe vera*, *Aloe ferox*, y *Aloe barbadensis* (Liliáceas).
- Se describió las reacciones químicas más importantes que permiten la síntesis de antraquinonas. Las antraquinonas y demás derivados antracénicos se originan principalmente por la ruta de la malonil-CoA, en el caso de hongos, líquenes y vegetales superiores de las familias Ramnáceas,

Poligonáceas y Leguminosas. Por otro lado, las Rubiáceas, Gesneriáceas, Escrofulariáceas, Verbenáceas y Bignoniáceas, se obtienen a partir del ácido shikímico+ácido mevalónico. Las modificaciones químicas de compuestos antraquinónicos naturales bioactivos es una de las herramientas más empleadas en el descubrimiento de nuevos fármacos, siendo las reacciones de Friedel-Crafts (acilación intramolecular) y reacción de Diels-Alder, las más usadas para la obtención de AQs semisintéticas y sintéticas.

- Se describió las evidencias que existen sobre potenciales efectos antibacterianos y antivirales de las antraquinonas sintéticas y naturales. Entre las AQs presentes en extractos y purificadas que presentaron un mayor número de estudios *in vitro* sobre la actividad antibacteriana y antiviral frente a patógenos sensibles y resistentes a fármacos antimicrobianos, destacan la emodina, aloe-emodina, crisofanol, reína, fallacinol, fisciona, aloína y reína. En general, las AQs fueron activas contra bacterias Gram negativas (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. typhimurium*, *A. hydrophilia*, *H. pylori*) y otras bacterias de relevancia clínica (*S. aureus*, cepas de MRSA, *B. cereus* y *S. epidermis*); así mismo frente a determinados virus (Influenza A, SARS-CoV, Poliovirus 1 y 2; VHS-1 y VIH-1) . Por otra parte, las AQs sintéticas destacables fueron uncialamicina, 6-fenil-xantopurpurina y 6-(4-metoxifenil)-xantopurpurina, de las cuales se han reportado *in vitro* escasos estudios sobre su actividad antibacteriana contra *E. coli* y *S. aureus* y su actividad antiviral frente a VSH-1 y Virus del Nilo Occidental. Estos compuestos no han sido ampliamente evaluados, debido a que las estrategias sintéticas para obtener las AQs han mostrado desventajas significativas, como la participación de múltiples pasos sintéticos, condiciones de reacción severas y problemas de regioselectividad. Sin embargo, algunos derivados antraquinónicos semisintéticos y sintéticos aprobados por la FDA (antraciclinas), tales como doxorubicina, daunorrubicina, diacereína, mitoxantrona, son utilizados en la práctica clínica para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer.

- Se describió los mecanismos de acción antimicrobiana de las antraquinonas. Los compuestos bioactivos antraquinónicos afectan a los patógenos bacterianos (Gram negativos y Gram positivos) principalmente por inhibición de la síntesis de la pared y membrana celular, aumento de los niveles de diferentes especies reactivas de oxígeno (anión superóxido y oxígeno singlete molecular), inhibición de la síntesis de proteínas, alteraciones de vías metabólicas, cambios del pH, inactivación de enzimas e inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos. Mientras que en virus actúa por inhibición de enzimas virales (neuraminidasa, transcriptasa), inhibición de las etapas tempranas en el ciclo de replicación viral e inhibición de estados tempranos post-adsorción (interfiriendo durante la síntesis y transporte de ADN, ARN o proteínas virales). Además, cabe destacar que los potenciales efectos antibacterianos y antivirales se deben a los sustituyentes presentes en la estructura de las antraquinonas, especialmente hidroxilos, hidroximetilos, sulfonatos y carboxilos (grupos polares) que mejoran la actividad antimicrobiana de estos compuestos. La eficacia de estos mecanismos está estrechamente relacionada con las propiedades moleculares de las antraquinonas (efecto estérico, pH, polaridad de sustituyentes). Adicionalmente, los derivados de Aqs pueden tener múltiples mecanismos de acción, evitando así que los agentes patógenos desarrollen resistencias.
- Se describió los principales efectos tóxicos asociados a las antraquinonas. Destacando que las Aqs podrían provocar daño celular (citotóxicas). La similitud estructural de la antraquinona con el antraceno tóxico ha levantado sospechas sobre la posible toxicidad de las Aqs. Las elevadas dosis, ciertas combinaciones, fototoxicidad (luz ultravioleta), interferencia en el metabolismo (glutación y ácidos grasos), ciclo redox (estrés oxidativo) y especies reactivas de oxígeno (semiquinonas y $O_2^{\cdot-}$) pueden llevar a que las Aqs sean carcinogénicas y mutagénicas. Sin embargo, la generación de anión superóxido, oxígeno singlete molecular (por soranjidiol, rubiadina, damnacantal y 5,5'-bisoranjidiol) están involucrados en el efecto bactericida y los radicales hidroxilos son válidos para los antibióticos neoplásicos

(antraciclinas) usados en el tratamiento antitumoral. Por lo que es necesario que se estudie más a profundidad esta toxicidad, sobre todo, en ensayos *in vivo*.

- Se describió los estudios dirigidos a evaluar los efectos *in vivo* de antraquinonas, mediante bioensayos en los cuales se evaluaron los efectos de antraquinonas naturales y sintéticas. Primordialmente las AQs reína, aloína y emodina, presentaron actividades bactericidas, antivirales, hepáticas y renales sobre ratones. Los estudios sugieren que el tratamiento con dichas AQs a ciertas concentraciones y dosis pueden mejorar el cuadro clínico y ser efectivas contra ciertas patologías humanas.

VI.2.- RECOMENDACIONES

Esta revisión bibliográfica consistió en recopilar los aspectos más importantes de las antraquinonas naturales y sintéticas; por lo tanto se sugiere a los futuros investigadores y estudiantes que:

- Se lleven a cabo investigaciones sobre una serie de familias de plantas autóctonas del Ecuador, para identificar sus principales componentes y se realicen bioensayos de los mismos.
- Tengan interés en desarrollar en la práctica clínica múltiples estudios *in vitro* que evalúe los efectos antimicrobianos de las antraquinonas naturales y sintéticas.
- Se priorice las investigaciones *in vitro* sobre los potenciales efectos antimicrobianos de antraquinonas sintéticas.
- Se realicen estudios *in vivo* para demostrar los mecanismos de toxicidad de antraquinonas naturales y sintéticas. Y posteriormente, evaluar el riesgo que existe hacia los seres humanos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lázaro E, Escarmís C. Virus emergentes: La amenaza oculta. España: Equipo Sirius; 2008. 112 p.
2. Ruiz V, Guillén S. Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica [Internet]. Buenos Aires;Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2006 [citado 25 de septiembre de 2020]. 1626 p. Disponible en: https://books.google.es/books?id=1FBKR_17ZFsC
3. Antequera A, Sáez C, Ciudad M, García MJ, Moyano V. B, Rodríguez C. P, et al. Epidemiología, tratamiento y mortalidad en pacientes infectados por enterobacterias productoras de carbapenemasas: estudio retrospectivo. Rev Chil Infectol. junio de 2020;37(3):295-303.
4. Fariñas MC, Martínez-Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. junio de 2013;31(6):402-9.
5. Ayllón Valdés L, Valdivia Romero Á, Mas García M, Trespalcios Brey L, Cordero López G. Algunos aspectos básicos de evolución de virus ARN: importancia médica. Rev Cuba Investig Bioméd. septiembre de 2006;25(3):0-0.
6. Garcia A, Vargas M, Rodriguez G. Síndrome respiratorio agudo severo (SRAS). Rev Medica Hered. 22 de enero de 2013;14(2):89.
7. Mateos S. Antivirales.pdf , 2008 [Internet] [citado 27 de febrero de 2021] [Internet]. [citado 1 de marzo de 2021]. Disponible en: <http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/antivirales.pdf>
8. Malmir M, Serrano R, Silva O. Anthraquinones as potential antimicrobial agents - A review. Lisboa,Portugal. :8.

9. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/ears-net>
10. Diaz G, Miranda I, Sartori S, Rezende D, Nogueira M. Anthraquinones: An Overview. En: *Studies in Natural Products Chemistry* [Internet]. Universidad Federal de Minas Gerais, Brasil; 2018 [citado 27 de febrero de 2021]. p. 313-38. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/326689243_Anthraquinones_An_Overiew
11. Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. *J Nat Prod.* 23 de marzo de 2012;75(3):311-35.
12. Wei Y, Liu Q, Yu J, Feng Q, Zhao L, Song H, et al. Antibacterial mode of action of 1,8-dihydroxy-anthraquinone from *Porphyra haitanensis* against *Staphylococcus aureus*. *Nat Prod Res.* 19 de mayo de 2015;29(10):976-9.
13. Mugas ML, Núñez SC, Contigiani MS. Búsqueda de Agentes Antivirales a partir de Plantas Bioactivas Argentinas: Evaluación de Antraquinonas Naturales y Semisintéticas. CONICET [Internet]. 28 de marzo de 2018 [citado 27 de febrero de 2021]; Disponible en: <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/83414>
14. Malik E, Müller C. Anthraquinones As Pharmacological Tools and Drugs. *Med Res Rev.* 1 de julio de 2016;36(4):705-48.
15. Tacconelli E, Magrini N. Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics. Ginebra. 27 de febrero de 2017;7.
16. Namjilsuren T, Lindmeier C. La OMS pide actuar contra la amenaza de la farmacorresistencia del VIH [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2020

[citado 4 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/20-07-2017-who-urges-action-against-hiv-drug-resistance-threat>

17. Dilip G, Sham S, Beena A. Periodontitis [Internet]. El Club del Aloe vera. 2010 [citado 5 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://elclubdelaloevera.wordpress.com/tag/periodontitis/>

18. Sánchez C, Sánchez T, Yua M. Interes de las antraquinonas como laxantes.pdf [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/55491/Interes%20de%20las%20antraquinonas%20como%20laxantes.pdf?sequence=1>

19. Barrera F, Métodos alternativos para la extracción y purificación de productos naturales de interés para la industria farmacéutica. Tesis Doctoral. 2015. [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://rdu.unc.edu.ar/bitstream/handle/11086/2555/Tesis%20Fernanda%20Barrera%20Vazquez.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

20. Martinez ME. The calendar of epidemics: Seasonal cycles of infectious diseases. PLOS Pathog [Internet]. 8 de noviembre de 2018 [citado 4 de junio de 2020];14(11). Disponible en: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1007327>

21. OMS | Diarrea [Internet]. WHO. World Health Organization; [citado 1 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/topics/diarrhoea/es/>

22. OMS. Enfermedades diarreicas [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2020 [citado 6 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>

23. OMS. Enfermedades transmitidas por vectores [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/vector-borne-diseases>

24. León R, Pernía B, Sigüencia R, Franco S, Noboa A, Cornejo X, et al. Potencial de plantas acuáticas para la remoción de coliformes totales y *Escherichia coli* en aguas servidas. Enfoque UTE. diciembre de 2018;9(4):131-44.
25. Polanco A, Cortés V, Espinal L. Diagnóstico de un tratamiento solar para remoción de bacterias coliformes en el agua. Zamorano, Honduras [Internet]. noviembre de 2017 [citado 5 de noviembre de 2020]; Disponible en: <https://bdigital.zamorano.edu/handle/11036/6185>
26. Quijada Rojas M. Identificación y cuantificación de coliformes totales y *Escherichia coli* en las zonas de amortiguamiento Las Delicias y Parachique en la Bahía de Sechura - Piura. Univ Peru Cayetano Heredia [Internet]. 2016 [citado 5 de noviembre de 2020]; Disponible en: <http://repositorio.upch.edu.pe/handle/upch/316>
27. Carmona A. Resistencias a los fármacos antirretrovirales. Barcelona. 2002;2do:32.
28. Lázaro E. Cómo mutan los virus y cómo prevén los científicos que puede evolucionar el Covid-19. BBC News Mundo [Internet]. 13 de marzo de 2020 [citado 1 de marzo de 2021]; Disponible en: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-51835136>
29. CDC. Cómo pueden cambiar los virus de la influenza [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2019 [citado 1 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/flu/about/viruses/change.htm>
30. Ali AM, Ismail NH, Mackeen MM, Yazan LS, Mohamed SM, Ho AS, et al. Antiviral, Cytotoxic And Antimicrobial Activities Of Anthraquinones Isolated From The Roots Of *Morinda Elliptica*. *Pharm Biol*. 2000;38(4):298-301.
31. Pérez M, Mota M. Morfología y estructura bacteriana. *Cefa Temas Bacteriol Virol Médica*. 2008;20.

32. Woods SG. Todo lo que necesitas saber sobre: Las enfermedades de transmisión sexual (Everything You Need to Know About STDs) [Internet]. 1.^a ed. New York: The Rosen Publishing Group, Inc; 2003 [citado 25 de septiembre de 2020]. 68 p. Disponible en: https://books.google.com.ec/books?id=F62rbv94v6QC&printsec=frontcover&hl=es&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false
33. Brian W. Generalidades sobre las bacterias - Enfermedades infecciosas - Manual MSD versión para profesionales [Internet]. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/enfermedades-infecciosas/bacterias-y-f%C3%A1rmacos-antibacterianos/generalidades-sobre-las-bacterias#:~:text=Las%20bacterias%20son%20microorganismos%20que,viven%20fuera%20de%20las%20c%C3%A9lulas.>
34. Microciencia. El Peptidoglicano | Bacterias [Internet]. Microciencia. 2020 [citado 29 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.microciencia.site/bacterias/el-peptidoglicano/>
35. Tortora GJ, Funke BR, Case CL. Introducción a la Microbiología [Internet]. 9^o ed. Buenos Aires, Argentina: Ed. Médica Panamericana; 2007 [citado 25 de septiembre de 2020]. 996 p. Disponible en: https://books.google.com.ec/books?id=Nxb3iETuwplC&printsec=frontcover&hl=es&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false
36. Olivas E. Manual de practicas de Microbiología I y II y Parasitología [Internet]. Universidad Autónoma de Ciudad de Juárez, México: UACJ; 2004 [citado 25 de septiembre de 2020]. 112 p. Disponible en: https://books.google.com.ec/books?id=HjvScF2tFJoC&pg=PA29&hl=es&source=gbs_toc_r&cad=3#v=onepage&q&f=false
37. Carroll K, Morse S, Mietzner T, Hobden J, Detrick B, Mitchell T, et al. Microbiología Médica [Internet]. 27^oed. Distrito Federal, México: McGraw-Hill

Education,Lange; 2020 [citado 16 de agosto de 2020]. Disponible en:
<https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1837§ionid=128954408>

38. Bado I, Cordeiro N, García V, Robino L, Seija V, Vignoli R. Principales Grupos de Antibióticos. 2008;23.

39. Pérez Guerrero P, Galán Sánchez F, Gutiérrez Saborido D, Guerrero Lozano I. Infecciones por enterobacterias. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado. 1 de mayo de 2014;11(55):3276-82.

40. Moreno C, González R, Beltrán C. Mecanismos de resistencia antimicrobiana en patógenos respiratorios. Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello. agosto de 2009;69(2):185-92.

41. Valdés S, Ángel M. La resistencia microbiana en el contexto actual y la importancia del conocimiento y aplicación en la política antimicrobiana. Rev Habanera Cienc Médicas. junio de 2017;16(3):402-19.

42. Rojas G, Ulate L. Resistencia Antimicrobiana: Microorganismos más resistentes y antibióticos con menor actividad. Rev Médica Costa Rica Centroamérica. 2016;7.

43. Negroni M, González M. Capítulo 8: Virus,Generalidades. 2017 [Internet] [citado 27 de febrero de 2021] [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2020]. Disponible en:
<https://www.berri.es/pdf/MICROBIOLOGIA%20ESTOMATOLOGICA%E2%80%9A%20Fundamentos%20y%20gu%C3%ADa%20pr%C3%A1ctica/9789500695572>

44. Richardson M. Enciclopedia de la Salud: Qué debemos hacer para disfrutar de una buena salud. [Internet]. 1.ª ed. Barcelona,España: Editorial AMAT; 2005 [citado 25 de septiembre de 2020]. 408 p. Disponible en:
https://books.google.com.ec/books?id=PZFTqbW1ndkC&printsec=frontcover&hl=es&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false

45. Chávez N, Sánchez Y, Elías Y, Montes C. Nuevos virus respiratorios emergentes diagnosticados por exudado nasofaríngeo. *Correo Científico Méd.* junio de 2014;18(2):248-58.
46. Rey C, García M, Flecha I, Breña P. Infecciones respiratorias virales. *Cent Nac Virol Madr.* :16.
47. MSP. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en embarazadas, niños, adolescentes y adultosVIH_acuerdo_ministerial05-07-2019.pdf [Internet]. [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/06/gpc_VIH_acuerdo_ministerial05-07-2019.pdf
48. Bravo JPK, Dangerfield TL, Taylor DW, Johnson KA. Remdesivir is a delayed translocation inhibitor of SARS-CoV-2 replication. *Mol Cell* [Internet]. 28 de enero de 2021 [citado 10 de marzo de 2021]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1097276521000551>
49. Ibarra O. Farmacología de los Antirretrovirales. *Hosp Galdakao.* 2002;29.
50. Rodríguez Carranza R. Aciclovir: Antivirales | *Vademécum Académico de Medicamentos* [Internet]. Sexta Edición. [citado 10 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1552§ionid=90366646>
51. Marshall W. Medicamentos contra la COVID-19 (coronavirus): ¿Hay alguno que sea eficaz? [Internet]. Mayo Clinic. 2019 [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/coronavirus/expert-answers/coronavirus-drugs/faq-20485627>
52. Hortal M. Enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes: información actualizada. *Rev Médica Urug.* abril de 2016;32(1):52-8.

53. OMS. Salmonella (no tifoidea) [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2020 [citado 6 de septiembre de 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/salmonella-\(non-typhoidal\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/salmonella-(non-typhoidal))
54. OMS. Fiebre tifoidea [Internet]. WHO. World Health Organization; 2018 [citado 6 de septiembre de 2020]. Disponible en: <http://www.who.int/features/qa/typhoid-fever/es/>
55. Crim S, Iwamoto M, Huang W, et al. Incidence and Trends of Infection with Pathogens Transmitted Commonly Through Food — Foodborne Diseases Active Surveillance Network, 10 U.S. Sites, 2006–2013 [Internet]. 2014 [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6315a3.htm?s_cid=mm6315a3_w.
56. Hernández-Cortez C, Aguilera G, Castro G. Gastrointestinal diseases, situation in Mexico. *Enfermedades Infecc Microbiol*. 1 de octubre de 2011;31:137-51.
57. Ruiz L, Martínez S, Gomes C, Palma N, Riveros M, Ocampo K, et al. Presencia de Enterobacteriaceae y Escherichia coli multirresistente a antimicrobianos en carne adquirida en mercados tradicionales en Lima. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. julio de 2018;35(3):425-32.
58. Cano T, Sánchez V. SALMONELLA EN LOS ÚLTIMOS DOS AÑOS EN LA ZONA 3, COTOPAXI Y TUNGURAHUA. *Univ Estatal Milagro Ecuad*. octubre de 2015;25.
59. MSP.Ministerio de Salud Pública del Ecuador: Gaceta Epidemiológica Semanal. 06 de julio de 2016 [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2013/02/GACETA-GENERAL-se26.pdf>

60. INEC. Registro Estadístico: Camas y Egresos Hospitalarios.2018 [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Estadisticas_Sociales/Camas_Egresos_Hospitalarios/Cam_Egre_Hos_2018/Presentacion_ECEH_2018.pdf
61. Espol, Politécnica Nacional, Universidad de Cuenca. Estudio detecta coliformes fecales en comidas que se expenden en las calles de Quito, Guayaquil y Cuenca. El Comercio [Internet]. 6 de septiembre de 2020 [citado 6 de septiembre de 2020]; Disponible en: <http://www.elcomercio.com/actualidad/universidades-alimentos-contaminados-quito-guayaquil.html>
62. Medlineplus. Infecciones virales [Internet]. Medlineplus: Información de salud para usted. National Library of Medicine; 2020 [citado 6 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/viralinfections.html>
63. García J, Ramos C. La influenza, un problema vigente de salud pública. Salud Pública México. junio de 2006;48:244-67.
64. OMS. Gripe (estacional) [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2018 [citado 7 de octubre de 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
65. OMS. Cada año, hasta 650.000 personas mueren por enfermedades respiratorias relacionadas con la gripe estacional [Internet]. Gripe estacional. 2017 [citado 5 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/14-12-2017-up-to-650-000-people-die-of-respiratory-diseases-linked-to-seasonal-flu-each-year>
66. CDC. CDC Works 24/7 [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2021 [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/spanish/index.html>

67. Actualización Epidemiológica: Enfermedad por coronavirus (COVID-19) - 9 de febrero de 2021 - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. COVID-19. 2021 [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-enfermedad-por-coronavirus-covid-19-9-febrero-2021>
68. Ríos A. Coronavirus en Latinoamérica: países con más casos [Internet]. Statista. 2021 [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/1105121/numero-casos-covid-19-america-latina-caribe-pais/>
69. CDC. El COVID-19 y su salud [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/transmission/variant.html>
70. INEC. Boletín Técnico: Registro Estadístico de Defunciones Generales. abril 2020 [Internet]. [citado 7 de octubre de 2020]. Disponible en: https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Nacimientos_Defunciones/2020/Boletin_%20tecnico_%20EDG%202019%20prov.pdf
71. El Comercio. La influenza y la neumonía ocupan el cuarto lugar de causa de muerte en Ecuador. El Comercio [Internet]. 6 de septiembre de 2020 [citado 6 de septiembre de 2020]; Disponible en: <http://www.elcomercio.com/actualidad/influenza-neumonia-muerte-ecuador-coronavirus.html>
72. El Universo. Neumonía mata a 3577 personas promedio al año en Ecuador. El Universo [Internet]. 6 de septiembre de 2020 [citado 6 de septiembre de 2020]; Disponible en: <https://www.eluniverso.com/noticias/2020/04/05/nota/7804680/coronavirus-neumonia-mata-3570-personas-promedio-ano-ecuador>

73. OMS. VIH/sida [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2020 [citado 7 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
74. OMS. VIH/SIDA: Farmacorresistencia [Internet]. WHO. World Health Organization; 2017 [citado 7 de octubre de 2020]. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/es/>
75. Fouillaud M, Caro Y, Venkatachalam M, Grondin I, Dufossé L. Anthraquinones [Internet]. 1era ed. Université de la Reunion, Francia: CRC Press; 2018 [citado 27 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://hal.univ-reunion.fr/hal-01657104>
76. Bustamante JE, Carrascal LM. Estandarización de la Técnica Espectrofotométrica (UV-VIS) para la Cuantificación de Antraquinonas presentes en productos a base de Aloe Vera. Univ Tecnológica Pereira [Internet]. 2010 [citado 27 de febrero de 2021]; Disponible en: <http://repositorio.utp.edu.co/dspace/handle/11059/1800>
77. Kumar V, Pandey A. New and Future Developments in Microbial Biotechnology and Bioengineering [Internet]. Elsevier; 2019 [citado 27 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/C20140003061>
78. Gibaja S. Pigmentos Naturales. Quinónicos [Internet]. Oswaldo Salaverry. Universidad Nacional Mayo de San Marcos: UNMSM; 1998 [citado 2 de diciembre de 2019]. 296 p. Disponible en: [https://books.google.com.ec/books?id=dYmFO6lpsmsC&printsec=frontcover&dq=Libro+de+Qu%C3%ADmica+\(pigmentos\),+Antraquinonas&hl=es-419&sa=X&ved=2ahUKEwigtg9uG4e_uAhUP2VkKHW_rD4AQ6wEwAXoECAYQAQ#v=onepage&q&f=false](https://books.google.com.ec/books?id=dYmFO6lpsmsC&printsec=frontcover&dq=Libro+de+Qu%C3%ADmica+(pigmentos),+Antraquinonas&hl=es-419&sa=X&ved=2ahUKEwigtg9uG4e_uAhUP2VkKHW_rD4AQ6wEwAXoECAYQAQ#v=onepage&q&f=false)
79. Huang Q, Lu G, Shen H-M, Chung MCM, Ong CN. Anti-cancer properties of Anthraquinones from Rhubarb. Med Res Rev. septiembre de 2007;27(5):609-30.

80. Chien S-C, Wu Y-C, Chen Z-W, Yang W-C. Naturally Occurring Anthraquinones: Chemistry and Therapeutic Potential in Autoimmune Diabetes [Internet]. Vol. 2015, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. Hindawi; 2015 [citado 27 de febrero de 2021]. p. e357357. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2015/357357/>
81. Rahman A. Studies in Natural Products Chemistry [Internet]. Vol. 58. University of Karachi, Pakistan: Elsevier; 2018 [citado 20 de febrero de 2021]. 470 p. Disponible en: https://books.google.com.ec/books?id=e29mDwAAQBAJ&pg=PA335&lpg=PA335&dq=N.+Khan,+R.+Karodi,+A.+Siddiqui,+S.+Thube,+R.+Rub,+2011&source=bl&ots=Kpc7UTZPPj&sig=ACfU3U3NFckkPHNhFi_GURBFRInn-wkG3w&hl=es-419&sa=X&ved=2ahUKEwi9yL_-pNHtAhWqxVkkHZsWAIMQ6AEwBXoECBQQAg#v=onepage&q=N.%20Khan%2C%20R.%20Karodi%2C%20A.%20Siddiqui%2C%20S.%20Thube%2C%20R.%20Rub%2C%202011&f=false
82. Villa R, López M. Fitoterapia: Gel de Aloe Vera. Quito Ecuador, 2001 [Internet] [citado 27 de febrero de 2021] [Internet]. [citado 27 de febrero de 2021]. Disponible en: https://www.fitoterapia.net/php/descargar_documento.php?id=4784&doc_r=sn&num_volumen=4&secc_volumen=5951
83. Yadav AN, Kour D, Rana KL, Yadav N, Singh B, Chauhan VS, et al. Chapter 20 - Metabolic Engineering to Synthetic Biology of Secondary Metabolites Production. En: Gupta VK, Pandey A, editores. New and Future Developments in Microbial Biotechnology and Bioengineering [Internet]. Amsterdam: Elsevier; 2019 [citado 27 de febrero de 2021]. p. 279-320. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444635044000207>
84. Wuthi-udomlert M, Kupittayanant P, Gritsanapan W. In vitro evaluation of antifungal activity of anthraquinone derivatives of Senna alata. J Health Res. 1 de enero de 2010;24:117-22.

85. Nziko VPN, Fosso Yatchang M, Chang C-W. Quantitative structure activity relationship analysis of antibacterial cationic anthraquinone analogs using Hansch and Fujita models. *Med Chem Res.* 25 de junio de 2014;23:5058-62.
86. Simpson D, Amos S. Anthraquinones - an overview | ScienceDirect Topics. Elsevier [Internet]. 2017 [citado 27 de febrero de 2021]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/anthraquinones>
87. Winter RW, Cornell KA, Johnson LL, Ignatushchenko M, Hinrichs DJ, Riscoe MK. Potentiation of the antimalarial agent rufigallol. *Antimicrob Agents Chemother.* junio de 1996;40(6):1408-11.
88. Cruz G. Derivados quinónicos. 2016;12.
89. Sánchez Aristizábal V, Santa Castaño JF. Estudio de antraquinonas presentes en extractos de mucílago y hojas de aloe vera en plantas cultivadas en la región cafetera. 2009 [citado 28 de febrero de 2021]; Disponible en: <http://repositorio.utp.edu.co/dspace/handle/11059/1818>
90. Osorio E. Farmacognosia. Universidad de Antioquía [Internet]. mayo de 2014 [citado 28 de febrero de 2021]; Disponible en: <https://aprenderly.com/doc/3210620/farmacognosia--prof.-edison-j.-osorio-d>.
91. PubChem. PubChem [Internet]. PubChem. 2019 [citado 28 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
92. Fresno A. Farmacognosia General [Internet]. Vol. 11. España: Síntesis Editorial; 1999 [citado 22 de septiembre de 2020]. 336 p. Disponible en: <https://books.google.com.ec/books?id=yPoeAQAACAAJ&dq=Farmacognosia+General+Fresno&hl=es-419&sa=X&ved=2ahUKEwjE8qvBuvHuAhVeTDABHbupAcQQ6AEwAHoECAAAQA>
g

93. PubChem. Munjistin [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/160476>
94. TA&A. Munjeet [Internet]. Tesouro de Arte & Arquitectura. [citado 28 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.aatespanol.cl/terminos/300311206>
95. PubChem. Rubiadin [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/124062>
96. Antraquinonas a partir del cultivo in vitro de raíces de Morinda royoc.p.68-128.pdf [Internet]. [citado 3 de octubre de 2020]. Disponible en: <http://repositorio.geotech.cu/jspui/bitstream/1234/3029/5/Antraquinonas%20a%20partir%20del%20cultivo%20in%20vitro%20de%20ra%C3%ADces%20de%20Morinda%20royoc.p.68-128.pdf>
97. PubChem. Xanthopurpurin [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/196978>
98. PubChem. Questin [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/160717>
99. PubChem. Purpurin [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6683>
100. PubChem. Boletol [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/12300192>
101. PubChem. Nataloe-emodin [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/12313148>
102. PubChem. Pseudopurpurin [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/442765>

103. PubChem. Erythroglauicin [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10152>
104. PubChem. Islandicin [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10151>
105. Helminthosporin | C₁₅H₁₀O₅ - PubChem [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/97560#section=Names-and-Identifiers>
106. PubChem. Endocrocin [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/160483>
107. PubChem. Carminic acid [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10255083>
108. Gibaja S. Antraquinonas. Pigmentos Naturales. Quinónicos. pdf [Internet]. [citado 10 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://sisbib.unmsm.edu.pe/BibVirtualData/Libros/Quimica/pigmentos/archivos%20PDF/antraquinonas.pdf>
109. PubChem. Chrysophanol [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10208>
110. PubChem. Aloe-emodin [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10207>
111. PubChem. Rhein [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10168>
112. PubChem. Physcion [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10639>

113. PubChem. Fallacinol [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3083633>
114. PubChem. Emodin [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3220>
115. PubChem. Rheoemodin [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3016789>
116. PubChem. Fragilin [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/15559331>
117. PubChem. 7-Chloroemodin [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/442729>
118. Manojlovic N, Novakovic M, Stevovic V, Solujic S. Antimicrobial Metabolites from Three Serbian Caloplaca. *Pharm Biol.* 1 de enero de 2005;43(8):718-22.
119. PubChem. Fallacinal [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/15559229>
120. PubChem. Parietinic acid [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11507907>
121. PubChem. Nordamnacanthal [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/160712>
122. Nollet L, Gutierrez J. Phenolic Compounds in Food: Characterization and Analysis [Internet]. University College Ghent: CRC Press-Taylor&Francis Group; 2018. 561 p. Disponible en: https://books.google.com.ec/books?id=yS9KDwAAQBAJ&pg=PT216&lpg=PT216&dq=nordamnacantal+coloracion&source=bl&ots=wFUpTnD1C9&sig=ACfU3U36ovR_3EK69KvAw9mhD9Qjsgk5_w&hl=es-

419&sa=X&ved=2ahUKEwiJruvoyOLrAhWJwFkKHerABFEQ6AEwBXoECAoQAQ
#v=onepage&q=nordamnacantal%20coloracion&f=false

123. PubChem. Morindone [Internet]. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020].
Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/442756>

124. PubChem. Damnacanthal [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de
septiembre de 2020]. Disponible en:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2948>

125. PubChem. Damnacanthol [Internet]. PubChem. 2019 [citado 1 de marzo de
2021]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/160474>

126. González J, Barroso R, Cardona J, et al. Químicas de las Rubiaceas .pdf
[Internet] 1976 [citado 27 de febrero de 2021] [Internet]. [citado 2 de marzo de 2021].
Disponible en: <https://digital.csic.es/bitstream/10261/23932/1/ANQ-1977-73-538.pdf>

127. PubChem. Soranjidiol [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de
2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/124063>

128. Chen R, Liu J, Chen Z, Cai W, Li X, Lu C. Anthraquinones Extract from
Morinda angustifolia Roxb. Root Alleviates Hepatic Injury Induced by Carbon
Tetrachloride through Inhibition of Hepatic Oxidative Stress. Evid-Based
Complement Altern Med ECAM [Internet]. 30 de marzo de 2020 [citado 17 de
septiembre de 2020];2020. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7149410/>

129. PubChem. Lucidin [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de
2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10163>

130. PubChem. Lucidin ethyl ether [Internet]. PubChem. 2019 [citado 2 de marzo
de 2021]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/28578>

131. PubChem. Lucidinprimeveroside [Internet]. PubChem. 2019 [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/160180>
132. El-Emary NA, Backheet EY. Three hydroxymethylantraquinone glycosides from rubia tinctorum. *Phytochemistry*. septiembre de 1998;49(1):277-9.
133. PubChem N. 2-(Butoxymethyl)-1,3-dihydroxyanthracene-9,10-dione [Internet]. PubChem. 2019 [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/71349161>
134. PubChem. 2-(Butoxymethyl)-1,3-dihydroxyanthracene-9,10-dione [Internet]. PubChem. 2019 [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/71349161>
135. PubChem. 1,8-Dihydroxy-3,7-dimethoxy-2-methyl-anthracene-9,10-dione [Internet]. PubChem. 2019 [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/71594511>
136. PubChem. Rubiadin 1-methyl ether [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/96191>
137. PubChem. Aloe emodin anthrone [Internet]. PubChem. 2019 [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/122840>
138. PubChem. Chrysophanol-9-anthrone [Internet]. PubChem. 2019 [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/68111>
139. PubChem. Anthrone, 1,8-dihydroxy-3-methoxy-6-methyl- [Internet]. PubChem. 2019 [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/19132>

140. PubChem. Rheinanthrone [Internet]. PubChem. 2019 [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/119396>
141. PubChem. Emodin anthrone [Internet]. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/122635>
142. Orozco DRP. PRODUCTOS NATURALES CON EFECTOS ANTICORROSIVOS Y GENERADORES DE COPOLÍMEROS. 2015;113.
143. PubChem. Rubiadinprimeveroside [Internet]. PubChem. 2019 [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/213463>
144. SpectraBase J. RUBIADIN-3-O-BETA-PRIMEVEROSIDE - SpectraBase [Internet]. SpectraBase. [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://spectrabase.com/compound/667Z5HQjJT>
145. PubChem. Physcion 8-gentiobioside [Internet]. PubChem. 2019 [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/442762>
146. PubChem. Physcion 8-glucoside [Internet]. PubChem. 2019 [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5319323>
147. Wiley J. PHYSCION-MONO-GLUCOSIDE - SpectraBase [Internet]. SpectraBase. [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://spectrabase.com/compound/6oAlkZEHWC6>
148. PubChem. Emodin-8-glucoside [Internet]. PubChem. 2019 [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/99649>
149. Hernández M del R, Solís JA, Méndez LM. Antraquinonas de Picramnia polyantha. Rev Cuba Quím. diciembre de 2016;28(3):805-17.

150. PubChem. Frangulin A [Internet]. PubChem. 2019 [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/196979>
151. PubChem. Frangulin B [Internet]. PubChem. 2019 [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/442744>
152. PubChem. Glucofrangulin A [Internet]. PubChem. 2019 [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/20054929>
153. PubChem. Glucofrangulin B [Internet]. PubChem. 2019 [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/46173833>
154. PubChem. Aloe Emodin 8-Glucoside [Internet]. PubChem. 2019 [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/126456371>
155. PubChem. Rhein-8-glucoside [Internet]. PubChem. [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5320961>
156. PubChem. Aloin [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/14989>
157. PubChem. Chrysaloin [Internet]. PubChem. 2019 [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/15582573>
158. Sol Perú Nutrition. Catálogo Sol Perú Nutrition [Internet]. Issuu. 2018 [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: https://issuu.com/exportadoresperu/docs/catalogo_productos_modificado/35
159. Aloin A | C₂₁H₂₂O₉ - PubChem [Internet]. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9866696#section=Computed-Descriptors>

160. Carretero ME. Aloe: acíbar y gel de áloe. 2007;5.
161. PubChem. Aloin B [Internet]. PubChem. 2019 [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/14989>
162. Pitarch JM, Adell JM. Anthraquinone extraction procedure from aloe to repel insects [Internet]. ES2639501A1, 2017 [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://patents.google.com/patent/ES2639501A1/es>
163. PubChem. (10R)-1,5,8-Trihydroxy-3-(hydroxymethyl)-10-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]-10H-anthracen-9-one [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11972367>
164. Marcano D, Hasegawa M. Fitoquímica Orgánica [Internet]. Universidad Central de Venezuela, Caracas: CDCH UCV; 2002. 604 p. Disponible en: https://books.google.com.ec/books?id=hPkjgPwXD-QC&printsec=frontcover&dq=fitoquimica+organica&hl=it&sa=X&ved=2ahUKEwj6hvmF8O_uAhXSq1kKHdRfDyoQ6AEwAHoECAQQAg#v=onepage&q=fitoquimica%20organica&f=false
165. PubChem. Aloinoside A [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/46173997>
166. PubChem. Aloinoside B [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/46173998>
167. PubChem. Cascaroside A [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/442727>
168. Plantas Naturales.Compuestos.81.pdf [Internet]. [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://opinionpublica.anmat.gob.ar/proyectos/81.pdf>

169. PubChem. Cascaroside B [Internet]. PubChem. 2019 [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/14605093>
170. PubChem. Cascaroside C [Internet]. PubChem. 2019 [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/46173832>
171. PubChem. Cascaroside D [Internet]. PubChem. 2019 [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/46173831>
172. PubChem. Physcion-10,10'-bianthrone [Internet]. PubChem. 2019 [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/179377>
173. PubChem. Sennoside A [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/73111>
174. Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. CIMA.pdf. Madrid. [Internet] [citado 27 de febrero de 2021] [Internet]. [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/55905/P_55905.pdf
175. PubChem. Sennoside B [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/91440>
176. PubChem. Sennoside C [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/46173829>
177. PubChem. Sennoside D [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/46173830>
178. PubChem. Rheidin A [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5320957>
179. PubChem. Rheidin B [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5320958>

180. PubChem. Rheidin C [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5320959>
181. PubChem. Palmidin A [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5320384>
182. PubChem. Palmidin B [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5320385>
183. PubChem. Palmidin C [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5320386>
184. PubChem. Danthron [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2950>
185. PubChem. 1,8-Dihydroxy-4,5-dinitroanthraquinone [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3378440>
186. PubChem. 1,8-Diamino-4,5-dihydroxyanthraquinone [Internet]. PubChem. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/31419>
187. Devia BO, Yopez OJ, Rey MA, Diego SC. First report of anthraquinones in leaves from picramniagrakilistul/ Primer reporte de antraquinonas en hojas de Picramniagrakilistul. Rev Cuba Quiacutemica. 1 de septiembre de 2019;31(3):NA-NA.
188. Vera R, et al. Componentes fitoquímicos de las especies botánicas de rumex, plantas de uso medicinal. Univ Las Palmas Gran Canar. 2011;11.
189. Noinart J, Buttachon S, Dethoup T, Gales L, Pereira JA, Urbatzka R, et al. A New Ergosterol Analog, a New Bis-Anthraquinone and Anti-Obesity Activity of Anthraquinones from the Marine Sponge-Associated Fungus Talaromyces stipitatus KUFA 0207. Mar Drugs [Internet]. 16 de mayo de 2017 [citado 2 de marzo de

2021];15(5). Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5450545/>

190. Borroto J, Trujillo R, Tandrón J. Biología de las Plantas [Internet]. 2006 [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en:

<https://revista.ibp.co.cu/index.php/BV/rt/prinFRIENDLY/478/867>

191. Kibris doktor. Drogas 2021. Teñido más loco. descripción aplicación [Internet].

Kibris doktor. 2021 [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en:

<https://spa.kibrisdoktor.com/3940447-madder-dyeing-description-application>

192. Diaz C, León F, Martínez F, Daza M. OXIDACIÓN DE ANTRACENO CON OXÍGENO SINGULETE GENERADO QUÍMICAMENTE POR EL SISTEMA MOLIBDATO DE SODIO/PERÓXIDO DE HIDRÓGENO. Rev Colomb Quím. 1 de enero de 2008;37(1):45-53.

193. Soto J. Desarrollo de una vía de síntesis de Antracilononas basadas en Reacciones de Michael y Diels-Alder Regioselectivas. 1992 .pdf [Internet] [citado 27 de febrero de 2021] [Internet]. [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en:

<https://eprints.ucm.es/id/eprint/2061/1/T18118.pdf>

194. Heravi M, Zadsirjan V, Saedi P, Momeni T. Applications of Friedel–Crafts reactions in total synthesis of natural products. 2018;

195. Martínez J. Reacciones de acilación del benceno con diferentes catalizadores empleando microondas como medio de energía.pdf, 2012 [Internet]. [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en:

<https://tesis.ipn.mx/bitstream/handle/123456789/25358/Reacciones%20de%20acilacion%20del%20benceno%20con%20diferentes%20catalizadores%20empleando%20microondas%20como%20medio%20de%20energ%C3%ADa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

196. Rius C. REACCION DE ACILACION DE FRIEDEL Y CRAFTS. :77.

197. Organic Chemistry. Diels-Alder Reaction [Internet]. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.organic-chemistry.org/namedreactions/diels-alder-reaction.shtm>
198. Garcia K, Lübben P, Peña-Rodríguez L, Alvarez N. Chrysophanol, an Antimicrobial Anthraquinone from the Root Extract of *Colubrina greggii*. *Rev Soc Quím México*. 1 de junio de 2006;50.
199. S, Kumar E, Yadav M, Yadav A, Yadav JP. Comparative Analysis of Antimicrobial Activity of Methanolic Extracts of Aloe Vera and Quantification of Aloe-Emodin Collected From Different Climatic Zones of India. *Arch Clin Microbiol* [Internet]. 20 de junio de 2015 [citado 7 de octubre de 2020];6(2). Disponible en: <https://www.acmicrob.com/abstract/comparative-analysis-of-antimicrobial-activity-of-methanolic-extracts-of-aloe-vera-and-quantification-of-aloeemodin-collected-from--6496.html>
200. Mohanlall V, Odhav B. Antibacterial, anti-inflammatory and antioxidant activities of anthraquinones from *Ceratotheca triloba* (Bernh) Hook F. *J Med Plant Res*. 4 de abril de 2013;
201. Kumar A, Pandey H, Acharya A, Singh M, Bhatia D, Mukerjee A. Investigation of Comparative Antimicrobial Activity Of Aloe Vera Gel And Juice. *Pharmacologyonline*. 1 de enero de 2008;1:239-43.
202. Hamed M, Refahy L, Abelaziz M. Evaluation of Antimicrobial Activity of Some Compounds Isolated from *Rhamnus cathartica* L. *Orient J Chem*. 20 de junio de 2015;31:1133-40.
203. Cock I. Antimicrobial Activity of Aloe *barbadensis* Miller Leaf Gel Components. *Internet J Microbiol*. 1 de enero de 2007;4.
204. Borroto J, Salazar R, Pérez A, Quiros Y, Hernandez M, Waksman N, et al. Antimicrobial Activity of the Dichloromethane Extract from *in vitro* Cultured Roots of

Morinda royoc and Its Main Constituents. *Nat Prod Commun.* mayo de 2010;5(5):1934578X1000500.

205. Cellini L, Bartolomeo SD, Campli ED, Genovese S, Locatelli M, Giulio MD. In vitro activity of Aloe vera inner gel against *Helicobacter pylori* strains. *Lett Appl Microbiol.* 2014;59(1):43-8.

206. Lu C, Wang H, Lv W, Xu P, Zhu J, Xie J, et al. Antibacterial properties of anthraquinones extracted from rhubarb against *Aeromonas hydrophila*. *Fish Sci.* 1 de mayo de 2011;77:375-84.

207. Ramírez A, Isaza G, Pérez JE. Vegetal Species Studied by their Antimicrobial, Immunomodulatory and Hypoglycemic Properties in Caldas-Colombia, South America. *Biosalud.* junio de 2013;12(1):59-82.

208. Basile A, Rigano D, Loppi S, Di Santi A, Nebbioso A, Sorbo S, et al. Antiproliferative, Antibacterial and Antifungal Activity of the Lichen *Xanthoria parietina* and Its Secondary Metabolite Parietin. *Int J Mol Sci.* abril de 2015;16(4):7861-75.

209. Hu X, Ma Y, Liu Z, Zhao M, Dong S, Yang H, et al. Microcalorimetric evaluation of the effects of three anthraquinone derivatives from Chinese Rhubarb and the synergistic effect of the mixture on *Staphylococcus aureus*. *J Therm Anal Calorim.* 1 de julio de 2020;141(2):739-49.

210. Wang Q, Su Y, Sheng J, Gu L-M, Zhao Y, Chen X-X, et al. Anti-influenza A virus activity of rehin through regulating oxidative stress, TLR4, Akt, MAPK, and NF- κ B signal pathways. *PLOS ONE.* 31 de enero de 2018;13(1):e0191793.

211. Ho T-Y, Wu S-L, Chen J-C, Li C-C, Hsiang C-Y. Emodin blocks the SARS coronavirus spike protein and angiotensin-converting enzyme 2 interaction. *Antiviral Res.* mayo de 2007;74(2):92-101.

212. Aloe vera para la prevención del cáncer - Biotech Spain [Internet]. 2020 [citado 17 de septiembre de 2020]. Disponible en: <http://biotech-spain.com/es/articulos/aloe-vera-para-la-prevenci-n-del-c-ncer/>
213. Martínez LRR. Obtención y caracterización preliminar. Cuba. 2002;7.
214. Huang C-T, Hung C-Y, Hseih Y-C, Chang C-S, Velu AB, He Y-C, et al. Effect of aloin on viral neuraminidase and hemagglutinin-specific T cell immunity in acute influenza. *Phytomedicine*. 1 de noviembre de 2019;64:152904.
215. Semple SJ, Pyke SM, Reynolds GD, Flower RL. In vitro antiviral activity of the anthraquinone chrysophanic acid against poliovirus. *Antiviral Res.* marzo de 2001;49(3):169-78.
216. Chang S-J, Huang S-H, Lin Y-J, Tsou Y-Y, Lin C-W. Antiviral activity of *Rheum palmatum* methanol extract and chrysophanol against Japanese encephalitis virus. *Arch Pharm Res.* 2014;37(9):1117-23.
217. Bunluepuech K, Tewtrakul S, Wattanapiromsakul C. Anti-HIV-1 protease activity of compounds from *Cassia garrettiana*. 1 de octubre de 2016;13:827-35.
218. Shaghayegh G, Alabsi AM, Ali-Saeed R, Ali AM, Vincent-Chong VK, Ismail NH, et al. Effects of *Damnacanthal* and *Nordamnacanthal* on Proliferation, Apoptosis, and Migration of Oral Squamous Cell Carcinoma Cells. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 2017;18(12):3333-41.
219. Borges-Argáez R, Chan-Balan R, Cetina-Montejo L, Ayora-Talavera G, Sansores-Peraza P, Gómez-Carballo J, et al. In vitro evaluation of anthraquinones from *Aloe vera* (*Aloe barbadensis* Miller) roots and several derivatives against strains of influenza virus. *Ind Crops Prod.* junio de 2019;132:468-75.
220. Li S-W, Yang T-C, Lai C-C, Huang S-H, Liao J-M, Wan L, et al. Antiviral activity of aloe-emodin against influenza A virus via galectin-3 up-regulation. *Eur J Pharmacol.* 5 de septiembre de 2014;738:125-32.

221. Saavedra FE, López BC, Yrei VJ, Gallardo GC, Gordillo GC, Gordillo GC. Actividad antibacteriana y fungicida de las antraquinonas de Aloe vera L. combinadas con cationes Cobre, Hierro, Plata y Bismuto. *Cienc E Investig.* 2012;15(1):30-5.
222. Chou Y-T, Hsu F-F, Hu D-Y, Chen Y-C, Hsu Y-H, Hsu JT-A, et al. Identification of danthron as an isoform-specific inhibitor of HEME OXYGENASE-1/cytochrome P450 reductase interaction with anti-tumor activity. *J Biomed Sci.* 23 de enero de 2018;25(1):6.
223. Liu M, Peng W, Qin R, Yan Z, Cen Y, Zheng X, et al. The direct anti-MRSA effect of emodin via damaging cell membrane. *Appl Microbiol Biotechnol.* septiembre de 2015;99(18):7699-709.
224. Yadav A, Bhardwaj R, Sharma RA. Phytochemical Screening and Antimicrobial Activity of Anthraquinones Isolated from Different Parts of *Cassia nodosa* [Internet]. *Science Alert.* 2013 [citado 5 de abril de 2021]. Disponible en: <https://scialert.net/abstract/?doi=rjmp.2013.150.157>
225. Xiang W, Song Q-S, Zhang H-J, Guo S-P. Antimicrobial anthraquinones from *Morinda angustifolia*. *Fitoterapia.* diciembre de 2008;79(7-8):501-4.
226. Abu Darwish M, Ateyyat M. The Pharmacological and Pesticidal Actions of Naturally Occurring 1, 8-dihydroxyanthraquinones Derivatives. *World J Agric Sci.* 1 de enero de 2008;4:495-505.
227. Srinivas G, Babykutty S, Sathiadevan PP, Srinivas P. Molecular mechanism of emodin action: Transition from laxative ingredient to an antitumor agent. *Med Res Rev.* 2007;27(5):591-608.
228. Comini LR, Núñez Montoya SC, Páez PL, Argüello GA, Albesa I, Cabrera JL. Antibacterial activity of anthraquinone derivatives from *Heterophyllaea pustulata* (Rubiaceae). *J Photochem Photobiol B.* 7 de febrero de 2011;102(2):108-14.

229. Montoya SN, Comini L, Cabrera J. Antimicrobial activity of natural photosensitizing anthraquinones. undefined [Internet]. 2011 [citado 5 de abril de 2021]; Disponible en: [/paper/Antimicrobial-activity-of-natural-photosensitizing-Montoya-Comini/f9e457c1775f926af195adae8002e6c2a6c3e831](#)
230. Lee J-H, Kim Y-G, Yong Ryu S, Lee J. Calcium-chelating alizarin and other anthraquinones inhibit biofilm formation and the hemolytic activity of *Staphylococcus aureus*. *Sci Rep* [Internet]. 14 de enero de 2016 [citado 5 de abril de 2021];6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4725881/>
231. Kemegne GA, Mkounga P, Essia Ngang JJ, Sado Kamdem SL, Nkengfack AE. Antimicrobial structure activity relationship of five anthraquinones of emodine type isolated from *Vismia laurentii*. *BMC Microbiol*. 22 de febrero de 2017;17(1):41.
232. Azelmat J, Larente JF, Grenier D. The anthraquinone rhein exhibits synergistic antibacterial activity in association with metronidazole or natural compounds and attenuates virulence gene expression in *Porphyromonas gingivalis*. *Arch Oral Biol*. febrero de 2015;60(2):342-6.
233. Huaccho-Rojas J, Balladares A, Yanac-Tellería W, Rodríguez CL, Villar-López M. Revisión del efecto antiviral e inmunomodulador de plantas Medicinales a propósito de la pandemia COVID-19. 31 de diciembre de 2020 [citado 5 de abril de 2021]; Disponible en: <https://zenodo.org/record/4407706>
234. Andersen DO, Weber ND, Wood SG, Hughes BG, Murray BK, North JA. In vitro virucidal activity of selected anthraquinones and anthraquinone derivatives. *Antiviral Res*. septiembre de 1991;16(2):185-96.
235. Schinazi RF, Chu CK, Babu JR, Oswald BJ, Saalman V, Cannon DL, et al. Anthraquinones as a new class of antiviral agents against human immunodeficiency virus. *Antiviral Res*. mayo de 1990;13(5):265-72.
236. Omosa LK, Midiwo JO, Mbaveng AT, Tankeo SB, Seukey JA, Voukeng IK, et al. Antibacterial activities and structure–activity relationships of a panel of 48

compounds from Kenyan plants against multidrug resistant phenotypes. SpringerPlus. 27 de junio de 2016;5(1):901.

237. Lazarova I, Simeonova R, Vitcheva V, Kondeva-Burdina M, Gevrenova R, Zheleva-Dimitrova D, et al. Hepatoprotective and antioxidant potential of *Asphodeline lutea* (L.) Rchb. roots extract in experimental models in vitro/in vivo. Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother. octubre de 2016;83:70-8.

238. Chang K-C, Li L, Sanborn TM, Shieh B, Lenhart P, Ammar D, et al. Characterization of Emodin as a Therapeutic Agent for Diabetic Cataract. J Nat Prod. 27 de mayo de 2016;79(5):1439-44.

239. Yu D-Q, Gao Y, Liu X-H. [Effects of Rhein on the hypertrophy of renal proximal tubular epithelial cells induced by high glucose and angiotensin II in rats]. Zhong Yao Cai Zhongyao Cai J Chin Med Mater. abril de 2010;33(4):570-4.

240. He D, Lee L, Yang J, Wang X. Preventive effects and mechanisms of rhein on renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. Biol Pharm Bull. 2011;34(8):1219-26.

241. Kwan S. Fluorescence-based Neuraminidase Inhibition Assay to Assess the Susceptibility of Influenza Viruses to The Neuraminidase Inhibitor Class of Antivirals [Internet]. 2012 [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.jove.com/v/55570/la-neuraminidasa-ensayo-de-inhibicin-basado-en-la-fluorescencia-para?language=Spanish>

242. PubChem. Chrysopan. Hazardous Substances Data Bank (HSDB): 8483 [Internet]. PubChem. 2019 [citado 7 de octubre de 2020]. Disponible en: [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/8483#section=Non-Human-Toxicity-Excerpts-\(Complete\)](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/8483#section=Non-Human-Toxicity-Excerpts-(Complete))

243. Dong X, Zeng Y, Liu Y, You L, Yin X, Fu J, et al. Aloe-emodin: A review of its pharmacology, toxicity, and pharmacokinetics. Phytother Res. 2020;34(2):270-81.

244. Aloe Emodin - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/aloe-emodin>

ANEXOS

ANEXOS REQUERIDOS

Anexo 1. Autorización para repositorio digital

PERMISO DEL AUTOR DE TESIS PARA SUBIR AL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Nosotras, **ANA KARINA TENESACA OLIVO** y **PATRICIA ELIZABETH TITO MORENO** portadoras de las cédulas de ciudadanía N° **0107330029** y **0302116108**, en calidad de autoras y titulares de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación “**Potenciales aplicaciones terapéuticas de antraquinonas naturales y sintéticas**” 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, Así mismo; autorizamos a la Universidad 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, 09 de abril de 2021

F:
C.I. **0107330029**

F:.....
C.I. **0302116108**

Anexo 2. Documento antiplagio

Cuenca, 16 de marzo de 2021

Abogada

Stephanie Alexandra Amaya Pardo.

SECRETARIA AUXILIAR DE LA CARRERA DE BIOFARMACIA

Su despacho.

De mi consideración.

Luego de expresarle un cordial y atento saludo, por medio del presente informo que, llevado a cabo el proceso de titulación, los estudiantes que llevan a cabo el trabajo de tesis entregaron sus trabajos a la Unidad de Titulación - Carrera de Biofarmacia, la misma que se encargó de verificar el contenido de originalidad mediante la herramienta antiplagio Turnitin, entregando los resultados acordes a las exigencias de la Universidad.

Así, **TENESACA OLIVO ANA KARINA y TITO MORENO PATRICIA ELIZABETH**, con su trabajo titulado, **POTENCIALES APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE ANTRAQUINONAS NATURALES Y SINTÉTICAS**, obteniendo en el informe de originalidad un 10% lo cual les permite continuar con los trámites correspondientes a su titulación.

Por la favorable acogida que se digne dar al presente anticipo mis agradecimientos.

Atentamente,

Q.F. Karla Pacheco C. MSc.
**RESPONSABLE DE LA UNIDAD DE TITULACIÓN
CARRERA DE BIOFARMACIA / BIOQUÍMICA Y FARMACIA**
