



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD CARDIOTÓXICA DE
LOS FITOQUÍMICOS PRESENTES EN LA PLANTA
Kalanchoe Pinnata, EMPLEANDO MODELOS QSAR.**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO**

AUTORES: ALEXANDER RODRIGO MATAMOROS SALINAS

MELANY DAYANA PÁEZ VÁSQUEZ

DIRECTOR: DR. JUAN MARCELO CARPIO ARÉVALO, PhD

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD CARDIOTÓXICA DE LOS
FITOQUÍMICOS PRESENTES EN LA PLANTA *Kalanchoe Pinnata*,
EMPLEANDO MODELOS QSAR.**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO**

AUTOR: ALEXANDER RODRIGO MATAMOROS SALINAS

MELANY DAYANA PÁEZ VÁSQUEZ

DIRECTOR: DR. JUAN MARCELO CARPIO ARÉVALO, PhD

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Alexander Rodrigo Matamoros Salinas portador de la cédula de ciudadanía N° 0706151321 y Melany Dayana Páez Vásquez portadora de la cédula de ciudadanía N° 0105782056. Declaramos ser los autores de la obra: "EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD CARDIOTÓXICA DE LOS FITOQUÍMICOS PRESENTES EN LA PLANTA *Kalanchoe Pinnata*, EMPLEANDO MODELOS QSAR.", sobre la cual nos hacemos responsables sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaramos finalmente que nuestra obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 03 de Abril de 2024

F: 

Alexander Rodrigo Matamoros Salinas.

C.I. 0706151321

F: 

Melany Dayana Páez Vásquez

C.I. 01025782056

Cuenca, 29 de febrero de 2024

Q.F. Jonnathan Gerardo Ortiz, MSc.

**RESPONSABLE DE LA UNIDAD DE TITULACIÓN
CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

La presente certifica que el trabajo Teórico - Práctico denominado "**Evaluación de la capacidad cardiotoxica de los fitoquímicos presentes en la planta *Kalanchoe pinnata*, empleado modelos QSAR**", de la autoría de **Alexander Rodrigo Matamoros Salinas y Melany Dayana Páez Vásquez**, ha sido revisado y aprobado, cumpliendo con los requisitos necesarios y suficientes para ser presentado como Trabajo de Titulación correspondiente a la carrera de Biofarmacia de la Universidad Católica de Cuenca.

Atentamente,



JUAN MARCELO CARPIO
ARÉVALO

Juan Marcelo Carpio Arévalo

C.I.: 0103130522

Director de Trabajo de Titulación

DEDICATORIA:

Dedico mi tesis a mis padres, mi hermana y mis amigos, por haberme brindado sus ánimos y apoyo en todos estos años. A los docentes, por transmitirme todos los conocimientos para mi formación, por tenerme paciencia, otorgarme ánimos y oportunidades.

Alexander Matamoros.

La presente tesis está dedicada a Dios, debido a que gracias a él logré concluir mi carrera, a mis padres por todo su amor y por sus consejos para hacer de mí una gran persona, a mis hermanos que siempre han sido un apoyo incondicional, a mi sobrino que llegó a mi vida para llenarme de alegría, a mis amigos, compañeros y todas las personas que de cierta manera me brindaron su apoyo para lograr mis objetivos.

Melany Páez.

AGRADECIMIENTOS:

Deseo agradecer al Dr. Juan Carpio, quien fue nuestro tutor en esta tesis, por su dedicación y paciencia; por brindarnos soporte con sus enseñanzas y consejos, que nos han permitido culminar con este trabajo.

A mis padres, familiares y amigos, especialmente a mi compañera de tesis. Quienes me han apoyado tantos años a lo largo de toda mi carrera. Que me han soportado y estado junto a mí en muchos momentos, por demostrarme su cariño incondicional. No tengo forma de agradecerles y me alegra que hayan formado parte de este viaje junto a mí.

A todos los docentes que me enseñaron y me formaron como profesional, por compartir su conocimiento, por tenerme paciencia, darme ánimos y oportunidades. Les agradezco por que sin ellos no hubiera llegado a donde me encuentro hoy.

Alexander Matamoros.

Agradezco a mi tutor el Dr. Juan Carpio, por su sabiduría y su perseverancia, por ser un guía para poder culminar este trabajo, gracias a cada docente quienes con su apoyo y enseñanza constituyen la base de mi vida profesional

A mis padres, por hacer posible este sueño, gracias por ser mi apoyo y por todos los consejos, a mis hermanos por ser mi fuente de inspiración, apoyo y fortaleza. A mis compañeros, gracias por ser mis amigos, cómplices y hermanos, gracias por las horas compartidas los trabajos realizados y las historias vividas, en especial mi compañero de tesis quien gracias a su apoyo pude lograr cumplir este sueño

Melany Páez.

RESUMEN:

Introducción: El creciente interés por la medicina tradicional ha promovido investigaciones sobre los constituyentes químicos de las plantas que se les atribuyen propiedades medicinales; en este sentido, *Kalanchoe pinnata* ha sido foco de estudio por la capacidad de sus fitoquímicos de ser cardiotoxicos. Se sabe que el extracto de sus hojas se ha utilizado para tratar la tos, heridas, golpes, quemaduras, fiebre, dolores de cabeza, etc. Algunos estudios químicos han descrito la presencia de alcaloides, triterpenos, glicósidos, flavonoides, cardenólidos, esteroides, bufadienólidos.

Objetivo: En el siguiente trabajo se evaluó y categorizaron los fitoquímicos de la planta que pueden tener efectos cardiotoxicos, esto se logró mediante la utilización de dos modelos QSAR que se conoce como ADMETlab 0.2 y Pred-hERG.

Metodología: Para el desarrollo de esta tesis se emplea un diseño de investigación no experimental, transversal, de tipo descriptivo, el enfoque de la investigación es cuantitativo.

Resultados: Se realizaron los análisis de predicción de los fitoquímicos presentes en la planta *Kalanchoe pinnata*, utilizando los modelos QSAR, se identificó la probabilidad de 8 moléculas para bloquear al canal hERG.

Conclusión: A partir de los datos obtenidos se confirmó que algunos metabolitos tienen potencial cardiotoxico como los bufadienólidos, además algunas moléculas que no han sido reportadas previamente en la literatura aparecen como probables agentes cardiotoxicos.

Palabras clave: Canal hERG, Pred-hERG, ADMETlab 2.0, QSAR,
Kalanchoe pinnata.

ABSTRACT:

Introduction: The growing interest in the use of traditional medicine has led to research on the chemical compounds of plants with medicinal properties; in this regard, *Kalanchoe pinnata* has been the focus of studies due to the potential of its phytochemicals to be cardiotoxic. It is known that the extract of its leaves has been used to treat coughs, wounds, bumps, burns, fever, headaches, and others. Some chemical studies have described the presence of alkaloids, triterpenes, glycosides, flavonoids, cardenolides, steroids, and bufadienolides.

Objective: In this study, plant phytochemicals that may have cardiotoxic effects were evaluated and categorized using two QSAR models, known as ADMETlab 0.2 and Pred-hERG.

Methodology: For the development of this thesis a non-experimental, cross-sectional, descriptive research design was used; the research approach was quantitative.

Results: A predictive analysis of the phytochemicals present in the *Kalanchoe pinnata* plant was conducted using QSAR models, and the probability of eight molecules to block the hERG channel was identified.

Conclusion: Based on the data obtained, it was confirmed that some metabolites have cardiotoxic potential, such as bufadienolides, and some molecules that have not been previously reported in the literature are shown to be probable cardiotoxic agents.

Keywords: hERG channel, Pred-hERG, ADMETlab 2.0, QSAR,

Kalanchoe pinnata.

ÍNDICE:

INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO I.....	2
PLANTEAMIENTO TEÓRICO.....	2
I.- PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN.....	3
I.1.- JUSTIFICACIÓN.....	3
I.2.- PREGUNTA CIENTÍFICA:.....	4
I.3.- OBJETIVOS.....	4
I.4.-MARCO TEÓRICO.....	5
I.4.1.- Antecedentes:.....	5
I.4.2.- Marco referencial:.....	7
CAPÍTULO II.....	17
METODOLOGÍA.....	17
II.1.- Diseño de investigación.....	18
II.2.- Población y muestra.....	18
II.3.- Definición y clasificación de las variables.....	18
II.4.- Procedimientos, técnicas e instrumentos para la obtención de datos. 20	
II.5.- Aspectos éticos.....	21
CAPÍTULO III.....	22
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	22
RESULTADOS:.....	23
DISCUSIÓN:.....	27
CAPÍTULO IV.....	30
CONCLUSIONES.....	30
CONCLUSIONES.....	31
BIBLIOGRAFÍA.....	32
GLOSARIO.....	39

ABREVIATURAS

CAM: Ácido crasuláceo.

COX: Ciclooxygenasa.

ECG: Electrocardiograma.

IKr: componente rápido de la corriente de potasio.

QSAR: Quantitative structure-activity relationship (relación cuantitativa estructura-actividad).

hERG: Human ether-a-go-go related gene (gen humano relacionado con el éter-a-go-go).

LQT: Long QT Syndrome (Síndrome de QT largo).

CAM: metabolismo ácido de las crasuláceas.

Intervalo PR: período entre el comienzo de la despolarización auricular y la despolarización ventricular.

Intervalo QR: parámetro electrocardiográfico que mide la cantidad de tiempo requerido para la despolarización y repolarización ventricular

Segmento ST: período isoeléctrico cuando los ventrículos se encuentran entre la despolarización y la repolarización.

Complejos QRS: es un registro del movimiento de los impulsos eléctricos a través de las cavidades inferiores del corazón.

INTRODUCCIÓN

Las plantas del género *Kalanchoe*, han sido utilizadas alrededor del mundo como infusiones que se obtienen a partir de distintas partes (hojas, raíces tallos, etc.) ya que presentan diversas propiedades biológicas; acerca de la especie *Kalanchoe pinnata* (*K. pinnata*) si bien algunos autores la describen como una planta con algunas propiedades farmacológicas, no se obtiene información acerca de su uso seguro, debido a que se reporta que esta planta podría tener algunos metabolitos que pueden llegar a ser cardiotoxicos, por lo cual es importante el conocimiento fitoquímico y farmacológico de estos compuestos que ayuden a validar el uso seguro de la presente planta.

En Ecuador se conoce a *K. pinnata* como “hoja de aire” y no existen estudios que reporte su toxicidad, sin embargo, existen estudios de otros países donde reportan la presencia de esteroides, flavonoides y bufadienólidos, sin embargo, los bufadienólidos han sido identificados como cardiotoxicos por sobredosis (15).

Para ello la siguiente tesis tiene gran importancia, ya que nos ayuda a evaluar y categorizar el riesgo de los fitoquímicos presentes en *K. pinnata*. Esto se llevó a cabo mediante la utilización de modelos QSAR que nos brindó información acerca de la probabilidad que tienen algunas moléculas de ser cardiotoxicas.

La tesis está estructurada de la siguiente manera, en primer lugar, se habló sobre el planteamiento teórico que incluye la justificación, objetivos, marco teórico, seguida de la metodología que se utilizó para la realización de la tesis, posteriormente se indicarán los resultados seguido de la discusión, finalizando con las conclusiones.

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO TEÓRICO.

I.- PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN.

En algunas investigaciones sobre *K. pinnata* se ha observado que esta planta está asociada a una amplia gama de actividades farmacológicas, incluyendo propiedades cicatrizantes, antioxidantes, anticancerígenas entre otras funciones. Sin embargo, se ha puesto especial atención a los bufadienólidos, debido a su relevancia toxicológica para los animales de pastoreo, así como otro compuesto llamado bersaldegenina-1,3,5-ortoacetato que pueden tener actividad cardiotóxica. Este descubrimiento se realizó en un experimento utilizando corazones aislados de conejo y cobayo (1).

No obstante, los efectos tóxicos de otros fitoquímicos de la planta no están del todo claros, por tal motivo se necesitan estudios adicionales para conocer de mejor manera la actividad tóxica de la planta. El presente estudio contribuye a comprender los potenciales tóxicos de varias otras moléculas de la planta especialmente para que las personas que usan esa planta o realizan investigaciones con ella, tengan un mejor conocimiento de sus efectos.

I.1.- JUSTIFICACIÓN

El uso extendido de *K. pinnata* en varios países del mundo, y su presencia en preparados de medicina alternativa, se realiza a pesar de la falta de evidencia científica sólida sobre los fitoquímicos de esta y de sus potenciales efectos tóxicos en seres humanos. A pesar de esto, sigue siendo de las plantas con relevancia en algunas culturas, para el tratamiento de patologías, incluyendo afecciones como tos, heridas, golpes, quemaduras, dolores de cabeza, fiebre, picaduras de insectos, como ayuda a enfermedades respiratorias; antiinflamatorio y cicatrizante (2).

De hecho, existen algunos estudios que demuestran que algunos fitoquímicos pueden afectar negativamente la función cardíaca. Estos estudios han revelado que los bufadienólidos presentes en la planta pueden modificar la actividad eléctrica del corazón causando arritmias, lo que potencialmente podría provocar eventos cardiovasculares adversos. Sin embargo, unas amplias variedades de sus metabolitos no han sido evaluados y aún se desconoce si pueden ser partícipes en los efectos cardiotóxicos en humanos (2)

Por lo tanto, el objetivo de esta investigación fue evaluar y categorizar, utilizando herramientas de predicción *in silico* basados en modelos QSAR, los potenciales efectos cardiotoxicos de los fitoquímicos presentes en la planta *K. pinnata*. Con esto en mente, se podrá tener información válida, que permita evitar o disminuir el uso de la planta especialmente en preparados de medicina alternativa.

I.2.- PREGUNTA CIENTÍFICA:

¿Los fitoquímicos de *K. pinnata* que aún no han sido evaluados pueden tener potencial cardiotoxicos?

Variables

Variables de investigación

Variables	
Independiente	Estructura química de metabolitos secundarios de la planta
Dependiente	Probabilidad de inhibición de hERG

Fuente: Elaboración propia

I.3.- OBJETIVOS

OBJETIVO:

General

- Evaluar utilizando herramientas *in silico* basados en modelos QSAR, los potenciales efectos cardiotoxicos de los fitoquímicos presentes en la planta *K. pinnata*.

Específicos

- Categorizar el riesgo cardiotoxicos de los fitoquímicos presentes en la planta *K. pinnata*.

I.4.-MARCO TEÓRICO

I.4.1.- Antecedentes:

Kolodziejczyk y Stochmal en su estudio titulado “Bufadienólidos de especies de *Kalanchoe*: descripción general de la estructura química, actividad biológica y perspectivas de uso farmacológico” publicado en 2017, expone que las especies de *Kalanchoe* tales como *K. pinnata* contienen bufadienólidos, sin embargo, el uso medicinal de estos compuestos sigue siendo limitado por su reducido índice terapéutico y el riesgo de desarrollar efectos cardiotoxicos. Por otra parte, si bien se ha encontrado información acerca de los bufadienólidos obtenidos de *Kalanchoe* se ha verificado que tiene una amplia gama de acciones biológicas, así como algunas propiedades cardiotónicas, anticancerígenas, entre otras. Pese a que se encontraron prometedores hallazgos sobre su uso terapéutico la evidencia clínica está limitada, por lo que se requiere más estudios acerca de las aplicaciones medicinales (1).

Pattewar en su estudio denominado “*Kalanchoe pinnata*: phytochemical and pharmacological profile” en el año 2012 realizó un estudio farmacológico *in vitro* e *in vivo* con animales. Se investigó que se produjo intoxicación por glucósidos cardiacos en terneros a los que administraron capítulos florales en especies de *Bryophyllum* (*K. pinnata*) y descubrieron toxicidad con una dosis única de 20 g. Los resultados del experimento de toxicidad con las cantidades de bufadienólido medidas en las plantas sugieren que esto puede causar envenenamiento cardíaco, particularmente en animales de pastoreo (2).

Rajsekhar y Bharani y colaboradores en su estudio de “La planta maravilla” *K. pinnata* en el año 2016. Al analizar la capacidad terapéutica que tienen las moléculas encontradas en la planta y sus extractos produjeron disminución significativa en la frecuencia cardíaca. Sin embargo, también se pudo observar en el estudio que se dio un aumento de la presión arterial de los gatos, provocado por la administración de extracto acuoso de la planta. La presión arterial disminuyó con dosis creciente del extracto (3).

Mckenzie *et al.*, 1987 en su artículo "*Toxicidad para el ganado y contenido en bufadienolide de seis especies de Bryophyllum*", realizaron experimentos en terneros con los extractos de 6 distintas especies del género *Kalanchoe*, con el fin de determinar la toxicidad de los glucósidos cardiacos encontrados en este género. Uno de los terneros recibió 20 g/kg del extracto de las flores de *K. pinnata*, presentó depresión, estasis ruminal y anorexia a las 5 h de la dosificación. Murió 9 h después de la dosificación, tras colapsar con disnea y periodos de taquicardia con ritmo cardiaco irregular. El ECG presentaba intervalos PR prolongados, disminución de intervalos QT, segmentos ST deprimidos y polaridad de la onda T invertida. Las flores de *K. pinnata* contienen sólo una pequeña cantidad de biotoxinas B y C, y sin embargo produjeron efectos graves en los terneros (4).

Garcia-Perez *et al.*, 2020 en su artículo "*De la etnomedicina a la biotecnología vegetal y el aprendizaje automático: Valorización de la planta medicinal Bryophyllum sp.*", nos indican que, la bioactividad original atribuida a los bufadienólidos contenidos en las plantas del género *Bryophyllum*, es su actividad cardiotónica, actuando como inhibidores de la bomba de sodio en el tejido miocárdico. Sin embargo, su reducida ventana terapéutica condiciona su eficacia, permitiendo eventuales eventos cardiotóxicos por sobredosificación. De hecho, el consumo accidental de especies de *Bryophyllum* por diferentes mamíferos es una de las principales causas de mortalidad del ganado en África, habiendo registrado episodios de infarto, hemorragias subendocáricas y necrosis del tejido cardiaco (5).

En el ternero inyectado con briotoxina A, a los 3 días manifestó un bloqueo cardiaco, que ocurrió con latidos ausentes en la auscultación, y pulso yugular ocasionalmente. En el décimo día tras la dosis, el ternero estaba débil y muy letárgico y fue sacrificado. El ternero al que se le administraron las briotoxinas B y C combinadas, se comportó inquieto y dejó de comer una hora después de la inyección. En un electrocardiograma tomado 2 h después de la inyección, las amplitudes de algunos complejos QRS y ondas T eran casi el doble que antes de la inyección y la polaridad de algunos complejos QRS se había invertido. La disnea persiste y el ternero se desplomó y murió 4 h después de la inyección de toxinas (6).

Salahdeen y Yemitan, 2006 en su artículo de revisión "Efectos Neurofarmacológicos del Extracto Acuoso de Hoja de *Bryophyllum pinnatum* en Ratonés", en su trabajo nos exponen que la evaluación fitoquímica previa del extracto de la hoja de *K. pinnata* reveló que contiene briotoxinas A, B y C, un potente citotóxico bufadienólido ortoacetato. Varios estudios demuestran que la toxina bufadienólido tiene efectos similares a los digitálicos, incluyendo bradicardia, bloqueo de la conducción auriculoventricular, taquicardia, ventricular, fibrilación ventricular y muerte súbita. Concluyen, que son necesarios más estudios para dilucidar la fitoquímica y el mecanismo de acción de *K. pinnata*(7).

I.4.2.- Marco referencial:

El género *Kalanchoe* pertenece a la familia Crassulaceae y comprende de 150 a 200 especies nativas de Madagascar. Entre los diferentes subgéneros *Bryophyllum pinnatum* conocida también como *K. pinnata* incluye alrededor de 25 especies, endémicas que obtuvieron mucho interés en la investigación de la ciencia de las plantas, ya que se consideran plantas modelo para diferentes características fisiológicas como: CAM (ácido de las crasuláceas), reproducción vegetativa, regeneración de células vegetales y una fuente de compuestos terapéuticos (8).

K. pinnata es una planta que puede crecer de 3 a 5 pies de altura. A menudo se la llama "planta del aire" debido a sus tallos altos, huecos y sus hojas carnosas verde oscuro, onduladas y con bordes rojos; las flores están unidas en ángulos terminales; la corola tiene forma de campana, rosada, de cuatro lóbulos y de cuatro semillas en la antera (13).

K. pinnata, también conocida como "siempre viva", o "planta del médico", es una planta exquisita que se ha utilizado en la medicina tradicional en diversas culturas. Se ha sugerido que tiene propiedades medicinales, pero también se ha informado de posibles reacciones tóxicas asociadas con su consumo (8).

K. pinnata está ampliamente naturalizada en regiones cálidas y templadas cálidas como el sur de Europa, África, Pakistán, China, Australia, Nueva Zelanda, las islas del Pacífico y el sur de Estados Unidos, Mesoamérica,

Antillas, Ecuador, Perú, Bolivia, norte y sudeste de Brasil; con frecuencia se convierte en maleza o invasora, sobre todo, en zonas tropicales. Los nombres comunes de esta planta son: “maravilla”, “mata callo”, “flor de carne grande”, “calanchoe”, “espíritu santo”, “hoja del aire”, “maravillosa”, “planta del milagro”, “madre de millones”, “planta de la prosperidad”, “siempre viva” y flor del aire. Puede alcanzar una altura de hasta un metro y tiene hojas carnosas, espesas y poco ramificadas (8,9).

Los habitantes del río Pastaza en Ecuador usan una infusión de sus hojas para tratar contusiones internas y huesos rotos. Las tribus nativas de Perú remojaban las hojas y los tallos en agua fría durante la noche y los usaban para tratar la fiebre, la acidez de estómago y la uretritis. También mezclaban las hojas con ron de caña de azúcar y aplicaban la mezcla en las sienes para aliviar los dolores de cabeza. También se elabora una infusión a partir de las raíces y se utiliza para tratar la epilepsia. Otras tribus amazónicas exprimen el jugo de las hojas frescas y lo mezclan con leche materna, también, se sabe que el extracto de las hojas se ha utilizado para tratar la tos, heridas, golpes, quemaduras, fiebre, dolores de cabeza y las picaduras de insectos, así como para ayudar con las enfermedades respiratorias como antiinflamatorio y cicatrizante (2).

Las formas más comunes de preparación incluyen ungüentos, infusiones, jarabes usando las hojas directamente. Las brotoxinas A, B y C son compuestos químicos que contienen bufadienólidos, son similares en estructura y por lo tanto tienen propiedades antibacterianas similares, anti tumorales, anti cancerígenas, insecticidas y antiinflamatorias. En regiones de América Latina como Perú, México y Brasil, se emplean las hojas, raíz y el tallo, y se mezclan con agua para crear elixires. En la actualidad, se han llevado a cabo investigaciones químicas con el fin de identificar sus fitocomponentes, ya que se han identificado alcaloides, triterpenos, glucósidos, flavonoides, cardenólidos, esteroides, bufadienólidos, briofilina, briofilol, briofolona, briofolenona, briofinol y bersaldegenina en los estudios (10).

Metabolitos de *K. pinnata*

K. pinnata contiene compuestos químicos como bufadienólidos, que se han asociado con propiedades cardiotónicas.

Los derivados de fenantreno informados incluyen taraxasterol y 18-alfa-oleanane, y otros ingredientes que incluyen esteroides; briofinol, briofilol y briofolona; estigmasterol; campesterol, 24-epiclerosterol; (24R)-5 alfa-estigmasta-7,25-dien-3 beta-ol; 5 alfa-estigmasta-24-en-3beta-ol y 25-metil-5alfa-ergost-24(28) -en-3beta-ol. Las hojas de *K. pinnata* son ricas en ácido ascórbico (vitamina C) y contienen riboflavina, tiamina, niacina, magnesio, calcio, potasio, fósforo, sodio y microelementos como hierro y zinc. Las flores de *K. pinnata* contienen una mayor concentración de glucósidos, similar a otras especies de *Kalanchoe*(11).

Hernández y Sierra, realizaron en la India en 2012 mostraron niveles de varios compuestos como flavonoides, fenilpropanoides y fenoles, entre ellos: ácido siríngico, ácido 4-hidroxi-3-metoxi-cinámico, ácido caféico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido paracumárico, ácido ferúlico, kaempferol, ácido p-hidroxicinámico, quercetina también triterpenoides y esteroides: alfa-amirina, alfa-amirinacetato, beta amirina, beta amirinacetato y Ácidos grasos: por ejemplo, ácido palmítico ,ácido esteárico y trazas de ácido araquídico(12).

Además, tiene una gran cantidad de aminoácidos y vitaminas, como ácido ascórbico, riboflavina, tiamina, niacina, piridoxina y glicina. Contiene minerales como sodio, calcio, potasio, fósforo, magnesio, manganeso, hierro, cobre y zinc, además de ser rico en nutrientes, carbohidratos y proteínas. Incluyen rafinosa, lactosa, sacarosa, glucosa, galactosa y fructosa, además del azúcar (13).

Entre los metabolitos destacados se encuentran:

- ❖ **Ácidos grasos:** ácido palmítico, ácido esteárico y pequeñas cantidades de ácido araquídico y ácido behénico se identificaron a partir del extracto etanólico de la flor de *Kalanchoe* (9).

- ❖ **Bufadienólidos:** los glucósidos cardíacos comprenden un gran grupo de compuestos naturales que muestran diferencias significativas en la química estructural, ya que todos comparten propiedades similares de un núcleo de esteroide con un anillo de lactona insaturado en la posición 17 y un resto de azúcar en la posición 3. Se han demostrado lactonas y esteroides. Son moléculas que producen efectos biológicos, por eso se les llama fármacos (10).

Los bufadienólidos están formados por esteroides polihidroxi C-24 y sus glucósidos, que tienen un anillo alfa-pirona en la posición C-17 beta. Su nombre proviene del género *Bufo*, debido a que la piel del sapo contiene glándulas venenosas con estos compuestos. Las bufadienólidos muestran actividades insecticidas, antimicrobianas, antiinflamatorias, cardiotónicas, anestésicas, sedantes y antitumorales. También participan en diversos procesos, como la apoptosis, la autofagia, la detención del ciclo celular, la angiogénesis, la transición epitelio-mesenquimatoso y la metástasis (10).

Los bufadienólidos se clasifican en:

- La estructura general de los terpenos es C_nH_{2n-4} , donde los dobles enlaces forman cadenas orgánicas que crean compuestos específicos que determinan los efectos medicinales de las plantas que contienen dichos compuestos (10).
- La base del esteroide tiene 17 átomos de carbono en un sistema de cuatro anillos llamado perhidrociclopentanofenantreno (gonano, esterano), que a su vez puede modificarse añadiendo diferentes grupos funcionales o cadenas de hidrocarburos (10).
- Los glucósidos cardiotónicos son sustancias cuya estructura contiene un grupo esteroide, una fracción glucosida, una gamma lactona o un anillo deltalactona. Este tipo de medicamento se utiliza como medicamento para tratar problemas cardíacos (10).

Las bufadienólidos (por ejemplo, briotoxina A, B y C) son muy similares en estructura y actividad a los otros dos glucósidos cardíacos (digoxina y digoxigenina). Azúcares como rafinosa, lactosa, sacarosa, glucosa, galactosa,

fructosa y diversos alcaloides, taninos, derivados del fenantreno: 2(9-decenil)-fenantreno, 2(9- undecenil)-fenantreno, alcano (C25-35), alcohol (C26-34), n-triacontano, hentriacontano (13).

Los bufadienólidos como briotoxina A, B y C tienen una estructura muy similar, así como su actividad con otros dos glucósidos cardiotónicos, digoxina y digitoxina. Azúcares como lactosa, glucosa, galactosa, sacarosa, fructosa, rafinosa, y una gran variedad de alcaloides, taninos, derivados del fenantreno: 2(9- undecenil)-fenantreno, 2(9-decenyl)- fenantreno, alcanos, alcoholes, n-triacontano, hentriacontano (13).

❖ **Acetato de bersaldegenina-3**

La molécula Bersaldegenina-3-acetato, pertenece al grupo de los bufadienólidos son esteroides. Además de los animales, muchas especies vegetales también contienen bufadienólidos. Se identificaron en Kalanchoe (Crassulaceae), Tylecodon (Crassulaceae), Helleborus (Ranunculaceae), Scilla (Hyacinthaceae), Cotyledon (Crassulaceae), etc. (14).

❖ **Alcaloides**

Los alcaloides se encuentran en tejidos de intensa actividad celular como hojas, raíces, semillas. Son derivados de aminoácidos y presenta una significativa actividad farmacológica los fitoquímicos presente son (13):

- **Ajmalina:** cuya fórmula molecular es: $C_{20}H_{26}N_2O_2$ es un alcaloide que también se encuentra en la raíz de la planta *Rauwolfia serpentina*, así como en otras fuentes vegetales. Son antiarrítmicos que se han utilizado para manejar ciertas formas de taquicardias (15).
- **Brucina:** cuya fórmula molecular es $C_{23}H_{26}N_2O_4$. Es una sustancia que tiene un sistema de siete anillos condensados, dos de los cuales forman el sistema indol. Es una neurotoxina que se sintetiza naturalmente y funciona como un antagonista del receptor de glicina. Se encuentra en algunas plantas como *Strychnos ignatii*, entre otras.

La sustancia puede causar convulsiones y parálisis respiratoria y dañar el sistema nervioso y los ojos (16).

❖ **Alcanos**

Son los más comunes y están presentes en la mayoría de las plantas que se encuentra en un número impar de carbonos que varía de rango entre C21 y C35, su concentración y la proporción relativa se encuentra determinada genéticamente, por lo cual, puede diferir entre distintas especies, sin embargo, también se puede observar diferencias entre las partes morfológicas de una misma planta que puede variar entre la edad, el desarrollo y condiciones ambientales (17).

Se conoce que la toxicidad de los alcanos dependerá o incrementará según el mayor número de carbonos que se encuentre en su molécula, los de cadena lineal son más tóxicos que los ramificados (18).

El hentriacontano, también conocido como un triacontano, es un hidrocarburo de cadena larga que contiene 31 carbonos. Pertenece a la clase de compuestos orgánicos conocidos como alcanos. Se trata de hidrocarburos acíclicos, ramificados o no ramificados, que tienen la fórmula general C_nH_{2n+2} . El hentriacontano se encuentra naturalmente en varias plantas y alimentos (19).

❖ **Flavonoides**

Los flavonoides son compuestos polifenólicos que se encuentran presentes en hojas, frutos y flores, ya que la luz solar ayuda a su síntesis. Son compuestos conocidos por tener una baja toxicidad, que presenta actividad sobre el sistema vascular, entre otras funciones. Los flavonoides presentes en la planta incluyen a antocianinas, isoflavonas, flavanonas, flavonas, flavonoles, flavanoles (13).

❖ **Triterpenos**

Debido a su actividad antihelmíntica, antiséptica, digestiva, expectorante y diurética, se utilizan en la medicina y tienen aplicaciones significativas en la industria. En la planta se puede presentar alfa y beta –amirina. Alfa y beta

–amirina contienen el ciclopentano-perhidrofenantreno en su interior, actúan inhibiendo las citosinas inflamatorias de la COX-2(13).

❖ **Acetato de alfa-amirina:**

Los alcoholes que componen las estructuras de oleanano y ursano se denominan comúnmente beta-amirina y alfa-amirina. Estos triterpenos se mencionan juntos porque tienen características estructurales y actividades farmacológicas similares (20).

La actividad antiinflamatoria de las mezclas de alfa y beta-amilingermanol y quercetina puede deberse al hecho de que muchos triterpenos y flavonoides regulan la síntesis de prostaglandinas y actúan como inhibidores de enzimas. Algunos inhiben la COX, como los triterpenos pentacíclicos, mientras que otros inhiben la lipoxigenasa, como la quercetina (20).

❖ **Esteroles y fenantrenos:**

De las hojas frescas de la flor de *K. pinnata* se aislaron varios compuestos denominados briofilol, briofolona y briofolenona, mezclas de briofenol y oleanano, taraxasterol y alfa- y beta-amirina y sus ésteres de acetato. Se han identificado alrededor del mundo: 5 alfa-estigmast- 24-en-3 beta-ol; 25-metil-5 alfa-ergost-24 (28) – en-3 beta-ol; (24R) –stigmasta- 5, de 25 dien 3 beta-ol (24-epiclerosterol) y (24R) - 5 alfa- estigmasta- 7, 25-dien-3 beta-ol fueron aislados (24).

Es importante destacar que *K. pinnata* contiene compuestos bioactivos, como bufadienólidos, flavonoides y taninos, que se han asociado con propiedades farmacológicas diversas. Se ha demostrado que estos compuestos pueden tener efectos sobre varios sistemas biológicos, incluido el sistema cardiovascular. Se han realizado investigaciones en modelos animales y en cultivos celulares que sugieren la posibilidad de que ciertos componentes de la *K. pinnata* puedan afectar negativamente la función cardíaca. Estos estudios han revelado que los bufadienólidos presentes en la planta pueden alterar la actividad eléctrica del corazón y causar arritmias, lo que potencialmente podría desencadenar eventos cardiovasculares adversos (21).

❖ **2-(undec-9-en-1-il) fenantreno:**

Pertenece a la clase de compuestos orgánicos conocidos como fenantrenos y derivados. Se trata de compuestos policíclicos que contienen una fracción de fenantreno, que es un compuesto aromático tricíclico con tres anillos bencénicos fusionados de forma no lineal (22).

❖ **Estigmasto-5-en-3-ol.**

Su estructura química es muy similar a la del colesterol. Los fitoesteres comparten un núcleo molecular (anillo de pentano-perhidrofenantreno) con el colesterol. Sin embargo, la diferencia estructural entre los esteroides vegetales y el colesterol, y entre diferentes esteroides vegetales, radica en las cadenas laterales de los hidrocarburos, a menudo con sustituyentes de metilo o etilo. Así, en los esteroides vegetales la cadena lateral de hidrocarburos consta de 9 ó 10 átomos de carbono, algunos de los cuales tienen dobles enlaces (estigmasosterol), mientras que la cadena de colesterol consta de 8 átomos de carbono y está saturada (23).

❖ **Clionasterol**

Pertenece a la clase de los fitosteroides. Se ha demostrado que posee actividades antibacterianas y antifúngicas. También se ha comprobado su influencia en las vías clásica y alternativa de la activación del sistema del complemento humano (24).

Actividad Farmacológica de *K. pinnata*

K. pinnata tiene muchas propiedades y efectos documentados por investigaciones, así como: analgésico (alivia el dolor), antialérgico, antialérgico (reduce las reacciones alérgicas), antiinflamatorio, antitumoral, anticancerígeno, antibacteriano, antihistamínico, antifúngico, antiviral, depresor del sistema nervioso central, antipirético (reduce la fiebre), gastroprotector (protege el tracto gastrointestinal), inmunosupresor (suprime ciertas células inmunes), inmunomodulador (regula ciertas células inmunes hiperactivas), pesticidas, relajantes musculares y sedantes(25).

Canales de hERG en la función cardiaca

Los canales hERG, incluidos los encontrados en humanos, son canales encargados de repolarizar la membrana después de un potencial de acción

tanto en las células nerviosas como en los miocitos del corazón. En el corazón, se han realizado más investigaciones debido a un defecto genético relacionado con el síndrome LQT. Además, el uso de medicamentos que bloquean este canal aumenta la posibilidad de arritmias, muerte repentina y síndrome LQT (26).

El gen KCNH2 de 33 kb en el cromosoma 7 codifica la subunidad proteica que forma el poro del canal hERG. El gen Kv11.1 produce una proteína en sistemas heterólogos. Esta proteína (hERG) es responsable del componente rápido de la corriente de rectificación tardía de K⁺ en sistemas nativos (26).

a) Proteínas asociadas a canales hERG: Las proteínas transmembranales accesorias de los hERG controlan su flujo, incluidas las proteínas KCNQ1, KCNE1 y KCNE2 (MiRP1). La proteína KCR1, que tiene doce segmentos transmembranales, también puede unirse a los canales hERG, lo que reduce la sensibilidad a ciertos inhibidores. Los hERG tienen sitios específicos de fosforilación por proteínas-quinasa A (PKA), B (PKB), C (PKC), PKG y tirosín-quinasa. Estas quinasa regulan tanto la endocitosis como la apertura del canal (conocido como "gating") (27).

b) Gating: Los canales Kv11.1 pueden tener al menos tres conformaciones abiertas, cerradas o inactivas. La cinética de activación de los canales Kv11.1 es mucho más lenta que la de inactivación; por lo tanto, los hERG se inactivan más rápido de lo que son capaz de activar con despolarizaciones fuertes (26).

Los canales hERG conducen el componente rápido de la corriente de potasio (IKr), que es crucial para la repolarización de los potenciales de acción cardíaca. Los antiarrítmicos de clase III pueden beneficiarse de un bloqueo moderado de hERG. Por el contrario, los síndromes del QT largo adquiridos o hereditarios, caracterizados por la prolongación del potencial de acción, el alargamiento del intervalo QT y un aumento del riesgo de arritmias y muerte súbita, pueden ser causados por una reducción en las corrientes hERG debido a defectos genéticos o efectos perjudiciales de las drogas (27).

Debido a que los canales hERG conducen IKr cardíaco, una corriente repolarizante en el corazón, los bloqueadores de hERG pueden prolongar el

potencial de acción ventricular y el intervalo QT en el electrocardiograma de superficie y provocar arritmias ventriculares catastróficas (28).

CAPÍTULO II

METODOLOGÍA

II.1.- Diseño de investigación.

- **Enfoque:** El enfoque de la investigación es cuantitativo.
- **Diseño de Investigación:** No experimental
- **Nivel de investigación:** Descriptivo

Tipo de Investigación:

- **Por el ámbito:** Explicativa
- **Por la técnica:** Observacional
- **Por la temporalidad:** Transversal actual.

II.2.- Población y muestra.

Se estudiaron todas las moléculas de la planta reportadas en la literatura y recopiladas en la base de datos Lotus (<https://lotus.naturalproducts.net/>).

II.3.- Definición y clasificación de las variables

Variables

Variables de investigación

Variables	
Independiente	Estructura química de metabolitos secundarios de la planta
Dependiente	Probabilidad de inhibición de hERG

Fuente: Elaboración propia

Variables: Definición conceptual y operacional:

Variables	Definición	Clasificación	Indicador	Escala.
Probabilidad de inhibición de hERG	Porcentaje de probabilidad que una molécula inhibe a hERG	Cuantitativa	Valor generado por el programa Pred-hERG	Porcentaje
Probabilidad de inhibición de hERG	Porcentaje de probabilidad que las molécula inhibe a hERG	Cuantitativa	Valor generado por el programa ADMETlab 2.0	Porcentaje
Estructura químicas de los metabolitos de la planta	Ubicación de los átomos, grupos de iones, en relación de unos a otros en una molécula	Cualitativa	Fórmula	No aplica

Autores: Matamoros Alexander, Melany Páez.

Modelos QSAR

El desarrollo de QSAR implica la generación de un modelo matemático que relaciona la estructura química de un conjunto de datos de moléculas con una propiedad fisicoquímica, química o biológica específica. Después del desarrollo y validación de un modelo QSAR, puede emplearse como una herramienta de predicción para la propiedad/actividad de nuevas moléculas con estructuras químicas conocidas, por ejemplo, en el área de la química médica teórica, la predicción de la actividad biológica de nuevos compuestos utilizando relaciones matemáticas basadas en propiedades estructurales, fisicoquímicas y conformacionales de agentes potenciales probados previamente es un campo de investigación extremadamente activo y prometedor (16, 29).

Pred-hERG es un servidor web que permite a los usuarios identificar supuestos bloqueadores y no bloqueadores de hERG (30).

ADMETlab 0.2 proporciona una plataforma para la evaluación sistemática de las propiedades de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) y diversas toxicidades (T)(ADMET) de productos químicos basada en una base de datos recopilada de manera integral (31).

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

La metodología de investigación que se realizó en el proyecto fue de tipo exploratoria, al ser un tema con información limitada acerca de los efectos cardiotoxicos de los metabolitos de la planta *K. pinnata*.

La investigación inició con la revisión de artículos científicos que abordan como tema principal la planta *K. pinnata* y las estructuras químicas de los fitoquímicos de está. La información se recolectó mediante las bases digitales que ofrece la Universidad Católica de Cuenca, se utilizó la base de datos Scopus, Web of science, Google académico.

Búsqueda de fitoquímicos en base de datos: Se realizó la búsqueda de fitoquímicos en las bases de datos de la Universidad Católica de Cuenca.

Análisis de los fitoquímicos Lotus: Se realizó el estudio de los diversos fitoquímicos presente en la planta mediante la herramienta lotus, la cual nos brindó información acerca de todas las moléculas, en base a estos datos se realizó la búsqueda estructural, consulta orientada a la taxonomía, exportación de tablas planas y estructuras.

Análisis de fitoquímicos en ADMETlab 2.0: En esta herramienta se pudo analizar algunos fitoquímicos que se encuentran en la planta, ya que este programa nos brinda información acerca de las propiedades fisicoquímicas.

Análisis de resultados de los modelos QSAR: Se realizó un análisis en general de los resultados que se encontraron en los modelos QSAR.

Categorización de los fitoquímicos a través de Pred-hERG: Se realizó la categorización de los diversos fitoquímicos presentes en la planta, mediante el uso de la herramienta Pred-hERG, la cual nos ayudó a la predicción del bloqueo hERG, para poder identificar que metabolito puede ser cardiotoxico.

Categorización de los fitoquímicos cardiotoxicos: Se identificaron los fitoquímicos cardiotoxicos y son analizados.

Categorización de los compuestos encontrados en los modelos QSAR: Se realizó la comparación entre los dos programas, promediando un porcentaje y se obtuvo los resultados de las moléculas que tienen una alta probabilidad de ser cardiotoxicas para posteriormente añadir información acerca de las mismas. A esta comparación la nombramos Rank by Rank.

Procedimientos estadísticos y análisis de datos: Técnicas estadísticas: Las tablas que se encuentran en la tesis se realizaron en Excel donde se pudo obtener los porcentajes de los valores generados por los programas ADMETlab 2.0 y Pred-hERG de las moléculas que tienen probabilidad de ser cardiotoxicas.

II.5.- Aspectos éticos

Este estudio fue completamente computacional en el que no se emplean muestras biológicas ni incluye informaciones de pacientes de ningún tipo.

CAPÍTULO III

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

RESULTADOS:

Una vez que se realizaron los análisis de predicción de los fitoquímicos presentes en la planta *K. pinnata*, utilizando ADMETlab 2.0 y Pred-hERG, se obtuvieron los resultados correspondientes a la probabilidad de estas moléculas para bloquear al canal hERG.

En el caso de Pred-hERG los resultados están ordenados de mayor a menor en base a la probabilidad de las moléculas para bloquear el canal de hERG, como se observa en la Tabla 1.

No.	Nombre Molécula	%Bloqueo Pred-hERG
1	2-undec-10-enilfenantreno	95,94
2	2-dec-9-enilfenantreno	95,73
3	2-undec-9-enilfenantreno	94,39
4	Clionasterol	60,80
5	Hentriacontane	55,36
6	bersaldegenina-3-acetato	55,01
7	acetato de alfa-amirenilo	53,23
8	3-[(2S,3R,4R,5R,6S)-4,5-dihidroxi-6-metil-3-[(2S,3R,4S,5S)-3,4,5-trihidroxioxan-2-il]oxioxan-2-il]oxi-5,7-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona	52,69

Tabla 1. Resultados de los análisis de predicción usando Pred-hERG

Autores: Matamoros Alexander, Páez Melany.

Los resultados de la Tabla 1 incluyen únicamente los valores de predicción con un porcentaje mayor al 50%. Las moléculas: 2-undec-10-enilfenantreno; 2-dec-9-enilfenantreno; 2-undec-9-enilfenantreno; comprendieron porcentajes por encima de 90.

Una vez que se realizan los análisis con la herramienta ADMETlab 2.0, fueron ordenados de mayor a menor usando como referencia la probabilidad de bloquear el canal de hERG, como se presenta en la Tabla 2.

No.	Nombre Molécula	%Bloqueo ADMETlab 2.0
1	Hexadecahidro	95,80
2	Clionasterol	91,30
3	Clerosterol	90,70
4	Codisterol	74
5	(3S.5S.6R.8R.9S.10R.13R.14R.17R)-3.14-dihidroxi-10.13-dimetil-17-[(2R)-6-metilheptan-2-il]-1.2.3.4.5.6.7.8.9.11.12.15.16.17-tetradecahidrociclopenta[a]fenantren-6-il]acetato	70.40
6	Oleanana	65.40
7	18alfa-Oleanano	64.10
8	Avenasterol	55.60

Tabla 2. Resultados de los análisis de predicción usando ADMETlab 2.0.

Autores: Matamoros Alexander, Páez Melany.

De igual forma en la Tabla 2, se tomaron valores cercanos o por encima de 50%, para elaborarla. Siendo las moléculas con porcentajes por encima de

90:(4aR,6aS,6aR,6bR,8aR,12aS,14aS,14bS)-4,4,6a,6b,8a,11,11,14b-octametil-1,2,3,4a,5,6,6a,7,8,9,10,12,12a,13,14,14a-hexadecahidropiceno; Clionasterol; Clerosterol.

Cuando se utiliza Rank by Rank como un criterio de comparación de la predicción realizada por los dos programas los resultados muestran que las moléculas presentadas en la Tabla 3 resultan mejores bloqueadores en consenso.

Nombre Molécula	%Bloque o Pred-hERG	Rank	%Bloque o ADMETlab 0.2	Rank	Rank by Rank
Clionasterol	60,80	12	91,30	2	7
Hentriacontane	55,36	10	52	11	10,50
bersaldegenina-3-acetato	55,01	9	47,10	12	10,50
acetato de alfa-amirenilo	53,23	7	25,50	17	12
3-[(2S,3R,4R,5R,6S)-4,5-dihidroxi-6-metil-3-[(2S,3R,4S,5S)-3,4,5-trihidroxi-oxan-2-il]oxioxan-2-il]oxi-5,7-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona	52,69	5	21,10	22	13,50
2-undec-9-enilfenantreno	94,39	3	4,90	44	23,50
2-undec-10-enilfenantreno	95,94	2	2,80	51	26,50
2-dec-9-enilfenantreno	95,73	1	0,20	69	35

Tabla 3. Resultado del análisis basado en rank by rank entre Pred-hERG y ADMETlab 2.0. Autores: Matamoros Alexander, Páez Melany.

Interesantemente estas moléculas clasificadas en consenso entre los dos programas son las que originalmente el programa Pred-hERG también las seleccionó como las probables bloqueadores (Tabla 4).

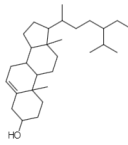
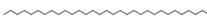
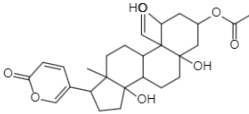
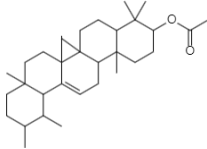
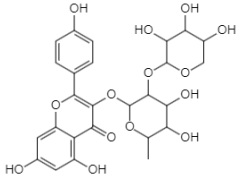
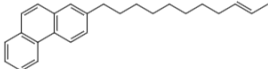
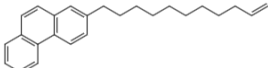
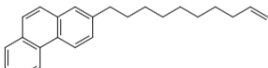
Nombre	Fórmula Molecular	Estructura	Peso Molecular
Clionasterol	C ₂₉ H ₅₀ O		414,7 g/mol
Hentriacontane	C ₃₁ H ₆₄		436.8 g/mol
Bersaldegenina-3-acetato	C ₂₆ H ₃₄ O ₈		474.5 g/mol
Alfa-amirin-acetato	C ₃₂ H ₅₂ O ₂		468.7 g/mol
3-[(2S,3R,4R,5R,6S)-4,5-dihidroxi-6-metil-3-[(2S,3R,4S,5S)-3,4,5-trihidroxioxan-2-il]oxioxan-2-il]oxi-5,7-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona	C ₂₆ H ₂₈ O ₁₄		564.4 g/mol
2-undec-9-enilfenantreno	C ₂₅ H ₃₀		330.5 g/mol
2-undec-10-enilfenantreno	C ₂₅ H ₃₀		330.5 g/mol
2-dec-9-enilfenantreno	C ₂₄ H ₂₈		316.4 g/mol

Tabla 4. Fórmula molecular, estructura y peso de las moléculas presentadas en la Tabla 3. Autores: Matamoros Alexander, Páez Melany.

DISCUSIÓN:

Hasta donde se conoce no existen investigaciones similares a las del presente trabajo que hablen de una manera específica acerca del potencial cardiotoxico de los fitoquímicos de *K. pinnata*. En este estudio se evaluó mediante dos programas el potencial cardiotoxico de las moléculas que han sido reportadas en *K. pinnata*. El análisis determinó que existen algunas moléculas que tienen una alta probabilidad de ser tóxicas a diferencia de otras moléculas.

En el caso de los cloroesteroles, generalmente no se han informado efectos tóxicos en animales y humanos debido a la ingestión de fitoesteroles y fitoesteroles. Las ratas toleraron bien las inyecciones subcutáneas crónicas de clorandrosterol y no presentaron daños hepáticos ni renales visibles o microscópicos. Todos los parámetros bioquímicos e histológicos fueron normales en estos animales, lo que indica que los esteroides no resultaron tóxicos en las pruebas desarrolladas; Todos los efectos observados en humanos y animales ocurrieron sólo cuando se administraron dosis altas (32,33).

Por otro lado, el Bersaldegenin-3-acetato es un bufadienólido y de hecho el uso de estas moléculas se ve restringido por su estrecho margen terapéutico y el riesgo asociado de ocasionar daño al corazón. Por lo tanto, este resultado coincide con las predicciones realizadas por los programas. Esta molécula también presenta propiedades insecticidas y tiene efectos bien conocidos por ser citotóxicos contra células tumorales A-549, HCT-8, P-388 y L-1210 (34,35).

Otra molécula identificada por los análisis de predicción es la alfa-amirin-acetato como inhibidor del hERG II, indicando una posible cardiotoxicidad (36). Estudios anteriores indicaron que el acetato de alfa amirina mejora significativamente la tolerancia a la glucosa, mejora los perfiles lipídicos aterogénicos y aumenta significativamente los niveles de HDL-C; también tiene actividad antiinflamatoria y antiespasmódica (37,38).

El hentriacontano presenta una variedad de efectos farmacológicos que abarcan desde propiedades antiinflamatorias hasta actividades antitumorales y anti microbianas. Los estudios demuestran que este compuesto actúa como un fuerte inhibidor de las citoquinas inflamatorias y otros mediadores, mostrando también una capacidad reguladora sobre NF- κ B. Por lo tanto, el hentriacontano emerge como un candidato prometedor en la investigación para el desarrollo de fármacos con propiedades antiinflamatorias (37).

Las moléculas que presentaron mayor porcentaje para bloqueo del canal de hERG: 2-undec-9-enilfenantreno, 2-undec-10-enilfenantreno y 2-dec-9-enilfenantreno. No se ha encontrado información referente a estos fitoquímicos, probablemente estas moléculas tienen esta relevancia debido a su relación con el fenantreno, ya que es un conocido inhibidor de varios de los canales iónicos que sustentan el potencial de acción cardíaco y la función eléctrica (38).

De las moléculas que aparecen en la literatura, que han sido descritas como cardiotóxicas en estudios realizados en animales: bersaldegenina-1,3,5-orthoacetato y briotoxinas A, B y C. Al ser analizadas en ambos modelos QSAR, reportan resultados no esperados, ninguna de estas cuatro moléculas consta como bloqueadores del canal Herg o bloqueadores fuertes.

Hay un creciente interés en la aplicación de tecnologías computacionales para anticipar la toxicidad de sustancias. Estos enfoques posibilitan la evaluación de nuevos compuestos en etapas tempranas de su desarrollo. Sin embargo, enfrentan diversas limitaciones en comparación con los ensayos en animales, ya que predecir la toxicidad de manera In Silico es especialmente desafiante. Esto se debe a que la toxicidad es un fenómeno complejo que involucra múltiples procesos fisiológicos, lo que dificulta la predicción de sus efectos(39).

Los modelos QSAR hoy en día se consideran modelos que son centrados en la predicción o interpretación de moléculas, ya que nos proporciona la clasificación de las mismas y nos va a permitir predecir compuestos que contengan una actividad biológica.

La ventaja de estos modelos es que son de bajo costo la información que contienen son accesibles, ya que permite un ahorro de recursos humanos, sin embargo, tiene algunas limitaciones computacionales, por ello no se recomienda resultados experimentales (40).

CAPÍTULO IV

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- Se realizó el análisis de las moléculas reportadas en *K. pinnata* y a partir de los datos obtenidos se confirmó el potencial de algunos metabolitos con potencial cardiotoxico como los bufadienólidos pero además algunas moléculas que no han sido reportadas previamente en la literatura aparecen como probables agentes cardiotoxico lo cual se pudo verificar en comparación con algunos estudios que se revisaron.
- Considerando estos resultados, existe la necesidad de nuevos estudios que permitan conformar in vivo e in vitro a el potencial de cardiotoxicidad que los resultados que presentamos en este trabajo. Con esta información en conjunto se podrá tener una mejor idea de la toxicidad de la planta y además podría servir como punto de partida para investigaciones que evalúen a estos fitoquímicos purificados de la planta e incluso su búsqueda para potenciales aplicaciones farmacológicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kolodziejczyk-Czepas J, Stochmal A. Bufadienolides of *Kalanchoe* species: An overview of chemical structure, biological activity and prospects for pharmacological use [Internet]. *Phytochemistry reviews* : proceedings of the Phytochemical Society of Europe. U.S. National Library of Medicine; 2017 [cited 2023Apr28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5696496/>
2. Pattewar SV. *Kalanchoe pinnata*: Phytochemical and pharmacological profile: *International Journal of Pharmaceutical Sciences and research* [Internet]. IJPSR. 2014 [cited 2023Apr28]. Available from: <https://ijpsr.com/bft-article/kalanchoe-pinnata-phytochemical-and-pharmacological-profile/>
3. Rajsekhar PB, Arvind S, Priya Vardhini S. The “wonder plant” *Kalanchoe pinnata* (Linn.) pers.: A Review [Internet]. The “Wonder Plant” *Kalanchoe pinnata* (Linn.). *Journal of Applied Pharmaceutical Science*; 2016 [cited 2023Apr28]. Available from: https://japsonline.com/admin/php/uploads/1819_pdf.pdf
4. R. A. McKENZIE, F. P. FRANKE, P. J. DUNSTER. The toxicity to cattle and bufadienolide content of six *Bryophyllum* species [Internet]. *Wiley Online Library*. 1987. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1751-0813.1987.tb07330.x>
5. García-Pérez P, Lozano-Milo E, Landin M, Gallego PP. From Ethnomedicine to Plant Biotechnology and Machine Learning: The Valorization of the Medicinal Plant *Bryophyllum* sp. *Pharmaceuticals* [Internet] 2020;13(12):444. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ph13120444>
6. Dunster, R A McKenzie, F P Franke,. The toxicity for cattle of bufadienolide cardiac glycosides from *Bryophyllum tubiflorum* flowers [Internet]. *Wiley Online Library*. 1989. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1751-0813.1989.tb09741.x>
7. Salahdeen HM YOK. Neuropharmacological effects of aqueous leaf extract of *Bryophyllum pinnatum* in mice [Internet]. *researchgate.net*.

- 2009 [citado el 28 de abril de 2023]. Disponible en:
https://www.researchgate.net/publication/285020548_Neuropharmacological_effects_of_aqueous_leaf_extract_of_Bryophyllum_pinnatum_in_mice
8. Hurrell JA, Delucchi G, Keller HA, Stampella PC, Guerrero EL. *Bryophyllum* (Crassulaceae): especies ornamentales naturalizadas en la Argentina. *Bonplandia* [Internet]. 2012 [citado el 15 de junio de 2023];21(2):169. Disponible en:
<http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/105347>
 9. Navarro L. Agosto J. Hipólito C. Composición fitoquímica y propiedades antioxidantes de la planta mala madre (*Kalanchoe pinnata*) [Internet]. *South Florida Journal of Development*, Miami; 24d. C. Disponible en:
<https://ojs.southfloridapublishing.com/ojs/index.php/jdev/article/view/2016/1582>
 10. Jaramillo DMR. Extracción e identificación de bufadienólidos en la planta hoja del aire (*bryophyllum pinnatum*) [Internet]. 2017 [citado el 7 de diciembre de 2023]. Disponible en:
<http://dspace.espace.edu.ec/bitstream/123456789/6418/1/56T00698.PDF>
 11. Tume L. Fraccionamiento guiado por bioensayo e identificación de blancos moleculares de potencial acción antipsicótica de cuatro plantas medicinales peruanas [Internet]. 2017 [citado el 29 de junio de 2023]. Disponible en:
<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/10/915517/fraccionamiento-guiado-por-bioensayo-e-identificacion-de-blancos-LVB5IFO.pdf>
 12. Hernández-Caballero ME, Sierra-Ramírez JA, Villalobos-Valencia R, Seseña-Méndez E. Potential of *Kalanchoe pinnata* as a cancer treatment adjuvant and an epigenetic regulator. *Molecules* [Internet]. 2022 [citado el 12 de julio de 2023];27(19):6425. Disponible en:
<https://www.mdpi.com/1420-3049/27/19/6425>
 13. Navarro LG, Agosto JG. Composición fitoquímica y propiedades antioxidantes de la planta mala madre (*Kalanchoe pinnata*) [Internet]. *southfloridapublishing*. 2023 [citado el 2 de otoño de 2024]. Disponible en:

- <https://ojs.southfloridapublishing.com/ojs/index.php/jdev/article/view/2016/1582>
14. Ajmalina [Internet]. Un mundo ecosostenible. ecosostenibile; 2023 [citado el 15 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://antropocene.it/es/2023/02/07/ajmalina-2/>
 15. Brucina [Internet]. Un mundo ecosostenible. ecosostenibile; 2023 [citado el 15 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://antropocene.it/es/2023/02/08/brucina-2/>
 16. Bakker ML, Alvarado PI. Alcanos lineales de la cera cuticular de hojas de *Populus alba*, *Populus deltoides* (Salicaceae), *Robinia pseudoacacia* (Fabaceae), *Ulmus pumila* (Ulmaceae) y *Fraxinus americana* (Oleaceae) en Tandil, Buenos Aires, Argentina. Darwiniana [Internet]. 2006 [citado el 26 de febrero de 2024];44(1):58–63. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0011-67932006000100004&script=sci_arttext&lng=en
 17. Pernía B, Rojas-Tortolero D. Fitotoxicidad de hap, crudos extra pesados y sus fracciones en lactuca sativa: una interpretación integral utilizando un índice de toxicidad modificado [Internet]. scielo.org. 2018 [citado el 2 de 2024]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/370/37055963007/html/>
 18. Palacios G. Caracterización de dos metabolitos secundarios aislados de las hojas de *Pouteria Caimito* [Internet]. repository.eafit. 2012 [citado el 1 de 2024]. Disponible en: <https://repository.eafit.edu.co/server/api/core/bitstreams/27c3df36-35cc-4eff-aefc-37038a713361/content>
 19. Matulevich J. Estudio fitoquímico de hojas, flores y frutos de *bejaria resinosa mutis ex linné filius* (ericaceae) y evaluación de su actividad antiinflamatoria [Internet]. repository.javeriana. 2013 [citado el 1 de 2024]. Disponible en: <https://repository.javeriana.edu.co/bitstream/handle/10554/15446/MatulevichPelaezJavierAndres2013.pdf?sequence=1>
 20. Corona RC. Caracterización fitoquímica de *pouteria glomerata*, una planta utilizada para el tratamiento de la diabetes [Internet]. Universidad Autónoma Chapingo. 2016 [citado el 1 de 2024]. Disponible en:

- <https://repositorio.chapingo.edu.mx/server/api/core/bitstreams/359e762e-4ae7-44f0-ad35-ab57891a2176/content>
21. Showing NP-Card for 2-(undec-10-en-1-yl)phenanthrene (NP0263652) [Internet]. Np-mrd.org. [citado el 2 de febrero de 2024]. Disponible en: https://np-mrd.org/natural_products/NP0263652
 22. Tránsito López Luengo M. Fitoesteroides y fitoestanoles [Internet]. Elsevier. 2005 [citado el 1 de 2024]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-fitoesteroides-fitoestanoles-13073446>
 23. BOC Sciences. (2023). (3beta,24S)-stigmast-5-en-3-ol. ChemicalBook. https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB9932128.htm
 24. Valenzuela A. Fitoesteroides y fitoestanoles: aliados naturales para la protección de la salud cardiovascular [Internet]. scielo.org. 2004 [citado el 1 de 2024]. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182004031100003
 25. Leguisamo JE. Diseño de un proceso para la obtención de una crema antibiótica a partir del extracto de las hojas de churuyuyo (Kalanchoe pinnata) [Internet]. dspace.esPOCH. 2019 [citado el 1 de diciembre de 2024]. Disponible en: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/13267/1/96T00563.pdf>
 26. Morais-Cabral G a. RJ. Función hERG a la luz de la estructura [Internet]. ScienceDirect. 2020 [citado el 29 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006349519308574>
 27. Carpio LE, Sanz Y, Gozalbes R, Barigye SJ. Computational strategies for the discovery of biological functions of health foods, nutraceuticals and cosmeceuticals: a review. Mol Divers [Internet]. 2021;25(3):1425–38. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11030-021-10277-5>
 28. Martins JPA, Ferreira MMC. QSAR modeling: um novo pacote computacional open source para gerar e validar modelos QSAR. Quim Nova [Internet]. 2013 [citado el 15 de junio de 2023];36(4):554–60.

- Disponibile en:
<https://www.scielo.br/j/qn/a/MXqPPmBtfPfHLw3HTCMMHf/?lang=pt>
29. Braga RC, Alves VM, Silva MFB, Muratov E, Fourches D, Lião LM, et al. Pred-hERG: A novel web-accessible computational tool for predicting cardiac toxicity. *Mol Inform* [Internet]. 2015 [citado el 29 de junio de 2023];34(10):698–701. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1002/minf.201500040>
30. Dawood Hend M., Shawky Eman, Hammada Hala M., Metwally Aly M., Ibrahim Reham S.. Chemical Constituents from *Artemisia annua* and *Vitex agnus-castus* as New Aromatase Inhibitors: In-vitro and In-silico Studies. *J. Mex. Chem. Soc* [revista en la Internet]. 2020 Dic [citado 2024 Feb 27] ; 64(4): 316-326. Disponible en:
http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-249X2020000400316&lng=es.
31. Irfan E. Screening of Active Constituents of *Artemisia annua* Against Viral Main Protease Mpro/CLpro of SARS-CoV-2—an In-silico Study [Internet]. *Edu.pk*. 2021 [citado el 27 de febrero de 2024]. Disponible en:
<https://thesis.cust.edu.pk/UploadedFiles/Eraj%20Irfan-MBS193016.pdf>
32. de Andrade EA, Machinski I, Ventura ACT, Barr SA, Pereira AV, Beltrame FL, et al. A Review of the Popular Uses, Anatomical and Biological Aspects of *Kalanchoe* (Crassulaceae): A Genus of Plants Known as “Miracle Leaf” [Internet]. *Preprints.org*. 2023 [citado el 29 de febrero de 2024]. Disponible en:
<https://www.preprints.org/manuscript/202306.1459/v1>
33. Choure K, Mukhija S, Gurnani C, Kumar V. EFFECT OF PGRS ON ORNAMENTAL PLANT BRYOPHYLLUM PINNATUM (LAM.) KURZ [Internet]. *Cloudfront.net*. [citado el 29 de febrero de 2024]. Disponible en:
[https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/47518135/article_ejbps_volume_3_january_issue_1-1451891530_1_1-libre.pdf?1469507847=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DEFFECT_OF_PGRS_ON_ORNAMENTAL_PLANT_BRYOPHYLLUM_PINNATUM_\(LAM.\)_KURZ.pdf&Expires=1709225770&Signature=Ojq6DzspD-IZih5yvGN5cqY1NNOBYgaCy3SaGR4~qK5QNjWefm6BOWPVQiOtoVXnDPjPoxGcoYS0pxEn8w9kUk3qeZ~Zhdmgq2UCm1ODHi77RA](https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/47518135/article_ejbps_volume_3_january_issue_1-1451891530_1_1-libre.pdf?1469507847=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DEFFECT_OF_PGRS_ON_ORNAMENTAL_PLANT_BRYOPHYLLUM_PINNATUM_(LAM.)_KURZ.pdf&Expires=1709225770&Signature=Ojq6DzspD-IZih5yvGN5cqY1NNOBYgaCy3SaGR4~qK5QNjWefm6BOWPVQiOtoVXnDPjPoxGcoYS0pxEn8w9kUk3qeZ~Zhdmgq2UCm1ODHi77RA)

[wytajb1r6B9r9er6xIbqR3abbzNn36Y3STyO3PBT1nMGweqPxwhR9D3L
Sv7lvpemvUpM307xeANOsN6YJhiRaxhgtnlwgkD0wnr4DMYm3pvFSvfv
x5K68OHuHGb~Zz2PeIbRAVvwGzwL2ULhCYTHARoz0G7Fr0GnywaLs
qRerDjg1hXNPq156RWXJG5~KEbpQwx4fUq76KhZQkXifL3T3NQ~Fp2
B0HUAtzK0XaJg_&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA](https://www.mdpi.com/1420-3049/28/23/7717)

34. Olaokun OO, Zubair MS. Antidiabetic activity, molecular docking, and ADMET properties of compounds isolated from bioactive ethyl acetate fraction of ficus lutea leaf extract. *Molecules* [Internet]. 2023 [citado el 27 de febrero de 2024];28(23):7717. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1420-3049/28/23/7717>
35. en KH, Nyokat N, Kuto CJ, Hamzah AS, Lim IF. Chemical constituents of *Artocarpus odoratissimus* from Sarawak. *J Appl Pharm Sci* [Internet]. 2017; Disponible en: https://japsonline.com/admin/php/uploads/2383_pdf.pdf
36. Kumar T, Shukla N, Khare N, Jha AK. Molecular Docking Studies of Possible Treatment of Diabetes using Vasicine against Islet Amyloid Polypeptide [Internet]. *Researchgate.net*. 2021 [citado el 29 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Noopur-Khare-2/publication/357173234_Molecular_Docking_Studies_of_Possible_Treatment_of_Diabetes_using_Vasicine_against_Islet_Amyloid_Polypeptide/links/61c0355d63bbd93242a7465a/Molecular-Docking-Studies-of-Possible-Treatment-of-Diabetes-using-Vasicine-against-Islet-Amyloid-Polypeptide.pdf
37. Khajuria V, Gupta S, Sharma N, Kumar A, Lone NA, Khullar M, et al. Anti-inflammatory potential of hentriacontane in LPS stimulated RAW 264.7 cells and mice model. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2017;92:175–86. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2017.05.063>
38. England E, Morris JW, Bussy C, Hancox JC, Shiels HA. The key characteristics of cardiotoxicity for the pervasive pollutant phenanthrene. *J Hazard Mater* [Internet]. 2024;(133853):133853. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2024.133853>
39. Gozalbes R, Julián-Ortiz JV, Fito-López C. Métodos computacionales en toxicología predictiva: aplicación a la reducción de ensayos con animales

en el contexto de la legislación comunitaria REACH [Internet]. Redalyc.org. 2018 [citado el 29 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/919/91932969008.pdf>

40. Acuña VA. Desarrollo de modelos QSAR para la predicción de la permeabilidad aparente en células Caco-2 de productos naturales provenientes de la biodiversidad [Internet]. cybertesis. 2023 [citado el 29 de febrero de 2024]. Disponible en: https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/19943/Acuna_gv.pdf?sequence=1&isAllowed=y

GLOSARIO

- ❖ **in silico:** Método teórico de investigación, en el que se utilizan especialmente modelos informatizados, que sirve para predecir la incidencia probable, toxicológica o de otro tipo, de las sustancias.
- ❖ **Antioxidantes:** son sustancias naturales o fabricadas por el hombre que pueden prevenir o retrasar algunos tipos de daños a las células.
- ❖ **Cardiotóxica:** término que se utiliza para definir a los compuestos químicos que son tóxicos para el corazón.
- ❖ **Fitoquímicos:** corresponden a metabolitos secundarios sintetizados por las plantas, que incluyen terpenos, ácidos fenólicos y tiólicos, lignanos y flavanoides, siendo estos últimos los más relevantes en términos cuali-cuantitativos.
- ❖ **Cardiotónicas:** sustancias que tienen un efecto tónico sobre el corazón o que pueden aumentar el gasto cardíaco.
- ❖ **Estasis:** estancamiento de sangre o de otro líquido en alguna parte del cuerpo.
- ❖ **Corola:** es la parte más interna de la envoltura floral y por tanto la más próxima a los órganos reproductores. Está formada por un número variable de piezas, llamadas pétalos, que por lo general carecen de clorofila y presentan una coloración variable.
- ❖ **Antera:** parte del estambre de las flores, que forma a modo de un saco pequeño, sencillo o doble, en donde se produce y se guarda el polen.
- ❖ **Angiogénesis:** es la formación de vasos sanguíneos nuevos. Este proceso consiste en la migración, crecimiento y diferenciación de células endoteliales, las cuales recubren las paredes internas de los vasos sanguíneos
- ❖ **Lipoxigenasa:** enzima de la clase de la clase oxidorreductasa que principalmente se encuentra en las plantas. Cataliza reacciones entre el linoleato y otros ácidos grasos y el oxígeno para formar derivados de hidroperoxi-ácidos grasos


ANEXOS

 <p>Universidad Católica de Cuenca</p>	<p>AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL</p>
---	---

Autorización de publicación en el repositorio institucional

Alexander Rodrigo Matamoros Salinas portador de la cédula de ciudadanía N° **0706151321** y **Melany Dayana Páez Vásquez** portadora de la cédula de ciudadanía N° **0105782056**. En calidad de autores y titulares de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **"EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD CARDIOTÓXICA DE LOS FITOQUÍMICOS PRESENTES EN LA PLANTA *Kalanchoe Pinnata*, EMPLEANDO MODELOS QSAR"** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **03 de abril de 2024**

F: 

Alexander Rodrigo Matamoros Salinas.

C.I. **0706151321**

F: 

Melany Dayana Páez Vásquez

C.I. **01025782056**