

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

CENTRO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS

Estudio químico y biodirigido de la especie vegetal *Cordia
dentata* Poir sobre su potencial anti-psoriasis

TESIS PROFESIONAL PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA:

Q.I. DIEGO CASTAÑEDA RECILLA

DIRECTORA:

DRA. MARÍA LUISA DEL CARMEN GARDUÑO RAMÍREZ

CODIRECTORA:

DRA. VALERI DOMÍNGUEZ VILLEGAS

CUERNAVACA, MORELOS

SEPTIEMBRE, 2026



Instituto de
Investigación en
Ciencias
Básicas y
Aplicadas



CENTRO DE
INVESTIGACIONES
QUÍMICAS

El presente trabajo de investigación se desarrolló en el Laboratorio 325: Química de Productos Naturales y Evaluaciones Farmacológicas del Centro de Investigaciones Químicas del Instituto de Investigación en Ciencias Básicas y Aplicadas la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, bajo la dirección de la *Dra. María Luisa del Carmen Garduño Ramírez* y la codirección de la *Dra. Valeri Domínguez Villegas*, con el apoyo de la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI) a través de la Beca Nacional para estudios de Posgrado con el número de apoyo 4016611.

RESUMEN

El presente estudio evaluó el potencial anti-psoriasis del extracto metanólico íntegro de las hojas de *Cordia dentata* Poir mediante un enfoque biodirigido. Para ello, se llevó a cabo el fraccionamiento cromatográfico del extracto, logrando la obtención de fracciones activas. El análisis estructural mediante técnicas espectroscópicas de Resonancia Magnética Nuclear (RMN 1D y 2D) e Infrarrojo (IR) permitió determinar que los componentes mayoritarios corresponden a estructuras base de tipo tetrapirrólico (feofitinas).

La actividad biológica se determinó empleando un modelo crónico *in vivo* de inducción de psoriasis con 12-o-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA) en ratones Swiss CD-1 durante un periodo de 21 días. Este análisis se complementó con estudios *in silico* para predecir propiedades farmacocinéticas, perfiles toxicológicos y posibles mecanismos de acción de los compuestos identificados. Los resultados indicaron que los tratamientos evaluados de *C. dentata* presentan una actividad anti-psoriasis significativa, destacando la muestra **CDDC'-FIV-A**, la cual mostró un porcentaje de inhibición del edema auricular del $74.07 \pm 6.34\%$ en comparación con el grupo control psoriásico, con un valor de significancia de $p \leq 0.0001$. En conjunto, los hallazgos sugieren que los derivados clorofílicos tipo feofitina poseen un papel relevante en la modulación de los procesos fisiopatológicos asociados a la psoriasis y posicionan a la especie vegetal *Cordia dentata* como una fuente prometedora de metabolitos secundarios con potencial aplicación en el desarrollo de nuevas terapias dermatológicas.

Dedicatoria

A mi madre, por su apoyo incondicional en todo momento y por ser mi mayor motivación para seguir adelante.

Agradecimientos

Quiero agradecer a la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (UAEM), al Instituto de Investigación en Ciencias Básicas y Aplicadas (IICBA) y al Centro de Investigaciones Químicas (CIQ), por brindarme el espacio y las instalaciones para mi formación. Asimismo, agradezco a la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECITHI) por la beca de posgrado otorgada para la realización de mis estudios maestría con el número de apoyo 4016611.

Expreso mi sincero agradecimiento a mis directoras de tesis la Dra. María Luisa del Carmen Garduño Ramírez y a la Dra. Valeri Domínguez Villegas, por su valiosa guía, acompañamiento académico y por todo el apoyo que me brindaron tanto dentro como fuera del laboratorio, motivándome a continuar superándome en cada etapa.

Agradezco también a los integrantes de mi comité tutorial, la Dra. Mayra Antúnez y el Dr. Jorge Guerrero por el tiempo dedicado a la evaluación de este proyecto y por sus observaciones que enriquecieron esta investigación.

A mis compañeros de laboratorio, a Ariana Salazar, Michell Valladares, Alicia Ramírez, Vania Huerta, Cecilia Lara, Jahir Villareal y Erick Martínez gracias por acompañarme a lo largo de este camino, por el apoyo mutuo y por todas las experiencias compartidas.

A Jaina Peña y Dahiana Osorio, quienes me acompañaron y apoyaron desde finales del primer semestre. Gracias porque a pesar de no compartir el mismo laboratorio en un inicio, siempre estuvieron al pendiente y dispuestas a brindarme su apoyo.

A mis amigos Luis Manuel Catalan, Kitzia Martínez y Antonio Mendoza, que nos conocimos desde la licenciatura y que a pesar de tomar caminos separados siempre me han apoyado, estado al pendiente de mis avances y han sido fundamentales para mantener el buen ánimo a lo largo de este trayecto.

A Adriana Olvera, te agradezco todo el entusiasmo que me contagiaste durante este proceso. Gracias por acompañarme y apoyarme en gran parte de la fase experimental, especialmente en el trabajo *in vivo*, por tenerme paciencia y hacer que aprendiéramos tantas cosas juntos. A veces fallamos y muchas veces acertamos, pero siempre nos llevamos aprendizajes nuevos. Te agradezco tanto que estuvieras ahí, haciendo que el trabajo pesado se convirtiera en una experiencia compartida tan enriquecedora.

A Yatziri Juárez, mi mejor amiga, que a pesar de que a veces el tiempo o el cansancio no nos permitían vernos tanto, siempre encontró la forma de estar ahí para escucharme y animarme. Gracias por escucharme siempre y brindarme tu amistad incondicional.

De manera muy especial, quiero agradecer a mi madre. Gracias por tu amor, por tus sacrificios y por creer siempre en mí, incluso en los momentos más exigentes de este proceso. Tu fortaleza y tu respaldo incondicional han sido mi mayor motor; este logro es tan tuyo como mío.

Agradezco a todos los que directa o indirectamente contribuyeron a la finalización de este trabajo de investigación. Aunque no es posible mencionar a cada persona individualmente su apoyo y buena voluntad son profundamente apreciados y siempre serán recordados.

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	3
2.1. La piel	3
2.2. Psoriasis	5
2.2.1. Inflamacion y psoriasis	7
2.2.2. Vías de señalización y blancos terapéuticos en psoriasis	9
2.2.3. Tratamientos medicinales para el control de la psoriasis	10
2.2.4. Tratamientos alternativos para el control de la psoriasis	15
2.2.4.1. Fototerapia	15
2.2.4.2. Plantas medicinales	16
2.3. Uso de bioensayos en el estudio de plantas medicinales	18
2.3.1. Modelos <i>in vivo</i> para el estudio de sustancias anti-psoriasis	19
2.3.1.1. Modelos animales inducibles	21
2.3.1.2. Modelos animales transgénicos	22
2.3.1.3. Modelos humanizado (Xenoinjerto)	22
2.3.2. Aspectos clave de los modelos animales en psoriasis	23
2.3.3. Bioética en el uso de animales de experimentación	24
2.3.4. Bioensayo de toxicidad/letalidad con <i>Artemia salina</i>	25
2.4. Herramientas <i>in silico</i>	26
2.4.1. <i>Molinspiration</i>	27
2.4.2. <i>SwissADME</i>	27
2.4.3. <i>PASS Online</i>	28
2.4.4. <i>ADMETlab 2.0</i>	29
2.4.5. <i>NERDD</i>	29
2.5. El Género <i>Cordia</i> y la Especie <i>Cordia dentata</i> Poir	30
2.5.1. Antecedentes farmacológicos del género <i>Cordia</i>	32
2.5.2. Antecedentes químicos del género <i>Cordia</i>	35
2.5.3. <i>Cordia dentata</i> Poir.	47
2.5.3.1 Quinonas	49
2.5.3.2. Shikoninas y Alkanninas	51

2.5.3.3. Feofitinas	51
3. JUSTIFICACIÓN	55
4. HIPÓTESIS.....	56
5. OBJETIVOS	56
5.1. OBJETIVO GENERAL	56
5.2. OBJETIVOS PARTICULARES.....	56
6. METODOLOGÍA.....	57
6.1. Colecta de la especie vegetal	57
6.2. Obtención del extracto metanólico íntegro	57
6.2.1. Secado del material vegetal	57
6.2.2. Trituración y maceración	57
6.2.3. Filtrado y concentración del extracto	58
6.3. Fraccionamiento y obtención de componentes mayoritarios.....	59
6.3.1 Fraccionamiento por Cromatografía a Presión Reducida (CCPR).....	59
6.3.2. Monitoreo y agrupación de fracciones.	60
6.3.3. Fraccionamiento por Cromatografía en Columna Abierta y obtención de componentes mayoritarios	60
6.4. caracterización estructural de los compuestos aislados.	61
6.4.1. Análisis por Resonancia Magnética Nuclear (RMN).....	61
6.4.2. Espectroscopía Infrarroja (IR).....	62
6.5. Evaluación farmacológica: Modelo <i>in vivo</i> Anti-Psoriasis	62
6.5.1. Selección y aclimatación	63
6.5.2. Inducción de la psoriasis	63
6.5.3. Diseño de grupos experimentales y régimen de tratamientos	64
6.5.4. Evaluación del efecto fitoterapéutico	66
6.5.5. Análisis estadísticos	66
6.6. Ensayo de letalidad sobre <i>Artemia salina</i>.....	67
6.6.1. Preparación de las muestras.....	67
6.6.2. Diseño experimental del bioensayo.....	68

6.6.3.	Evaluación de la mortalidad	68
6.7.	Estudio <i>in silico</i> de los componentes del género <i>Cordia</i>	68
6.7.1.	Construcción de las moléculas en estudio	69
6.7.2.	Cálculo de Propiedades Fisicoquímicas y Farmacocinéticas	69
6.7.3.	Bioactividad y riesgos toxicológicos.....	69
6.7.4.	Metabolismo.....	70
7.	<i>DISCUSIÓN Y RESULTADOS</i>	71
7.1	Colecta de la especie vegetal	71
7.2.	Obtención del extracto metanólico íntegro	73
7.2.1.	Comparación cromatográfica entre extractos.	76
7.3.	Fraccionamiento del extracto metanólico íntegro	78
7.3.1.	Fraccionamiento por columna cromatográfica a presión reducida	78
7.3.2.	Fraccionamiento por columna cromatográfica abierta.....	82
7.4.	Obtención de compuestos mayoritarios	86
7.5.	Elucidación estructural de CDDC'-FIV-A y CDDC'-FIV-B.....	89
7.5.1.	Compuesto CDDC'-FIV-A	89
7.5.2.	Compuesto CDDC'-FIV-B	100
7.6.	Evaluación <i>in vivo</i> anti-psoriasis	111
7.7.	Estudio de toxicidad sobre <i>Artemia salina</i>	124
7.8.	Estudio <i>in silico</i> de los componentes del género <i>Cordia</i>	130
8.	<i>CONCLUSIONES</i>	144
9.	<i>PERSPECTIVAS</i>	146
10.	<i>ANEXOS</i>.....	147
	ANEXO A.....	147
	ANEXO B.....	153
11.	<i>BIBLIOGRAFÍA</i>	162

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Anatomía de la piel (McGrath, J. A., <i>et al.</i> , 2024).	3
Figura 2. Prevalencia de psoriasis en el mundo (Global Psoriasis Atlas, 2023).....	6
Figura 3. Tipos de psoriasis. a) psoriasis en placa, b) psoriasis guttata, c) psoriasis pustular, d) psoriasis eritrodermica. (Colleyville Dermatology. s.f.).	7
Figura 4. Patogénesis de la psoriasis (Sieminska, I., <i>et al.</i> , 2024).....	10
Figura 5. Calculadora <i>PASI online</i> para valoración de la gravedad de la psoriasis (PASI Training, n.d.).....	11
Figura 6. Estructuras químicas de los tratamientos tópicos para psoriasis, a) vitamina D, b) vitamina A, c) antralina	12
Figura 7. Estructura química del metotrexato	13
Figura 8. Estructura química de la ciclosporina	14
Figura 9: Estructura química de la acitretina	14
Figura 10. <i>Aloe vera</i> (Aloe plus lanzarote, s.f.).....	17
Figura 11. Estructura química de la curcumina.	17
Figura 12. <i>Matricaria recutita</i> L (iNaturalist, s.f.) & estructura del chamazuleno.	18
Figura 13: La patogénesis de la psoriasis en ratones (Chuang, S.-Y., <i>et al.</i> , 2018).	20
Figura 14. Estructura química del éster de forbol 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA) y representación esquemática del modelo murino inducido por TPA (Ilustración creada en BioRender.com).....	21
Figura 15. Ciclo de vida de <i>A. salina</i> . Ntungwe N, E., <i>et al.</i> , 2020	25
Figura 16. Fotografías de <i>Cordia dentata</i> Poir (Cisneros, P., 2018).	30
Figura 17. Mapa de la distribución de la especie vegetal <i>Cordia dentata</i> Poir en América (iNaturalist 2024).	31
Figura 18. Estructuras químicas de compuestos aislados del género <i>Cordia</i> (1-16) (Oza, M. J., <i>et al.</i> , 2017).....	36
Figura 19. Estructuras químicas de compuestos aislados del género <i>Cordia</i> (17-34) (Oza, M. J., <i>et al.</i> , 2017).....	37
Figura 20. Estructuras químicas de compuestos aislados del género <i>Cordia</i> (35-47) (Oza, M. J., <i>et al.</i> , 2017).....	38
Figura 21. Estructuras químicas de compuestos aislados del género <i>Cordia</i> (48-63) (Oza, M. J., <i>et al.</i> , 2017).....	39
Figura 22. Estructuras químicas de compuestos aislados del género <i>Cordia</i> (64-77) (Oza, M. J., <i>et al.</i> , 2017).....	40

Figura 23. Estructuras químicas de compuestos aislados del género <i>Cordia</i> (78-85) (Oza, M. J., <i>et al.</i> , 2017).....	41
Figura 24: Estructuras químicas de compuestos aislados del género <i>Cordia</i> (86-94) (Oza, M. J., <i>et al.</i> , 2017).....	42
Figura 25. Estructuras químicas de compuestos aislados del género <i>Cordia</i> (95-120) (Oza, M. J., <i>et al.</i> , 2017).....	43
Figura 26: Estructuras químicas de compuestos aislados del género <i>Cordia</i> (121-138) (Oza, M. J., <i>et al.</i> , 2017).....	44
Figura 27. Estructuras químicas de compuestos aislados del género <i>Cordia</i> (139-152) (Oza, M. J., <i>et al.</i> , 2017).....	45
Figura 28. Estructuras químicas de compuestos aislados del género <i>Cordia</i> (153-173) (Oza, M. J., <i>et al.</i> , 2017).....	46
Figura 29. Resultados del estudio biodirigido del potencial antiinflamatorio de <i>Cordia dentata</i> en el modelo de TPA en oreja de ratón (Hernández-Miranda, E. 2011)	48
Figura 30. Esquema de formación de quinonas en el género <i>Cordia</i>	50
Figura 31. Estructuras de (a)shikonina y (b)alkinnina.	51
Figura 32. Estructuras moleculares de (a) clorofila a y (b) clorofila b.	52
Figura 33. Estructuras de derivados de feofitina a (Oza, M. J., <i>et al.</i> , 2017).....	53
Figura 34. Diagrama de flujo del proceso de obtención del extracto metanólico íntegro de <i>Cordia dentata</i> Poir.....	58
Figura 35. Representación de las técnicas cromatográficas implementadas para el aislamiento de los metabolitos secundarios.	59
Figura 36. Representación de las técnicas espectroscópicas y espectrométrica utilizadas.	62
Figura 37. Desarrollo metodológico del modelo <i>in vivo</i> de inducción a la psoriasis.	65
Figura 38. Proceso metodológico del modelo <i>in vivo</i> para la evaluación farmacológica anti-psoriasis de la especie vegetal <i>Cordia dentata</i> Poir.....	67
Figura 39. Proceso metodológico del estudio <i>in silico</i>	69
Figura 40. Ubicación geográfica de la colecta de <i>Cordia dentata</i> Poir. en el poblado Lorenzo Vázquez, municipio de Tlaquiltenango, Morelos.	71
Figura 41. Características morfológicas de <i>Cordia dentata</i> Poir: fotografías del árbol, flores y hojas tomadas durante la colecta.....	72
Figura 42. Muestras representativas de hojas y flores de <i>Cordia dentata</i> Poir recolectadas.	72

Figura 43. Ejemplar herborizado de <i>Cordia dentata</i> Poir. registrado en el Herbario Nacional de México (MEXU) (Departamento de Botánica, Instituto de Biología, 2019).	73
Figura 44. Proceso de secado de las hojas de <i>Cordia dentata</i> Poir.	73
Figura 45. Comparación visual entre la primera y la séptima maceración del material vegetal de <i>Cordia dentata</i> Poir en metanol (MeOH).	74
Figura 46. Etapas del procedimiento para la obtención del extracto metanólico íntegro de las hojas de <i>Cordia dentata</i> Poir.	74
Figura 47. Proceso de obtención del extracto metanólico íntegro de las hojas de <i>Cordia dentata</i> Poir y sus respectivos pesos.	75
Figura 48. Comparación cromatográfica de los extractos metanólicos de <i>Cordia dentata</i> Poir sin revelar.	77
Figura 49. Comparación cromatográfica de los extractos metanólicos de <i>Cordia dentata</i> Poir reveladas bajo radiación UV.	77
Figura 50. Comparación cromatográfica de los extractos metanólicos de <i>Cordia dentata</i> Poir reveladas con sulfato cérico amoniacal.	77
Figura 51. Montaje y fraccionamiento del extracto metanólico íntegro de las hojas de <i>Cordia dentata</i> Poir.	78
Figura 52. CCF de las 60 fracciones recolectadas mediante cromatografía en columna a presión reducida.	79
Figura 53. CCF de las fracciones representativas del extracto metanólico íntegro obtenidas mediante cromatografía en columna a presión reducida.	80
Figura 54. Comparación por CCF entre la fracción CDDC-FIV y la fracción EHCD-FVI reportada por Hernández-Miranda, E. (2011).	81
Figura 55. Cromatografía en columna abierta del extracto metanólico íntegro de las hojas de <i>Cordia dentata</i> Poir.	82
Figura 56. Fraccionamiento y concentración del extracto metanólico de las hojas de <i>Cordia dentata</i> Poir.	83
Figura 57. CCF de las fracciones del extracto metanólico íntegro de las hojas de <i>Cordia dentata</i> Poir obtenidas mediante cromatografía en columna abierta.	84
Figura 58. CCF de las fracciones representativas del extracto metanólico íntegro obtenidas mediante cromatografía en columna abierta.	84
Figura 59. Cromatografía en capa preparativa de la fracción CDDC'-FIV .	86
Figura 60. Filtrado y concentración de los compuestos CDDC'-FIV-A y CDDC'-FIV-B aislados de la fracción CDDC'-FIV .	87

Figura 61. CCF de los compuesto CDDC'-FIV-A y CDDC'-FIV-B aislados por CCP reveladas bajo radiación UV y con sulfato cérico amoniacal.	87
Figura 62. CCF-2D de los compuestos CDDC'-FIV-A y CDDC'-FIV-B reveladas bajo radiación UV y con sulfato cérico amoniacal.	88
Figura 63. Espectro experimental de IR obtenido de CDDC'-FIV-A	91
Figura 64. Espectro experimental RMN ¹ H (CDCl ₃) de CDDC'-FIV-A	92
Figura 65. Expansión del espectro de RMN ¹ H de CDDC'-FIV-A (δ 11.0–6.0 ppm).....	93
Figura 66. Expansión del espectro de RMN ¹ H de CDDC'-FIV-A (δ 6.0–0.0 ppm).....	93
Figura 67. Espectro experimental RMN ¹³ C (CDCl ₃) de CDDC'-FIV-A	94
Figura 68. Expansión del espectro de RMN ¹³ C de CDDC'-FIV-A (δ 220–110 ppm).	95
Figura 69. Expansión del espectro de RMN ¹³ C de CDDC'-FIV-A (δ 110-0 ppm).	96
Figura 70. Espectro experimental HSQC de CDDC'-FIV-A en CDCl ₃	97
Figura 71. Espectro experimental HMBC de CDDC'-FIV-A en CDCl ₃	98
Figura 72. Propuesta del esqueleto macrocíclico tetrapirrólico (feofitina a) como componente mayoritario presente en la mezcla activa CDDC'-FIV-A	99
Figura 73. Espectro experimental de IR obtenido de CDDC'-FIV-B	101
Figura 74. Espectro experimental RMN ¹ H (CDCl ₃) de CDDC'-FIV-B	103
Figura 75. Expansión del espectro de RMN ¹ H de CDDC'-FIV-B (δ 10.0–6.0 ppm).....	103
Figura 76. Expansión del espectro de RMN ¹ H de CDDC'-FIV-B (δ 6.0–0.0 ppm).....	104
Figura 77. Espectro experimental RMN ¹³ C (CDCl ₃) de CDDC'-FIV-B	105
Figura 78. Expansión del espectro de RMN ¹³ C de CDDC'-FIV-B (δ 220–110 ppm).	106
Figura 79. Expansión del espectro de RMN ¹³ C de CDDC'-FIV-B (δ 110–0 ppm).	106
Figura 80. Espectro experimental HSQC de CDDC'-FIV-B en CDCl ₃	108
Figura 81. Espectro experimental HMBC de CDDC'-FIV-B en CDCl ₃	109
Figura 82. Valores de desplazamiento químico (δ, ppm) de ¹ H y ¹³ C asignados al homólogo macrocíclico de feofitina a en la fracción CDDC-FIV-B	110
Figura 83. Administración percutánea de tratamientos, vehículos y TPA.....	111
Figura 84. Progresión del grosor auricular en ratones de la cepa Swiss CD-1 tratados con TPA durante 21 días en diferentes grupos de estudio. G1 (control sano), G2 (control psoriásico), G3 (metotrexato), G4 (extracto metanólico íntegro), G5 (Fracción CDDC'-FIV), G6 (Muestra CDDC'-FIV-A), G7 (Muestra CDDC'-FIV-B). Los valores representan el aumento del grosor (mm) y son presentados como la media ± desviación estándar (mm).	118

Figura 85. Porcentaje de inhibición del aumento del grosor auricular. La inhibición se calculó con respecto al control psoriásico (G2), el cual se normalizó a un 0% de inhibición. Las barras de error representan la desviación estándar. ns (no significativo), * ($p<0.05$), y **** ($p<0.0001$).....	122
Figura 86. Selección y transferencia de nauplios de <i>Artemia salina</i> para el bioensayo de toxicidad.....	124
FIGURA A. 1. SUPERPOSICIÓN DEL ESPECTRO DE RMN ^1H SIMULADO EN <i>MESTRENOVA</i> DE FEOFITINA A (ROJO) Y EL ESPECTRO EXPERIMENTAL DE CDDC'-FIV-A (VERDE)	153
Figura A. 2. Superposición del espectro RMN ^1H simulado en <i>MestReNova</i> de Feofitina A (Rojo) y el espectro experimental de CDDC'-FIV-B (Azul)	154
Figura A. 3. Superposición del espectro de RMN ^1H simulado en <i>MestReNova</i> de 13²-Hidroxifeofitina A (Rojo) y el espectro experimental de CDDC'-FIV-A (Verde) ..	154
Figura A. 4. Superposición del espectro RMN ^1H simulado en <i>MestReNova</i> de 13²-Hidroxifeofitina A (Rojo) y el espectro experimental de CDDC'-FIV-B (Azul)	155
Figura A. 5. Superposición del espectro de RMN ^1H simulado en <i>MestReNova</i> de 17³-Etoxifeoforbida A (Rojo) y el espectro experimental de CDDC'-FIV-A (Verde)	155
Figura A. 6. Superposición del espectro RMN ^1H simulado en <i>MestReNova</i> de 17³-Etoxifeoforbida A (Rojo) y el espectro experimental de CDDC'-FIV-B (Azul) ..	156
Figura A. 7. Superposición del espectro de RMN ^1H simulado en <i>MestReNova</i> de 13²-hidroxi-17³-etoxifeoforbida A (Rojo) y el espectro experimental de CDDC'-FIV-A (Verde)	156
Figura A. 8. Superposición del espectro RMN ^1H simulado en <i>MestReNova</i> de 13²-hidroxi-17³-etoxifeoforbida A (Rojo) y el espectro experimental de CDDC'-FIV-B (Azul)	157
Figura A. 9. Superposición del espectro de RMN ^{13}C simulado en <i>MestReNova</i> de Feofitina A (Rojo) y el espectro experimental de CDDC'-FIV-A (Verde)	157
Figura A. 10. Superposición del espectro RMN ^{13}C simulado en <i>MestReNova</i> de Feofitina A (Rojo) y el espectro experimental de CDDC'-FIV-B (Azul)	158
Figura A. 11. Superposición del espectro de RMN ^{13}C simulado en <i>MestReNova</i> de 13²-Hidroxifeofitina A (Rojo) y el espectro experimental de CDDC'-FIV-A (Verde) ..	158
Figura A. 12. Superposición del espectro RMN ^{13}C simulado en <i>MestReNova</i> de 13²-Hidroxifeofitina A (Rojo) y el espectro experimental de CDDC'-FIV-B (Azul)	159
Figura A. 13. Superposición del espectro de RMN ^{13}C simulado en <i>MestReNova</i> de 17³-Etoxifeoforbida A (Rojo) y el espectro experimental de CDDC'-FIV-A (Verde)	159

Figura A. 14. Superposición del espectro RMN ^{13}C simulado en <i>MestReNova</i> de 17³-Etoxifeoforbida A (Rojo) y el espectro experimental de CDDC'-FIV-B (Azul) ..	160
Figura A. 15. Superposición del espectro de RMN ^{13}C simulado en <i>MestReNova</i> de 13²-hidroxi-17³-etoxifeoforbida A (Rojo) y el espectro experimental de CDDC'-FIV-A (Verde)	160
Figura A. 16. Superposición del espectro RMN ^{13}C simulado en <i>MestReNova</i> de 13²-hidroxi-17³-etoxifeoforbida A (Rojo) y el espectro experimental de CDDC'-FIV-B (Azul)	161

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resumen de los principales tipos de modelos que se utilizan actualmente para estudiar la psoriasis (Hawkes, J. E., <i>et al.</i> , 2018).....	23
Tabla 2. Descripción de los usos etnobotánicos y distribución de especies del género <i>Cordia</i> (Oza, M. J., <i>et al.</i> , 2017).....	32
Tabla 3. Resultados obtenidos en el modelo <i>in vivo</i> agudo de inducción de inflamación con TPA en oreja de ratón del estudio biodirigido del extracto metanólico íntegro y fracciones del <i>Cordia dentata</i> (Hernández-Miranda, E. 2011).....	48
Tabla 4. Fases del desarrollo metodológico del estudio <i>in vivo</i> y el tratamiento implementado con cada grupo.....	64
Tabla 5. Fraccionamiento del extracto metanólico íntegro de las hojas de <i>Cordia dentata</i> Poir.....	79
Tabla 6. Fraccionamiento del extracto metanólico íntegro de las hojas de <i>Cordia dentata</i> Poir.....	80
Tabla 7. Fraccionamiento del extracto metanólico íntegro de las hojas de <i>Cordia dentata</i> Poir.....	83
Tabla 8. Fracciones representativas del extracto metanólico íntegro de las hojas de <i>Cordia dentata</i> Poir.	85
Tabla 9. Distribución de tratamiento de los grupos en estudio.....	112
Tabla 10. Signos macroscópicos observados en las orejas no tratadas (izquierdas).	114
Tabla 11. Signos macroscópicos observados en las orejas tratadas (derechas).	115
Tabla 12. Diferencia de grosor auricular (mm) entre la oreja tratada y no tratada de los en grupos en estudio.	118
Tabla 13. Resultados de las comparaciones múltiples de Dunnett sobre el aumento del grosor auricular (mm).	121
Tabla 14. Porcentaje de inhibición del edema auricular de los tratamientos evaluados en el modelo de psoriasis inducido por TPA.	122
Tabla 15. Valores porcentuales de mortalidad máxima de <i>Cordia dentata</i> Poir frente <i>Artemia salina</i>	126
Tabla 16. Comparación visual de los grupos en estudio en T ₀ y T ₂₄	126
Tabla 17. Estructuras 2D y 3D de las moléculas analizadas en el estudio <i>in silico</i>	132
Tabla 18. Secuencia SMILES de las moléculas analizadas en el estudio <i>in silico</i>	134

Tabla 19. Propiedades fisicoquímicas de las moléculas analizadas en el estudio <i>in silico</i>	136
Tabla 20. Propiedades farmacológicas y bioactividad de las moléculas analizadas en el estudio <i>in silico</i>	137
Tabla 21. Evaluación de riesgos de toxicidad y potencial de sensibilización de la piel de las moléculas analizadas en el estudio <i>in silico</i>	140
Tabla 22. Fame y sitio de metabolismo (S _o M).....	141
Tabla A. 1. Datos experimentales de IR de CDDC'-FIV-A	148
Tabla A. 2. Parámetros experimentales espectroscópicos de Resonancia Magnética Nuclear de Protón (RMN- ¹ H) de CDDC'-FIV-A en CDCl ₃	148
Tabla A. 3. Parámetros experimentales del desplazamiento Químico de Carbono (RMN ¹³ C) de CDDC'-FIV-A en CDCl ₃	149
Tabla A. 4. Correlaciones Directas ¹ H- ¹³ C de CDDC'-FIV-A obtenidas del espectro experimental HSQC.....	149
Tabla A. 5. Correlaciones a dos y tres enlaces ¹ H- ¹³ C de CDDC'-FIV-A obtenidas del espectro experimental HMBC.....	150
Tabla A. 6. Datos experimentales de IR de CDDC'-FIV-B	151
Tabla A. 7. Parámetros experimentales espectroscópicos de Resonancia Magnética Nuclear de Protón (RMN- ¹ H) de CDDC'-FIV-B en CDCl ₃	151
Tabla A. 8. Parámetros experimentales del desplazamiento de Carbono (RMN ¹³ C) de CDDC'-FIV-B en CDCl ₃	152
Tabla A. 9. Correlaciones Directas ¹ H- ¹³ C de CDDC'-FIV-B obtenidas del espectro experimental HSQC.....	152
Tabla A. 10. Correlaciones a dos y tres enlaces ¹ H- ¹³ C de CDDC'-FIV-B obtenidas del espectro experimental HMBC.....	153

1. INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una dermatosis inflamatoria crónica de la piel que afecta a millones de personas en todo el mundo y tiene un impacto considerable en la calidad de vida de quienes la padecen (Tiucă, O. M., *et al.*, 2023). Las terapias disponibles para el tratamiento de la psoriasis suelen presentar pérdida de efectividad con el tiempo y la aparición de efectos adversos que limitan su uso prolongado (Xie, J., *et al.*, 2021). Ante esta problemática, el estudio de compuestos naturales con potencial terapéutico se ha convertido en una alternativa prometedora para el desarrollo de nuevas terapias.

Cordia dentata Poir es una especie vegetal perteneciente a la familia *Boraginaceae*. *C. dentata* es reconocida en la medicina tradicional mexicana por sus propiedades emolientes y antiinflamatorias, sin embargo, su potencial utilidad en el tratamiento de enfermedades dermatológicas como la psoriasis no ha sido ampliamente evaluada. Estudios previos sobre especies del género *Cordia* han reportado la presencia de una amplia diversidad de metabolitos secundarios, entre los que destacan las naftoquinonas (como la shikonina, la alkannina y las cordiaquinonas), así como los derivados de feofitina como compuestos con actividades antiinflamatorias, antioxidantes y cicatrizantes (Oza, M. J., *et al.*, 2017). No obstante, la composición química específica de los constituyentes activos en las hojas de esta especie puede diferir de los patrones moleculares reportados para el género, abriendo la posibilidad de identificar otras familias de compuestos con alto valor biológico.

Este estudio tuvo como objetivo evaluar mediante un enfoque biodirigido el potencial anti-psoriasis del extracto metanólico íntegro de hojas de *Cordia dentata* Poir. Para ello, se llevaron a cabo procesos cromatográficos para el fraccionamiento del extracto y obtención de fracciones enriquecidas, a las que se les realizó el análisis estructural mediante técnicas espectroscópicas de resonancia magnética nuclear (1D y 2D) e infrarrojo (IR). Asimismo, se realizaron estudios *in vivo*

empleando el modelo de inducción de psoriasis con TPA (12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato), y estudios *in silico* enfocados en predecir la actividad farmacológica, perfiles toxicológicos y los posibles mecanismos de acción de las estructuras base de los metabolitos secundarios identificados, en comparación con los perfiles de derivados de quinonas (shikoninos, alkininos y cordiaquinonas), además de derivados de feofitina a (clorinas) contribuyendo así a la validación científica de su uso tradicional y al conocimiento fitoquímico y farmacológico de esta especie.

2. ANTECEDENTES

2.1. La piel

La piel es el órgano más grande del cuerpo humano y actúa como la primera barrera de protección al entorno externo. Su estructura está formada por tres capas principales. Además de su papel protector, participa en la regulación térmica, la percepción sensorial y el equilibrio hídrico (Lotfollahi, Z., 2024).

Estructuralmente, la piel está formada por tres capas principales (Figura 1): la epidermis, la dermis y la hipodermis o tejido subcutáneo (Abdo, J. M., *et al.*, 2020).

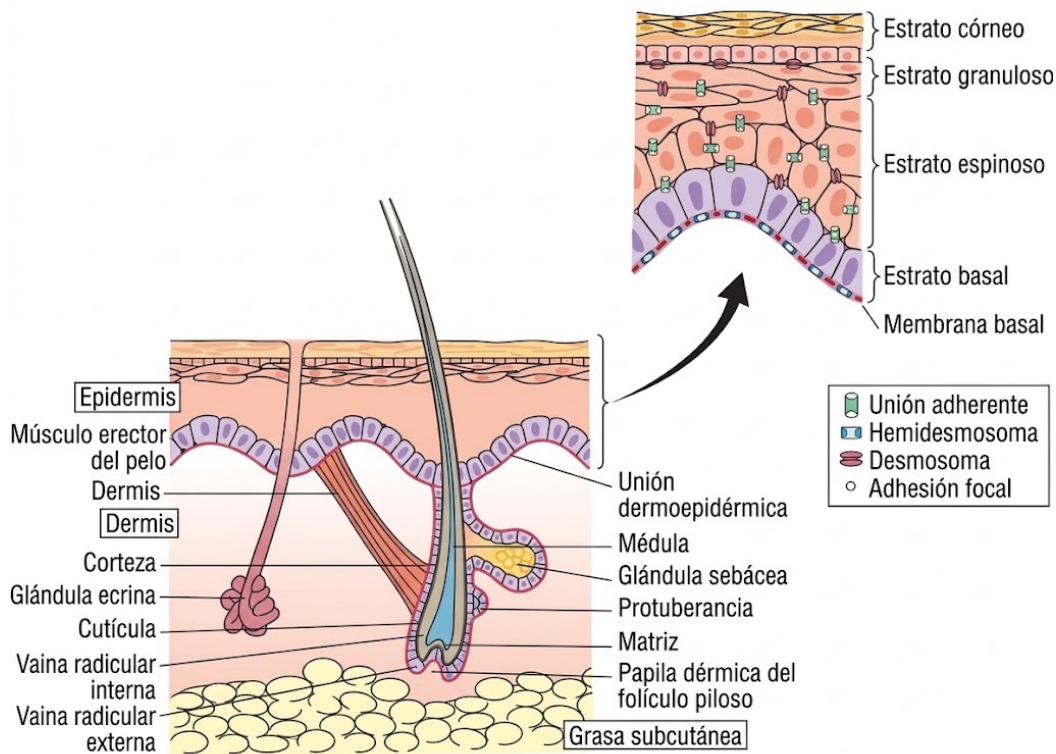


Figura 1. Anatomía de la piel (McGrath, J. A., *et al.*, 2024).

Epidermis: La epidermis está compuesta principalmente por queratinocitos, y presenta un grosor promedio de 0.05 a 0.1 mm en sus capas celulares vivas (McGrath, J. A., *et al.*, 2024). Así mismo, la epidermis está formada por 4 capas:

1. **Estrato basal:** Es la capa más profunda de la epidermis. Contiene células madre que generan nuevos queratinocitos y melanocitos que producen el pigmento de la piel. Se encuentra unida a la dermis mediante la membrana basal (Lotfollahi, Z., 2024).
2. **Estrato espinoso:** Situado por encima de la capa basal, este estrato está formado por varias capas de queratinocitos de forma poliédrica (Lotfollahi, Z., 2024).
3. **Estrato granuloso:** Esta capa, compuesta por 3 a 5 hileras de células, se ubica por encima de la capa espinosa y se caracteriza por la presencia de gránulos citoplasmáticos (Lotfollahi, Z., 2024).
4. **Estrato corneo:** Es la capa más externa de la epidermis, compuesta por queratinocitos muertos, planos y sin núcleo. Forma una barrera protectora e impermeable (Lotfollahi, Z., 2024).

La renovación de la epidermis comienza en la capa basal, donde las células proliferan y migran hacia la superficie atravesando las capas espinosas, granulosa y el estrato córneo. Este proceso de diferenciación celular dura aproximadamente 30 días, aunque se acelera en patologías como la psoriasis (McGrath, J. A., *et al.*, 2024).

Dermis: La dermis es una capa de tejido conectivo que proporciona soporte estructural y resistencia mecánica a la piel. Está compuesta por una red de proteínas y polisacáridos que, además de dar firmeza, contribuyen a la retención de agua. Su grosor varía según la región corporal, desde menos de 0.5 mm hasta más de 5 mm (McGrath, J. A., *et al.*, 2024).

Hipodermis: La hipodermis, o tejido subcutáneo, es la capa más profunda de la piel. Está formada principalmente por tejido adiposo que actúa como

amortiguador frente a impactos, regula la temperatura corporal y participa activamente en el metabolismo energético. Junto con la dermis, constituye una barrera eficaz frente a agresiones térmicas y mecánicas (Baroni, A., *et al.*, 2012)

Las enfermedades cutáneas representan la cuarta causa más común de afecciones en humanos, afectando a cerca de un tercio de la población mundial. A pesar de su alta prevalencia y visibilidad, su impacto suele ser subestimado. Estas patologías pueden generar molestias persistentes, como prurito intenso o desfiguración, y algunas, como la psoriasis, implican tratamientos prolongados y costosos (Flohr, C., *et al.*, 2021).

2.2. Psoriasis

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel con rasgos patógenos autoinmunes caracterizada por la proliferación descontrolada de queratinocitos, con presencia de eritema cutáneo, descamación y en algunos casos puede llegar a afectar articulaciones y la uñas, además de relacionarse con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, diabetes, dislipidemia y síndrome metabólico (Rendon, A., *et al.*, 2019 & Tiucă, O. M., *et al.*, 2023).

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, se estima que la prevalencia de psoriasis en países desarrollados oscila entre el 1.5% y el 5%. En la Figura 2 se muestra la distribución y prevalencia de la psoriasis a nivel mundial, donde la escala del recuadro señala el rango porcentual de la población afectada según la intensidad de color (desde 0%–0.5% hasta valores superiores al 2%). En México esta enfermedad afecta aproximadamente a 2.5 millones de personas de las cuales 25% cursan un cuadro clínico de moderado a grave (Tiucă, O. M., *et al.*, 2023 & Cerón, E. L., *et al.*, 2020).

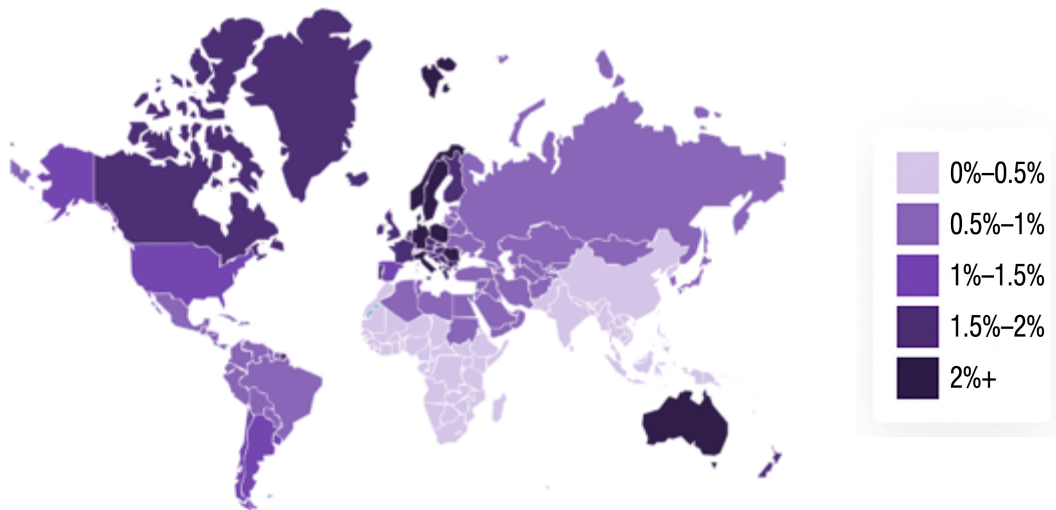


Figura 2. Prevalencia de psoriasis en el mundo (Global Psoriasis Atlas, 2023)

La etiología de la psoriasis sugiere una naturaleza multifactorial, influenciada por predisposición genética y factores desencadenantes ambientales. La presencia de antecedentes familiares positivos aumenta significativamente el riesgo de desarrollar psoriasis entre familiares de primer y segundo grado. Además, se han identificado desencadenantes no específicos, como traumatismos cutáneos, irritantes químicos o infecciones microbianas que pueden desencadenar o exacerbar el desarrollo de la psoriasis (Deng, Y., *et al.*, 2016 & Tiucă, O. M., *et al.*, 2023).

Los patrones morfológicos de la psoriasis se dividen en:

- a) Psoriasis vulgar o en placa: se caracteriza por la presencia de placas demarcadas, eritematosas y pruríticas cubiertas de escamas plateadas, puede cubrir áreas grandes de piel, siendo el torso, las superficies extensoras de las extremidades y el cuero cabelludo las ubicaciones más comunes.
- b) Psoriasis guttata: es una variable con un inicio agudo de pequeñas placas eritematosas que por lo general afecta a niños o adolescentes y suele desencadenarse por infecciones estreptocócicas.

- c) Psoriasis pustular: es una variante aguda que se caracteriza por múltiples pústulas estériles que se fusionan.
- d) Psoriasis eritrodermia: es una afección aguda en la que más del 90% de la superficie total del cuerpo es eritematosa e inflamada.

De estos patrones morfológicos (Figura 3), la psoriasis en placa es la más usual, y se le atribuye alrededor del 90% de los casos de psoriasis, (Cerón, E. L., *et al.*, 2020 & Rendon, A., *et al.*, 2019)

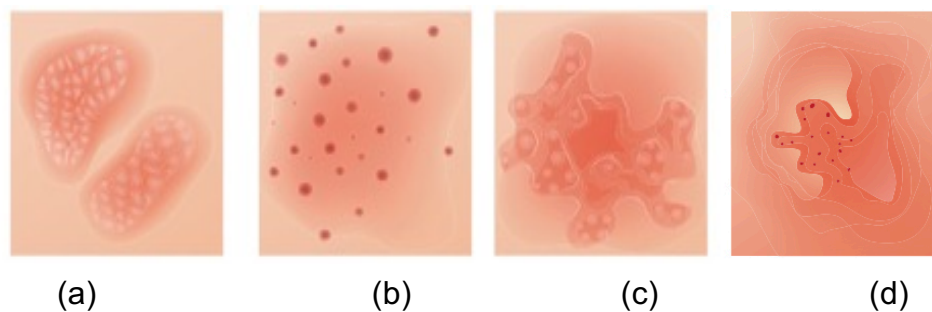


Figura 3. Tipos de psoriasis. a) psoriasis en placa, b) psoriasis guttata, c) psoriasis pustular, d) psoriasis eritrodermica. (Colleyville Dermatology. s.f.).

2.2.1. Inflamacion y psoriasis

La inflamación es una respuesta biológica compleja que se desencadena ante una agresión tisular de origen físico, químico o biológico, y constituye un mecanismo esencial de defensa del organismo. Este proceso involucra una serie de eventos vasculares, celulares y moleculares cuyo propósito es eliminar el agente dañino, limitar su propagación y promover la reparación o regeneración del tejido afectado. Entre las primeras manifestaciones se encuentran los cambios en la permeabilidad vascular que conducen al edema, seguidos por la migración de leucocitos al sitio de lesión y la formación de un foco inflamatorio (Gusev, E., *et al.*, 2022).

Los signos clínicos característicos reflejan las alteraciones locales propias de este proceso y se conocen desde la antigüedad como los cinco signos cardinales de la inflamación:

1. Enrojecimiento (rubor)
2. Hinchazón (tumor)
3. Fiebre (calor)
4. Dolor
5. Disfunción (*functio laese*)

Durante la respuesta inflamatoria, los leucocitos activados liberan mediadores proinflamatorios, entre ellos las citocinas interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), los cuales actúan sobre receptores específicos como IL-6R, TNFR-1, TNFR-2 y TLR4. Esta interacción estimula rutas de señalización intracelular clave, entre ellas la de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), el factor nuclear kappa B (NF- κ B) y la quinasa de Janus (JAK). Dichas vías regulan la expresión de genes implicados en la producción de mediadores secundarios y en la respuesta inmunitaria. Si bien la inflamación cumple una función protectora indispensable, su activación prolongada o descontrolada puede originar daño tisular y participar en el desarrollo de enfermedades crónicas como la psoriasis (L. Kiss, 2022; Stone, W. L., *et al.*, 2025).

La diferencia entre la inflamación aguda y la crónica radica principalmente en su duración, tipo de respuesta celular y consecuencias fisiológicas. La inflamación aguda se caracteriza por un inicio rápido que ocurre en cuestión de minutos u horas, y una resolución generalmente en pocos días. Presenta los signos clásicos del proceso inflamatorio y se distingue por un infiltrado celular dominado por neutrófilos. El enrojecimiento o eritema característico de esta fase se debe al aumento del flujo sanguíneo local provocado por la vasodilatación, un fenómeno regulado por mediadores químicos como la histamina, que actúa directamente sobre el músculo liso vascular (Stone, W. L., *et al.*, 2025).

En contraste, la inflamación crónica tiene un inicio más lento, se desarrolla a lo largo de días y puede prolongarse durante meses o incluso años. En esta etapa, los signos clínicos son menos evidentes y el infiltrado celular está compuesto principalmente por monocitos, macrófagos y linfocitos, reflejando una respuesta

inmunitaria persistente de carácter reparativo o patológico. Esta persistencia inflamatoria constituye la base de la patogénesis de diversas enfermedades crónicas, en las que la pérdida del equilibrio entre los mecanismos proinflamatorios y antiinflamatorios conduce a un estado de activación inmune sostenida. Entre estas condiciones destaca la psoriasis, una dermatosis inflamatoria crónica mediada inmunológicamente, que ejemplifica cómo una respuesta defensiva inicialmente protectora puede transformarse en un proceso patológico autoperpetuado (L. Kiss, 2022; Stone, W. L., *et al.*, 2025).

2.2.2. Vías de señalización y blancos terapéuticos en psoriasis

En la Figura 4 se observa la patogénesis de la psoriasis, donde en la fase temprana, los neutrófilos infiltran la piel y liberan trampas extracelulares (NET), exosomas, metaloproteinasa 9 (MMP9) e IL-17. Los queratinocitos activados (KC) proliferan y producen factores proinflamatorios como quimioquinas, péptidos antimicrobianos (AMP) y alarminas. Las células dendríticas (DC) son activadas por ligandos de receptores de peaje (TLR) y AMP, iniciando la respuesta inmune de las células T. Las DC activan diversas células T, incluyendo las productoras de IL-17, IL-9, IFN- γ e IL-22. Además, las DC y las células de Langerhans (LC) presentan autoantígenos que estimulan células T autorreactivas. Un microbioma cutáneo deteriorado activa células T γ y δ , que producen IL-17 e IL-1 β . Por otro lado, en la fase tardía, las lesiones psoriásicas se caracterizan por una infiltración profunda de células inmunitarias, aumento de citocinas y quimiocinas, y la hiperproliferación de KC. La angiogénesis incrementada y las células endoteliales activadas facilitan la infiltración de células inmunitarias en la piel inflamada (Sieminska, I., *et al.*, 2024).



2.2.3. Tratamientos medicinales para el control de la psoriasis

La elección de la terapia para la psoriasis está determinada por la gravedad, donde suele clasificar en psoriasis leve o moderada a grave, dependiendo de la gravedad clínica de las lesiones, el porcentaje de la superficie afectada y la calidad de vida de quien la padece, y para ello se utiliza la puntuación de PASI (*Psoriasis*

Area Severity Index) (Figura 5). La puntuación *PASI* es una medida de la gravedad de la psoriasis clasificada en cuatro lugares: cabeza, extremidades superiores, tronco y extremidades inferiores. La puntuación total oscila entre 0 y 72, donde para cada área se calcula una puntuación de gravedad que se compone de tres atributos, 1.- eritema (enrojecimiento) 2.- endurecimiento (espesor) y 3.- descamación, clasificados en una escala de 0 (ninguno) a 4 (muy grave) y sumados (Rendon, A., *et al.*, 2019 & Matza, L. S., *et al.*, 2019).

PASI Score Calculator

Head and Neck

Enter skin area involved (palm method) as well as redness, thickness and scale grades for the **head and neck**.

SKIN AREA INVOLVED:	0 palms
REDNESS:	0
THICKNESS:	0
SCALE:	0

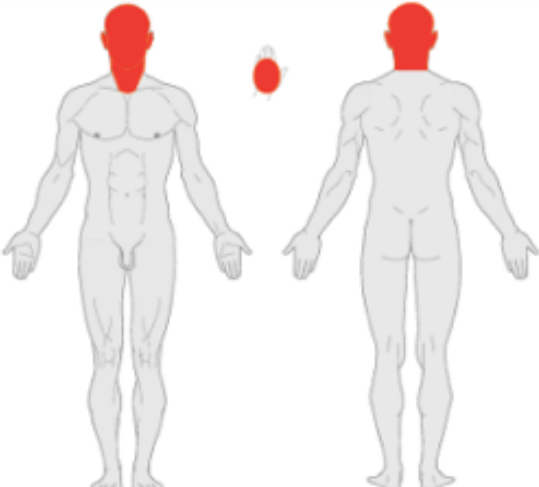


Figura 5. Calculadora *PASI* online para valoración de la gravedad de la psoriasis (PASI Training, n.d.).

Hasta ahora, los tratamientos disponibles no curan por completo la psoriasis, por lo que las terapias existentes solo mitigan los síntomas para mejorar la calidad de vida de los pacientes (Xie, J., *et al.*, 2021). Los tratamientos convencionales para la psoriasis incluyen una variedad de enfoques farmacológicos, que van desde agentes tópicos hasta terapias sistémicas y tratamientos biológicos, donde casi el 80% de los pacientes que padecen psoriasis de leve a moderada pueden ser tratados con tratamientos tópicos (Petit, R. G., *et al.*, 2021). que se basan en corticoesteroides que se utilizan en combinación con otros medicamentos como la

vitamina D, o solos, como derivados de la vitamina D, la vitamina A y antralina (Figura 6) (Petit, R. G., *et al.*, 2021). El tratamiento con estas terapias puede ser eficaz y suficiente para el control de la enfermedad, ofreciendo efectos adversos menores debido a la falta de exposición sistémica (Menter, A., *et al.*, 2020). Las terapias tópicas son fundamentales en el tratamiento de la psoriasis, principalmente en casos moderados y leves, por su seguridad y la buena tolerancia por los pacientes, siendo los derivados de la vitamina D en combinación con betametasona el tratamiento más implementado para la psoriasis leve. Aunado a esto, se han desarrollado formulaciones de vehículo como geles, lociones y soluciones para mejorar las propiedades fisicoquímicas y las tasas de penetración. (Petit, R. G., *et al.*, 2021).

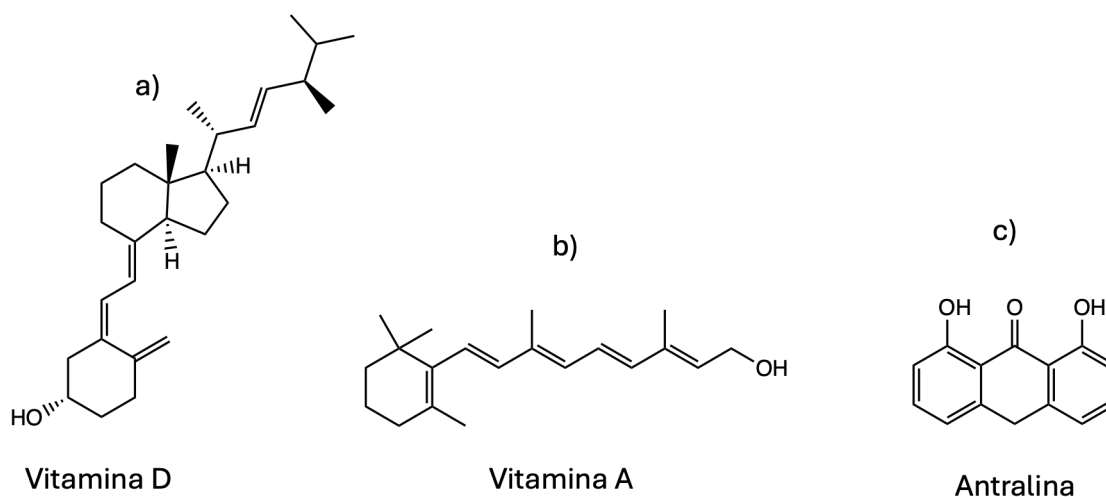


Figura 6. Estructuras químicas de los tratamientos tópicos para psoriasis, a) vitamina D, b) vitamina A, c) antralina

Tratamientos sistémicos: los medicamentos sistémicos para el tratamiento de la psoriasis son inmunomoduladores que requieren un seguimiento clínico debido a los efectos secundarios comunes que afectan principalmente al riñón e hígado (Rendon, A., *et al.*, 2019). La mayoría de estos tratamientos trabaja sobre el sistema inmunológico y otros como la acitretina realizan su efecto disminuyendo la hiperproliferación de queratinocitos (Menter, A., *et al.*, 2020).

A continuación, se enlistan los tratamientos sistémicos más comúnmente utilizados:

- **Metotrexato:** El metotrexato (Figura 7) es un fármaco utilizado desde hace más de cuarenta años para tratar la psoriasis. Funciona inhibiendo la dihidrofolato reductasa, lo que disminuye los cofactores necesarios para la síntesis de ácidos nucleicos. Además, sus derivados de poliglutamato inhiben la 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido transformilasa que aumenta los niveles de adenosina, una molécula con propiedades antiinflamatorias. Se puede administrar por vía oral, subcutánea o intramuscular y en dosis bajas (menos de 25 miligramos (mg) por semana) actúa como inmunosupresor, reduciendo la proliferación de células linfoides y mejorando así la psoriasis. Sin embargo, puede causar efectos secundarios como fatiga, anorexia, náuseas y estomatitis, además de aumentar el riesgo de infecciones, hepatitis, linfoma y otros efectos adversos como neumonitis, mielosupresión, necrólisis epidérmica y hepatotoxicidad (Menter, A., *et al.*, 2020)

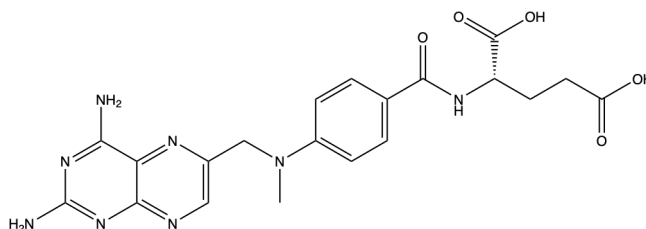


Figura 7. Estructura química del metotrexato

- **Ciclosporina:** La ciclosporina (Figura 8) es un potente inmunosupresor que funciona mediante la unión de la ciclofilina, lo que inhibe la calcineurina y bloquea la señalización proinflamatoria. Esto resulta en la reducción de varias citocinas inflamatorias, lo que lleva a una disminución de la actividad de las células T. Sin embargo, sus efectos adversos más comunes incluyen la nefrotoxicidad y la hipertensión. Además, su uso a largo plazo puede causar daño renal irreversible, por lo que no se recomienda como tratamiento a largo plazo (Menter, A., *et al.*, 2020).

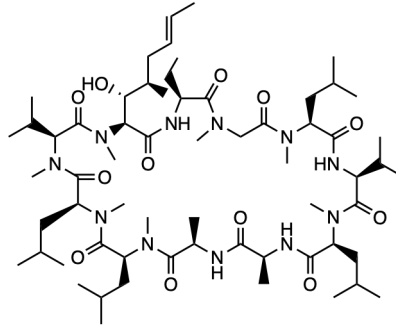


Figura 8. Estructura química de la ciclosporina

- **Acitretina:** La acitretina (Figura 9) es un derivado de la vitamina A que regula la diferenciación y proliferación de la piel, además de tener efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores. A diferencia de otros tratamientos, no es inmunosupresora. Sin embargo, puede causar efectos adversos mucocutáneos como sequedad en los ojos, nariz y boca, sangrado nasal, inflamación de los labios, picazón o ardor en la piel y fragilidad en las uñas, que pueden variar en gravedad (Menter, A., *et al.*, 2020).

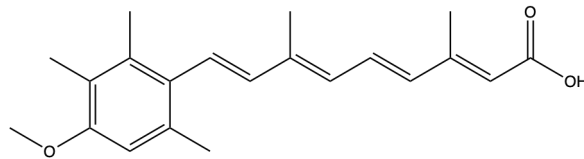


Figura 9: Estructura química de la acitretina

A pesar de los avances, la eficacia de los tratamientos sistémicos no funciona en todos los pacientes, siendo la baja absorción y posible toxicidad de los medicamentos el principal inconveniente para garantizar la eficacia (Petit, R. G., *et al.*, 2021).

Tratamientos biológicos: son tratamientos que se refieren al uso de moléculas complejas que incluyen anticuerpos monoclonales y proteínas de fusión de receptores, estos tratamientos son diferentes a las terapias sistémicas, ya que se dirigen a vías inflamatorias específicas y se administran por vía subcutánea o intravenosa en diferentes horarios semanales. Los productos biológicos actuales se

dirigen a vías cruciales en el desarrollo y cronicidad de la placa psoriásica tales como el eje IL-23/Th17 y la señalización TNF- α (Rendon, A., *et al.*, 2019). En los últimos 15 años, las terapias biológicas han demostrado proporcionar una mejora sustancial para el tratamiento de la psoriasis de moderada a grave. Las ventajas de estos tratamientos incluyen la falta de evidencia de toxicidad acumulativa, la eficacia establecida a largo plazo y el uso justificado en pacientes con insuficiencia renal o hepática, sin embargo, los medicamentos biológicos pueden asociarse a eventos adversos no relacionados con su mecanismo de acción específico, sino al desencadenar una respuesta inmune no deseada, con la producción de anticuerpos antifármacos (Iannone, L. F., *et al.*, 2020).

2.2.4. Tratamientos alternativos para el control de la psoriasis

A menudo el uso de tratamientos tópicos para el control de la psoriasis es insuficiente y aunque se confía en los tratamientos biológicos y sistémicos, estos pueden conducir a riesgos de efectos secundarios sistémicos e inmunosupresión que muchos pacientes no están dispuestos a asumir, por lo que la gravedad de la enfermedad dicta la necesidad de opciones (Elmets, C. A., *et al.*, 2019).

2.2.4.1. Fototerapia

La fototerapia implica el tratamiento mediante la exposición controlada a ciertos tipos de radiación, específicamente la radiación ultravioleta, que abarca longitudes de onda de 200 nanómetros (nm) a 400 nm. Este enfoque terapéutico se presenta como una opción efectiva para las personas con psoriasis que necesitan un tratamiento más allá de los medicamentos tópicos o que prefieren evitar los tratamientos sistémicos (Elmets, C. A., *et al.*, 2019).

Los avances científicos han permitido una selección precisa de las longitudes de onda de la radiación utilizada en este tratamiento. Además, se han desarrollado diversos medios, tanto tópicos como sistémicos, para modular o mejorar la respuesta a estos tratamientos (Elmets, C. A., *et al.*, 2019).

La fototerapia se divide típicamente en dos tipos de radiación, la radiación UVA y UVB.

La radiación UVA comprende un intervalo de longitudes de onda de 320 a 400 nm y es capaz de penetrar más profundamente en la piel que la luz UVB, por lo tanto, puede presentar efectos en una variedad más amplia de tipos de células, incluyendo mastocitos dérmicos, granulocitos, células dendríticas, linfocitos T, fibroblastos y células endoteliales, además de las células dendríticas más superficiales y los queratinocitos de la epidermis (Elmets, C. A., *et al.*, 2019).

La radiación UVB comprende un intervalo de longitudes de onda más cortas de 280 a 320 nm penetra menos en la epidermis que la radiación UVA. Por lo tanto, sus efectos suelen estar restringidos a los queratinocitos epidérmicos y las células dendríticas. Se ha determinado que las longitudes de onda entre 304 y 313 nm son más eficientes en la eliminación de las placas psoriásicas, mientras que las longitudes de onda de 290 a 300 nm, de hecho, tienen muy poco beneficio y en su mayoría contribuyen al desarrollo de quemaduras (Elmets, C. A., *et al.*, 2019).

Los efectos adversos a corto plazo de la fototerapia suelen ser leves y transitorios, manifestándose como eritemas, edemas, dolor, petequias transitorias, ampollas y costras, observados durante el tratamiento o en las primeras 24 horas posteriores al mismo. Además, se señalan efectos adversos a largo plazo como trastornos pigmentarios, fotoenvejecimiento, formación de cataratas y potencial carcinogénico (Zhang, P. 2018)

2.2.4.2. Plantas medicinales

Desde la antigüedad, las plantas medicinales han sido empleadas para tratar una variedad de enfermedades. Estas plantas contienen compuestos orgánicos con propiedades farmacológicas, lo que las convierte en una alternativa y complementaria para el tratamiento de afecciones como la psoriasis (Gonçalves, G.

M., *et al.*, 2023). Las plantas medicinales más comunes para el tratamiento de la psoriasis son:

- *Aloe vera*: el *Aloe vera* (*Aloe barbadensis* Miller, Figura 10) es una planta tropical de la familia *Liliaceae*, empleada para tratar la psoriasis. Se ha demostrado que el *Aloe vera* reduce el enrojecimiento y la descamación asociados con esta afección. Además, gracias a sus propiedades hidratantes y cicatrizantes mejora la salud de la piel afectada por la psoriasis (Elkhawaga, O. Y., *et al.*, 2023).



Figura 10. *Aloe vera* (*Aloe plus lanzarote*, s.f.).

- *Cúrcuma/curcumina*: La curcumina (Figura 11) es un polifenol producido a partir de la cúrcuma, una especia amarilla perteneciente a la familia *Zingiberaceae*, esta contiene propiedades antitumorales, antioxidantes, antiinflamatorias y muchas otras propiedades biológicas por lo que se suele utilizar para el tratamiento de afecciones de la piel como la psoriasis, esta se aplica de manera tópica o se consume en forma de suplemento (Elkhawaga, O. Y., *et al.*, 2023).

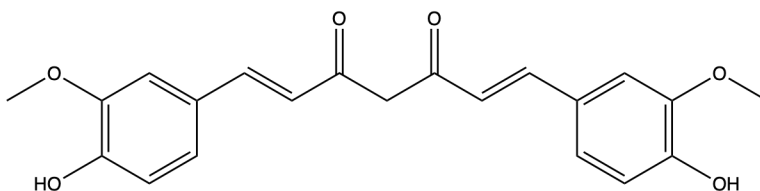


Figura 11. Estructura química de la curcumina.

- *Matricaria recutita* L: La manzanilla (Figura 12) de *matricaria* forma parte de la familia *Asteraceae*, empleada tradicionalmente para aliviar problemas de digestión. El principal fitoquímico responsable de la acción antipsoriasis es el

chamazulene, un derivado de la matriz de extracción de aceite derivada de las flores, el cual ejerce una acción antiinflamatoria al suprimir la lipoxigenasa que inhibe la síntesis de leucotrieno B4 (Elkhawaga, O. Y., *et al.*, 2023).

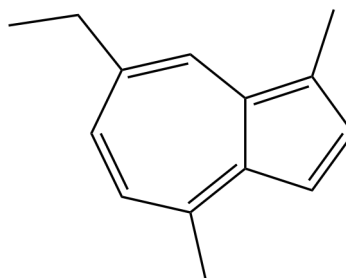


Figura 12. *Matricaria recutita* L (iNaturalist, s.f.) & estructura del chamazuleno.

Las plantas medicinales tienen la ventaja de poseer una baja o nula toxicidad, lo cual los convierte en opciones terapéuticas prometedoras para el tratamiento de la psoriasis (Xie, J., *et al.*, 2021 & Pandit, V., *et al.*, 2021). Para que un producto derivado de plantas pueda ser empleado en el tratamiento de alguna enfermedad, es imprescindible tener un amplio conocimiento de la planta, esto incluye sus características de cultivo y cosecha, así como la composición de sus sustancias activas, sus efectos farmacológicos, dosis y forma de uso. Para ello, se requiere realizar estudios tanto en animales como en humanos sobre su seguridad y eficacia (Gonçalves, G. M., *et al.*, 2023).

2.3. Uso de bioensayos en el estudio de plantas medicinales

En América Latina, el uso de plantas medicinales es una práctica común ante la limitada atención médica y los bajos recursos económicos. Sin embargo, solo una pequeña fracción de estas especies ha sido estudiada científicamente, lo que resalta la importancia de continuar investigando su composición, actividad biológica y seguridad, por lo que la etnofarmacología permite aprovechar el conocimiento tradicional para el desarrollo de nuevos medicamentos (Salazar-Gómez, A., *et al.*, 2022).

El uso de extractos de plantas, que contienen una gran diversidad de compuestos con potencial farmacológico, ha dejado de representar una limitación para comprender sus mecanismos de acción y la naturaleza de sus componentes activos. Este avance ha sido posible gracias al notable incremento en la sensibilidad y precisión de las técnicas analíticas, al desarrollo de herramientas computacionales de mayor capacidad y a la creación de extensas bases de datos de compuestos naturales, donde el uso de estudios *in vivo* resultan esenciales para validar la actividad biológica observada, establecer su relevancia fisiológica y confirmar la eficacia de los compuestos derivados de fuentes naturales. (Pirintsos, S., *et al.*, 2022; Guo, H., *et al.*, 2024).

El uso de modelos animales en investigación preclínica tiene una larga trayectoria y ha estado estrechamente ligado al desarrollo de la farmacología moderna. A lo largo del tiempo, diversas especies como ratones, ratas, conejos y gatos han contribuido de manera significativa al estudio de los mecanismos fisiológicos y a la evaluación de la seguridad de nuevos compuestos químicos. En la actualidad, los estudios preclínicos constituyen una fase esencial en el proceso de desarrollo de fármacos, ya que permiten analizar parámetros farmacológicos, farmacocinéticos y toxicológicos tanto a nivel molecular y celular como en organismos completos. Estas investigaciones buscan predecir los posibles efectos de una sustancia en el organismo humano antes de su aplicación clínica. Asimismo, los ensayos preclínicos ayudan a establecer los márgenes de seguridad que guían el diseño de los posteriores estudios clínicos en humanos, contribuyendo así a reducir los riesgos asociados al uso de nuevos medicamentos (Guo, H., *et al.*, 2024).

2.3.1. Modelos *in vivo* para el estudio de sustancias anti-psoriasis

Los modelos animales son herramientas esenciales para el estudio de enfermedades dermatológicas humanas, ya que permiten analizar la eficacia de posibles tratamientos en condiciones que simulan de forma más realista la

complejidad biológica del organismo. Los modelos animales brindan la posibilidad de observar el comportamiento de los tratamientos en sistemas integrados, donde se puede evaluar no solo el efecto sobre la piel, sino también la interacción con el sistema inmunológico, la inflamación local y otros procesos fisiopatológicos relacionados (Figura 13). Estas características hacen que los modelos animales sean particularmente valiosos para establecer extrapolaciones más confiables hacia los efectos que un fármaco o compuesto podría tener en el ser humano (Petersen, T. K., 2006).

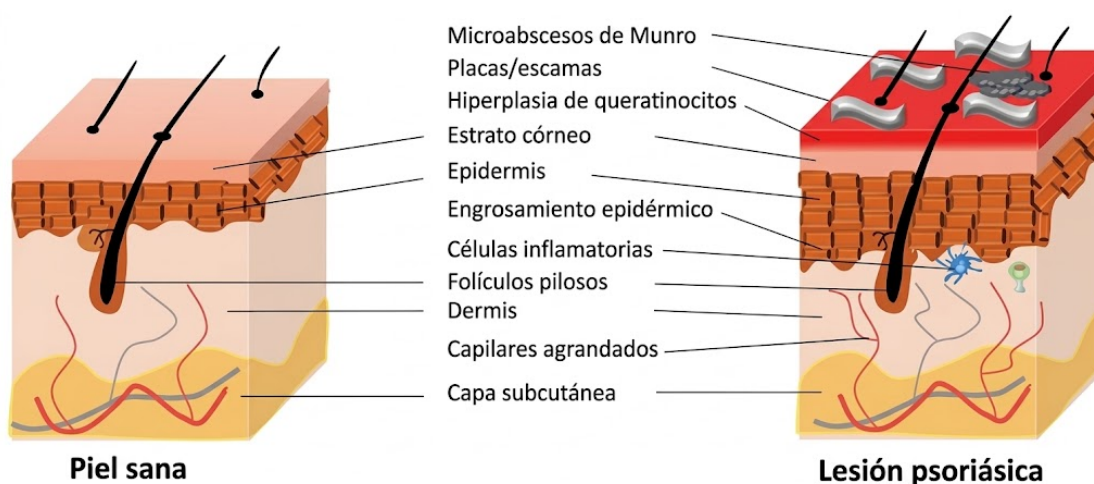


Figura 13: La patogénesis de la psoriasis en ratones (Chuang, S.-Y., *et al.*, 2018).

El uso de modelos animales ha sido clave para profundizar en el estudio de la psoriasis, ya que permite explorar de manera controlada los factores genéticos e inmunológicos involucrados en esta enfermedad cutánea. En las últimas décadas, se han desarrollado más de 40 modelos murinos que reproducen distintos aspectos de la patología humana, lo que ha contribuido significativamente a la comprensión de sus mecanismos. Estos modelos se clasifican en tres categorías principales: inducibles, transgénicos y humanizados (Hawkes, J. E., *et al.*, 2018).

2.3.1.1. Modelos animales inducibles

Los modelos inducibles en ratones han cobrado relevancia como herramientas eficaces para el estudio de la psoriasis, debido a su simplicidad, bajo costo y rápida inducción de síntomas similares a los observados en humanos. Estos modelos se basan en la aplicación tópica o intradérmica de compuestos químicos, o bien en la alteración mecánica de la barrera epidérmica, lo que desencadena respuestas inflamatorias características como enrojecimiento, descamación, engrosamiento epidérmico y acumulación de células inmunitarias. Sustancias como el imiquimod (IMQ), 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA), la oxazolona y 2,4-dinitrofluorobenceno (DNFB) son comúnmente empleadas para inducir estos fenotipos. Además, su efectividad en distintas cepas de ratones permite evaluar con flexibilidad la respuesta inflamatoria cutánea y el potencial terapéutico de nuevos compuestos (Hawkes, J. E., *et al.*, 2018).

El éster de forbol 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA) actúa como un potente activador de la proteína quinasa C (PKC). Su aplicación tópica sobre la piel induce una respuesta inflamatoria acompañada de hiperplasia epidérmica, reproduciendo varios de los rasgos característicos observados en la psoriasis (Madsen, M., *et al.*, 2016). Por esta razón, el modelo inducido por TPA en oreja de raton (Figura 14) se ha consolidado como una herramienta experimental utilizada para evaluar la eficacia antiinflamatoria y antipsoriásica de compuestos bioactivos.

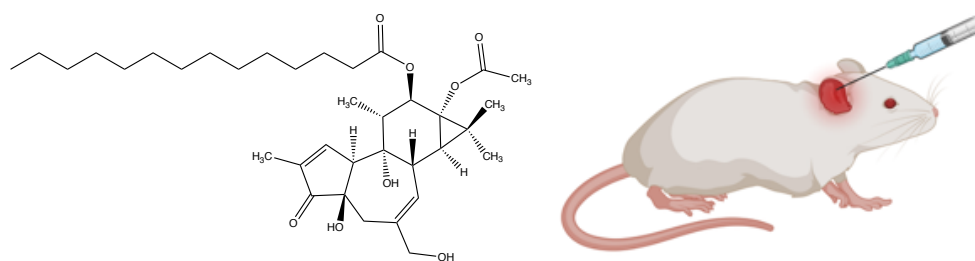


Figura 14. Estructura química del éster de forbol 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA) y representación esquemática del modelo murino inducido por TPA (Ilustración creada en BioRender.com)

2.3.1.2. Modelos animales transgénicos

En los últimos veinte años, se han creado diversos modelos murinos transgénicos, de delección génica y delección condicional para investigar el papel de genes específicos implicados en la psoriasis. Estas modificaciones se enfocan principalmente en queratinocitos y células inmunitarias, utilizando promotores como K5, K14, K10 o involucrina para dirigir la expresión genética en distintas capas de la epidermis. Algunos modelos que sobreexpresan genes bajo el promotor K5 desarrollan alteraciones cutáneas que reproducen características típicas de la psoriasis, tales como hiperqueratosis, paraqueratosis, infiltración de células T, formación de microabscesos, acumulación de neutrófilos y macrófagos, así como un aumento en la vascularización dérmica (Chuang, S.-Y., *et al.*, 2018).

2.3.1.3. Modelos humanizado (Xenoinjerto)

Dado que la psoriasis no se manifiesta de forma natural en animales, los modelos de xenotrasplante humanizados representan una estrategia útil para replicar esta enfermedad en ratones. En estos modelos, se trasplanta piel psoriásica humana junto con células inmunitarias a ratones inmunodeficientes, como los ratones desnudos atímicos, SCID o AGR129. Estos modelos han demostrado que la psoriasis es una enfermedad con un fuerte componente dependiente de células T. El modelo más antiguo, el ratón desnudo atímico, permitió observar diferencias entre piel lesional y no lesional, manteniendo características psoriásicas como el engrosamiento epidérmico durante semanas. No obstante, ciertas discrepancias con la enfermedad humana persisten, como la presencia continua del estrato córneo y la ausencia de paraqueratosis en la piel trasplantada (Chuang, S.-Y., *et al.*, 2018).

2.3.2. Aspectos clave de los modelos animales en psoriasis

La investigación in vivo desempeña un papel fundamental en la comprensión de los mecanismos patológicos de la psoriasis, así como en la evaluación de nuevas estrategias terapéuticas. Los modelos murinos para esta enfermedad han sido

herramientas clave en el estudio de las vías inmunológicas. Gracias a estos modelos, ha sido posible validar el papel de diversas moléculas en la progresión de la enfermedad y establecerlas como posibles blancos terapéuticos. En este contexto, los modelos de ratón se consolidan como plataformas experimentales eficaces para explorar tanto la fisiopatología de la psoriasis como la eficacia de compuestos con potencial terapéutico, sin embargo, cada uno de estos modelos animales cuenta con sus propias ventajas y limitaciones, las cuales se enlistan en la Tabla 1 (Chuang, S.-Y., *et al.*, 2018).

Tabla 1. Resumen de los principales tipos de modelos que se utilizan actualmente para estudiar la psoriasis (Hawkes, J. E., *et al.*, 2018).

Tipo de modelo	Características Principales	Ventajas	Limitaciones
<i>Inducible</i>	Se induce inflamación cutánea mediante la aplicación tópica de agentes como IMQ, TPA, oxazolona o DNFB.	- Bajo costo y fácil implementación. - Rápida inducción de lesiones similares a la psoriasis. - Útil para estudios de inflamación aguda y pruebas de fármacos.	- Representa una forma aguda, no crónica, de la enfermedad. - Limitado a la piel; no reproduce manifestaciones sistémicas. - Variabilidad en la respuesta según la cepa de ratón.
<i>Transgénico</i>	Modificación genética para sobreexpresar o eliminar genes específicos en queratinocitos o células inmunitarias.	- Permite el estudio detallado de la función de genes individuales. - Puede reflejar aspectos crónicos de la psoriasis. - Útil para investigar la patogénesis y evaluar terapias dirigidas.	- No reproduce completamente la complejidad genética de la psoriasis humana. - Costoso y requiere tiempo para desarrollar.

Humanizado (Xenoinjerto)	Trasplante de piel psoriásica humana en ratones inmunodeficientes.	- Refleja con mayor precisión la fisiopatología humana. - Permite estudiar la interacción entre células humanas y el entorno murino. - Útil para evaluar terapias dirigidas a células humanas.	- Requiere acceso a muestras de piel humana. - Técnicamente complejo y costoso. - Limitado por la viabilidad del injerto y la duración del estudio.
-------------------------------------	--	--	---

2.3.3. Bioética en el uso de animales de experimentación

El uso de modelos *in vivo* en la investigación biomédica y fitoquímica representa un pilar fundamental para comprender procesos patológicos complejos y validar la seguridad de nuevos agentes terapéuticos. No obstante, la experimentación científica actual exige un estricto compromiso ético y humanitario, el cual se rige internacionalmente por el Principio de las 3R: Reemplazo, que promueve el uso de alternativas metodológicas como los análisis *in silico* e *in vitro* siempre que sea viable. Reducción, que busca optimizar los diseños experimentales para emplear el número mínimo de especímenes necesarios para obtener significancia estadística y Refinamiento, enfocado en la mejora continua de las técnicas de manejo y alojamiento para minimizar el estrés o sufrimiento y garantizar el bienestar animal (Grimm, H., *et al.*, 2025). En México, este marco ético se basa en la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, la cual establece de manera obligatoria las especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. Esta regulación salvaguarda el bienestar de los animales en los modelos *in vivo* al normar estrictamente las condiciones ambientales del bioterio (temperatura, ciclos de luz y humedad), los métodos de sujeción y administración de sustancias, así como la correcta ejecución de los métodos de eutanasia autorizados para asegurar una muerte rápida y sin dolor al término del estudio (SAGARPA, 2001).

2.3.4. Bioensayo de toxicidad/letalidad con *Artemia salina*

La *Artemia*, o camarón de salmuera, pertenece a un antiguo grupo de artrópodos que presentan longitudes de entre 8 y 12 mm. Estas especies son nativas de diversas regiones de Asia, Europa, África y Australia. A lo largo del tiempo, este organismo ha sido objeto de múltiples estudios en diferentes áreas científicas, empleándose en investigaciones acuícolas debido a la utilidad de sus quistes como fuente de alimento para peces y mariscos, así como en estudios fisiológicos que exploran su capacidad como filtrador y en la evaluación de los efectos de distintos factores ambientales sobre organismos acuáticos. Su adaptabilidad, facilidad de manejo y ciclo de vida relativamente corto (Figura 15) han permitido que el género *Artemia* se consolide como un modelo experimental versátil en diversos campos biológicos. (Azra, M. N., *et al.*, 2022; Ntungwe N, E., *et al.*, 2020)

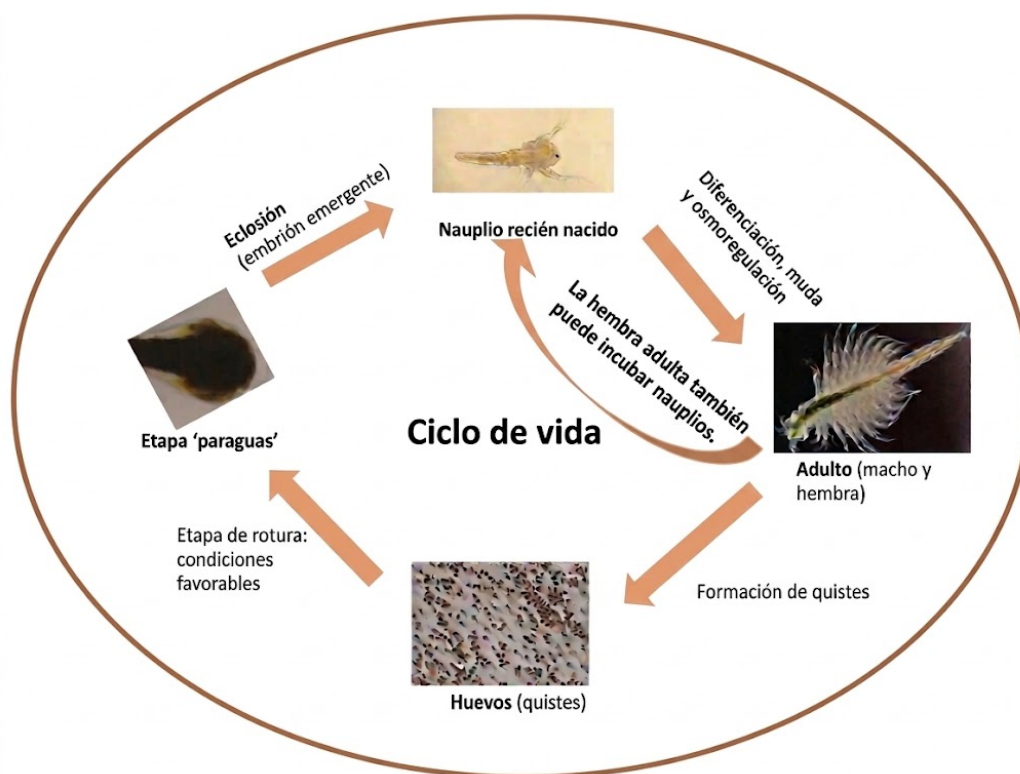


Figura 15. Ciclo de vida de *A. salina*. Ntungwe N, E., *et al.*, 2020

En el ámbito farmacológico y toxicológico, el ensayo con *Artemia salina* se ha empleado ampliamente como modelo biológico para la evaluación de la toxicidad de extractos vegetales y compuestos naturales. Tradicionalmente, los estudios de toxicidad se realizaban mediante enfoques *in vivo* e *in vitro* utilizando diferentes organismos animales, sin embargo, con el tiempo, *A. salina* se ha consolidado como la especie más utilizada dentro del género *Artemia*, representando aproximadamente el 90 % de los ensayos reportados en este tipo de bioevaluaciones. Esta preferencia se debe a su sensibilidad frente a una amplia gama de sustancias, su facilidad de cultivo y su buena correlación con resultados obtenidos en otros modelos experimentales. Ante la creciente necesidad de evaluar la actividad farmacológica y el potencial tóxico de nuevas moléculas, la selección de un modelo apropiado requiere considerar factores como su biología, la capacidad de adaptación a las condiciones de laboratorio, la relevancia ecológica, el uso sistemático y el ciclo de vida. En este sentido, las larvas de *Artemia* han demostrado ser organismos idóneos para la detección preliminar de toxicidad, estableciendo al bioensayo con camarones en salmuera como una herramienta rápida, sencilla y confiable para predecir los efectos adversos de extractos naturales y compuestos con potencial actividad biológica (Meena, D. K., *et al.*, 2020; Ntungwe N, E., *et al.*, 2020).

2.4. Herramientas *in silico*

El desarrollo e investigación de nuevos fármacos suele ser costoso y requerir mucho tiempo, lo que ha impulsado el uso de la *química computacional* y los estudios *in silico*. Estas herramientas surgen gracias al avance tecnológico y son de suma importancia para el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos, ya que permiten predecir diversas propiedades farmacológicas antes de realizar ensayos experimentales (Prieto-Martínez, F. D., *et al.*, 2019; Tran, T. T. V., *et al.*, 2023). La *química computacional*, permite caracterizar los atributos moleculares de los compuestos y generar bibliotecas de moléculas pequeñas para identificar candidatos terapéuticos. A partir de estos candidatos, se pueden diseñar

compuestos estructuralmente similares con el fin de mejorar su estabilidad, reducir toxicidad y optimizar la cinética. De manera complementaria, las técnicas bioinformáticas facilitan comprender cómo los fármacos ejercen su actividad en el organismo, permitiendo predecir interacciones con proteínas, evaluar efectos sobre vías biológicas y analizar variantes genómicas que podrían modificar la respuesta terapéutica (Romano, J. D., *et al.*, 2019).

2.4.1. Molinspiration

Molinspiration es una herramienta quimioinformática que permite la construcción, manipulación y procesamiento de moléculas, incluyendo la conversión de formatos como SMILES y SDfile, la normalización de moléculas, la generación de tautómeros y la fragmentación molecular, así como la representación de moléculas con alta calidad visual. Esta plataforma facilita el cálculo de propiedades moleculares, tales como lipofilicidad (log P), superficie polar total (TPSA), número de donadores y aceptores de enlaces de hidrógeno y enlaces rotables, que son esenciales para el desarrollo de modelos QSAR, el diseño de fármacos y la modelación molecular, además de ofrecer herramientas de bases de datos para búsquedas por subestructura y similitud, lo que permite analizar y comparar grandes conjuntos de compuestos. El *software* también ofrece cribado virtual basado en fragmentos, predicción de bioactividad y visualización de datos. Las herramientas de Molinspiration están programadas en Java, lo que permite su uso prácticamente en cualquier plataforma de computadora. Además, el concepto de *drug-likeness* se aborda como un balance complejo de diversas propiedades moleculares y características estructurales que determinan si una molécula es similar a fármacos conocidos. (*Molinspiration Cheminformatics*, n.d.; Maliar, T., *et al.*, 2023; Shekhar Mishra, S., *et al.*, 2016).

2.4.2. SwissADME

SwissADME es una herramienta en línea desarrollada por el SIB Swiss Institute of Bioinformatics que permite calcular descriptores fisicoquímicos y predecir

parámetros ADME (Absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción), propiedades farmacocinéticas, similitud con fármacos y compatibilidad con la química medicinal para una o varias moléculas pequeñas (SIB Swiss Institute of Bioinformatics, n.d.) La plataforma admite la entrada de estructuras en formato SMILES o mediante un editor molecular y genera valores clave como lipofilicidad, polaridad, peso molecular, área de superficie polar, número de enlaces rotables y otros parámetros esenciales para estimar la biodisponibilidad oral, la penetración cerebral, la expulsión por transportadores como P-gp y la *drug-likeness*. (Daina, A., *et al.*, 2017). Los resultados se presentan en secciones organizadas como “Physicochemical properties”, “Lipophilicity”, “Pharmacokinetics”, “Drug-likeness” y “Medicinal chemistry”, facilitando la interpretación visual de los perfiles y permitiendo priorizar moléculas con mejor perfil ADME y descartar aquellas con características desfavorables para su desarrollo farmacológico (Daina, A., *et al.*, 2016).

2.4.3. PASS Online

PASS Online es una herramienta de predicción *in silico* que permite estimar automáticamente el perfil de actividad biológica de compuestos orgánicos a partir de la estructura química de una molécula, la plataforma genera descriptores de tipo *Multilevel Neighborhoods of Atoms* (MNA) y analiza relaciones estructura-actividad derivadas de compuestos activos conocidos para predecir simultáneamente miles de tipos de actividad biológica, incluyendo efectos farmacológicos, mecanismos de acción, toxicidad, interacción con enzimas metabolizadoras y transportadores, e influencia sobre la expresión génica con una precisión promedio cercana al 95 % en validaciones cruzadas. Los resultados se presentan como una lista de actividades predichas acompañadas de probabilidades estimadas de que cada actividad sea positiva (Pa) o negativa (Pi), con valores que van de 0 a 1. Estas probabilidades permiten evaluar la confiabilidad de cada predicción, reflejando además el riesgo de errores de primer y segundo tipo. Esta información facilita priorizar compuestos virtuales antes de su síntesis y pruebas biológicas, aumentando la probabilidad de éxito en el desarrollo experimental (Way2Drug, n.d.; Filimonov, D. A., *et al.*, 2014).

2.4.4. ADMETlab 2.0

ADMETlab 2.0 es una plataforma en línea para la evaluación sistemática de propiedades ADMET, así como de varias propiedades fisicoquímicas y de química medicinal, orientada al análisis de compuestos en investigación farmacéutica. La herramienta utiliza modelos predictivos basados en un marco de atención gráfica multitarea (*multi-task graph attention framework*) para estimar un amplio conjunto de endpoints: 17 propiedades fisicoquímicas, 13 medidas de química medicinal, 23 propiedades ADME y 27 de toxicología, además de 8 reglas de toxóforos y 751 subestructuras reconocidas. Incluye un modo de cribado por lotes (“batch screening”) que permite evaluar perfiles ADMET en conjuntos de moléculas antes de su síntesis o ensayos biológicos, facilitando la priorización de candidatos para estudios experimentales (Xiong, G., *et al.*, 2021; ADMETlab 2.0, n.d.).

2.4.5. NERDD

NERDD es una plataforma web que integra diversas herramientas computacionales orientadas al descubrimiento y diseño racional de fármacos. Entre sus módulos más representativos se encuentra FAME 3, un conjunto de modelos de aprendizaje automático desarrollados para la predicción de los sitios de metabolismo (SoMs) en moléculas pequeñas. Estos sitios corresponden a los átomos donde se inician las transformaciones metabólicas catalizadas por enzimas de fase I y fase II, por lo que su identificación es relevante para comprender el destino metabólico y la posible bioactivación o inactivación de compuestos xenobióticos (Šícho, M., *et al.*, 2020).

El modelo FAME 3 utiliza clasificadores del tipo extra trees entrenados con una base de datos de más de 2,100 sustratos y 6,300 sitios de metabolismo con evidencia experimental, lo que le permite reconocer patrones estructurales asociados a la actividad enzimática de monooxigenasas del citocromo P450 y enzimas de conjugación. Estas predicciones pueden emplearse como una aproximación preliminar para anticipar transformaciones metabólicas y orientar el

diseño de análogos con mejor estabilidad o menor formación de metabolitos reactivos (Šícho, M., *et al.*, 2020).

Además de FAME 3, la plataforma *NERDD* incorpora otros módulos complementarios, entre ellos *GLORY*, que simula rutas metabólicas completas, y *Hit Dexter*, que estima la probabilidad de éxito de un compuesto en fases tempranas del desarrollo farmacéutico (Stork, C., *et al.*, 2020).

2.5. El Género *Cordia* y la Especie *Cordia dentata* Poir

Numerosas plantas han sido utilizadas históricamente en el tratamiento de diversas enfermedades humanas y entre ellas se destacan las especies pertenecientes al género *Cordia*. *Cordia*, que pertenece a la familia botánica *Boraginaceae*, es uno de los géneros más diversos, con aproximadamente 300 especies identificadas. *Cordia dentata* Poir (Figura 16) es una de estas especies vegetales, que se encuentra dentro de la amplia familia *Boraginaceae*. Se trata de un árbol arbusto que puede alcanzar alturas de 2 a 17 metros y diámetros de 20 a 60 centímetros. Sus hojas son de forma elíptica y pueden medir entre 3 y 18 centímetros de largo. En México durante los meses de julio a diciembre, esta especie produce flores de color amarillo pálido a blanco. Además, desarrolla frutos pequeños, de forma ovoide y de color blanco casi transparente, con una pulpa jugosa y muy dulce (Cisneros, P., 2018 & Dongmo Zeukang, R., *et al.*, 2023).



Figura 16. Fotografías de *Cordia dentata* Poir (Cisneros, P., 2018).

Esta especie se distribuye en zonas secas de México en la vertiente del Pacífico en los estados de Sinaloa, Guerrero, Oaxaca y Chiapas y en la vertiente del Golfo de México en el sur de Tamaulipas y Veracruz. También se encuentra en el norte de Sudamérica y Las Antillas (Figura 17). Habita en charrales, en las orillas de caminos y carreteras, también en manglares o en terrenos temporalmente inundados (Domínguez, N., 2016).

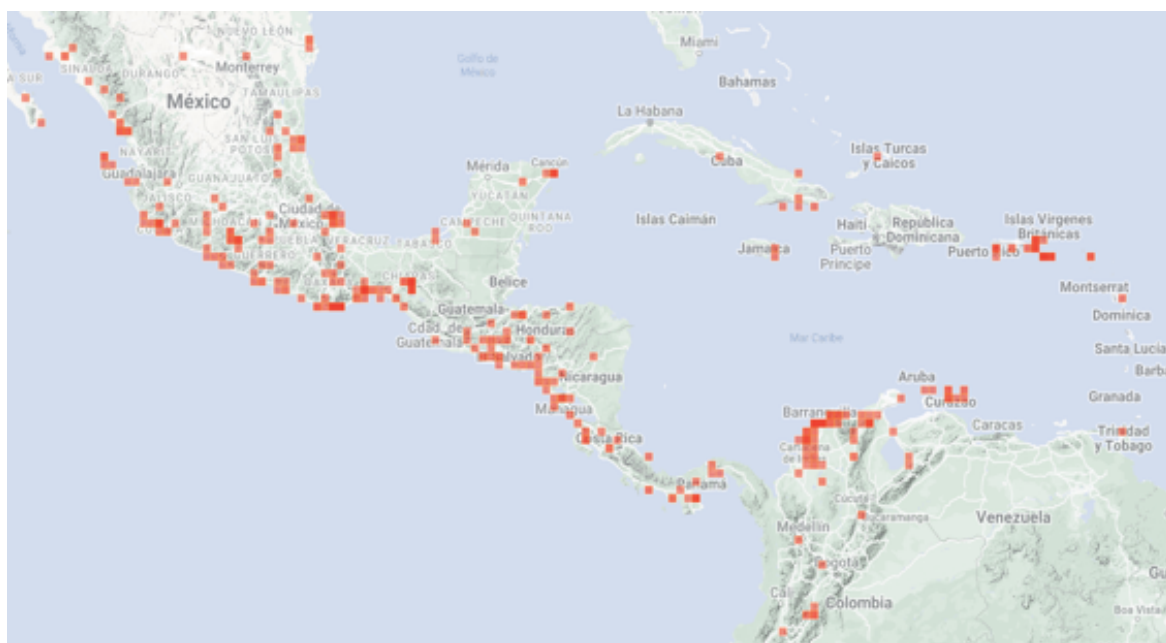


Figura 17. Mapa de la distribución de la especie vegetal *Cordia dentata* Poir en América (iNaturalist 2024).

La sinonimia que presenta esta especie vegetal es: *Cordia alba*, *Cordia calyptrata*, *Cordia tenuifolia*, *Cordia leptopoda* Krause; *Cordia ovata* Brandegees; *Cordia diversifolia* Pav., *Veronia calyptrata*, *Calyptrocordia alba* (Cisneros, P., 2018). Así mismo *C. dentata* presenta diferentes nombres comunes dependiendo de la región donde se localice; en los estados de Oaxaca y Veracruz se le conoce como gulabere, mientras que en Chiapas se le llama nanguipo y matzu; y en Centroamérica recibe los nombres de uvita y palo noble. (Vazquez, J. D. C., et al., 2019).

La mayoría de las especies del género *Cordia* se emplean en la medicina tradicional para el tratamiento de heridas, forúnculos, gota, úlceras cutáneas y estados febriles. De manera específica, las infusiones y decocciones de las flores y

hojas de *Cordia dentata* son ampliamente valoradas por sus propiedades emolientes, antitusivas y sudoríficas, utilizándose de forma tópica y sistémica para mitigar afecciones respiratorias, dolores pectorales e inflamaciones de la piel (Oza, M. J., *et al.*, 2017).

2.5.1. Antecedentes farmacológicos del género *Cordia*.

El género *Cordia* ha ido ganando protagonismo en los círculos científicos por su gran cantidad de compuestos bioactivos, diversidad estructural y aplicaciones, donde a pesar de estar poco estudiado desde el punto de vista químico, muchas especies son de interés por sus sustancias para la industria farmacéutica y cosmética (Dantas, D. L., *et al.*, 2021). Los extractos crudos, las fracciones, los aceites esenciales y los compuestos puros aislados de varias especies de *Cordia* presentan una amplia gama de actividades farmacológicas, entre las que destaca la actividad antimicrobiana, antiinflamatoria inmunomoduladora, antinociceptivo y antioxidante (Matias, E. F. F., *et al.*, 2015 & Oza, M. J., *et al.*, 2017). Entre las principales especies vegetales del género *Cordia* destacan: *C. alliodora* (Ruiz & Pav.) Oken, *C. cylindrostachya* Roem. & Schult., *C. boissieri* y *C. linnaei*, de las cuales, en la Tabla 2 se describen sus usos etnobotánicos y su distribución geográfica (Matias, E. F. F., *et al.*, 2015 & Oza, M. J., *et al.*, 2017).

Tabla 2. Descripción de los usos etnobotánicos y distribución de especies del género *Cordia* (Oza, M. J., *et al.*, 2017).

Nombre botánico de la especie	Distribución	Usos etnobotánicos
<i>C. alliodora</i> (Ruiz y Pav.) Oken	América tropical (de México a Argentina), Islas del Caribe, Panamá, Salvador	La decocción preparada a partir de hojas se utiliza tradicionalmente como tónico para tratar trastornos pulmonares. La pasta de hojas se utiliza tópicamente en moretones e hinchazón. Las semillas en polvo se utilizan en enfermedades cutáneas.
<i>C. cylindrostachya</i> Roem. y Schult.	América del Sur, México, Curazao y Aruba	La decocción de las hojas se utiliza para aliviar el dolor de estómago, la

		disentería, la diarrea, el dolor menstrual y tiene un efecto abortivo.
<i>C. boissieri</i>	El sur de Texas en los Estados Unidos hasta el centro de México	La decocción preparada a partir de hojas se utiliza para tratar el asma bronquial y el reumatismo
<i>C. linnaei</i>	América del Norte y del Sur	La decocción de hojas se utiliza para tratar las dolencias hepáticas y la fiebre.

A continuación, se describen las principales actividades farmacológicas estudiadas de especies del género *Cordia*, así como los estudios reportados sobre su toxicidad.

- **Actividad antimicrobiana:** Se ha reportado actividad antimicrobiana en el aceite esencial obtenido de especies de *Cordia*, como *C. curassavica* y *C. verbenacea*, así como en extractos alcohólicos de *C. alliodora*, *C. boissieri*, *C. dichotoma* y *C. monoica*, los cuales demostraron efectividad contra diversas cepas de bacterias, hongos y levaduras (Oza, M. J., *et al.*, 2017).
- **Actividad antioxidante:** Se ha demostrado la actividad antioxidante de diversos extractos de *Cordia*, incluyendo especies como *C. boissieri*, *C. dichotoma*, *C. globosa*, *C. macleodii*, *C. monoica*, *C. myxa* y *C. retusa*. También se estudiaron el aceite esencial de *C. gillettii*, la fracción enriquecida con taxifolina de *C. dichotoma*, la fracción de acetato de etilo de *C. verbenacea*, las cordiarímidas A y B de *C. globifera*, así como los rufescenólidos B, C y D, y los ácidos yunnaneicos I y J. El extracto acuoso de fruta de *C. dichotoma* mejoró los niveles de antioxidantes y el perfil lipídico en ratas hiperlipidémicas tras una suplementación prolongada. Además, se evaluó la actividad antioxidante del extracto de *C. boissieri* mediante el ensayo de radicales libres DPPH, observando una actividad antioxidante moderada. Nueve compuestos aislados de la fracción de acetato de etilo del extracto metanólico de *C. sinensis* fueron evaluados, de los cuales siete mostraron significativa actividad antioxidante, destacándose cuatro en comparación con la sustancia de control. (Oza, M. J., *et al.*, 2017 & Matias, E. F. F., *et al.*, 2015).

- **Actividad antiinflamatoria:** Diversas especies de *Cordia*, como *C. obliqua*, *C. verbenacea*, *C. myxa*, *C. curassavica*, *C. macleodii* y *C. platythyrsa*, han sido reportadas por su actividad antiinflamatoria. Los extractos de *C. curassavica*, *C. platythyrsa* y *C. macleodii* han demostrado reducir el edema inducido por carragenina en modelos animales. Específicamente, se encontró una actividad antiinflamatoria significativa en el extracto de diclorometano de hojas y tallos de *C. curassavica*, así como en el extracto metanólico de corteza de *Cordia platythyrsa* y el extracto etanolico de hojas de *C. macleodii* (Oza, M. J., et al., 2017).
- **Actividad analgésica:** La actividad analgésica ha sido reportada en especies como *C. curassavica*, *C. verbenacea*, *C. dichotoma*, *C. macleodii*, *C. myxa* y *C. platythyrsa*. En particular, se observó actividad analgésica en el extracto etanolico de hoja de *C. verbenacea* y *C. dichotoma*, así como en el extracto metanólico de corteza de *C. platythyrsa* y el extracto hidroalcohólico de fruta de *C. myxa*. Además, se evaluó un hidrogel preparado a partir de hojas de *C. macleodii*, el cual mostró una significativa actividad analgésica en modelos animales (Oza, M. J., et al., 2017).
- **Actividad hepatoprotectora:** El efecto hepatoprotector de las plantas de *Cordia* ha sido demostrado en especies como *C. myxa*, *C. dichotoma* y *C. macleodii*. Estudios han informado de una significativa actividad hepatoprotectora del extracto de fruta de *C. myxa* contra la lesión hepática inducida por tetracloruro de carbono (CCl_4) y fibrosis hepática en modelos animales. Asimismo, el extracto de metanol de las hojas de *C. dichotoma* y el extracto de etanol de las hojas de *C. macleodii* también mostraron efectos hepatoprotectores significativos (Oza, M. J., et al., 2017).
- **Actividad antitumoral:** Se ha observado actividad antitumoral en la especie *C. verbenacea*. Estudios han revelado un potencial antitumoral en las hojas de esta

especie, demostrando una reducción en el volumen del tumor y el peso corporal en modelos animales (Oza, M. J., *et al.*, 2017).

2.5.2. Antecedentes químicos del género *Cordia*

Como ya se ha mencionado, el uso en la medicina tradicional de diferentes especies vegetales del género *Cordia* implica el empleo de diversas partes de la planta (tallo, raíces, hojas y frutos), debido a la presencia de constituyentes bioactivos. Estas especies son de gran interés por ser fuentes de productos naturales con actividades farmacológicas amplias (Dongmo Zeukang R., *et al.*, 2023). Las investigaciones fitoquímicas han permitido clasificar numerosas clases de metabolitos secundarios y aislar compuestos únicos, destacándose tres grupos principales: quinonas, flavonoides y terpenoides (Matias *et al.*, 2015; Oza, M. J., *et al.*, 2017).

La investigación fitoquímica del género *Cordia* ha revelado una notable diversidad estructural, con más de 170 metabolitos secundarios identificados, organizados de la Figura 18 a la Figura 28 de acuerdo con clasificación fitoquímica, conforme a la revisión de Oza, M. J., *et al.*, 2017. De este modo, la Figura 18 agrupa a las hidroquinona **(1)** a **(16)**; la Figura 19 comprende a los meroterpenoides tipo quinonas, divididas en naftoquinonas y benzoquinonas **(17)** a **(34)**; las Figura 20 a Figura **22** representan la familia de los triterpenos de tipo oleanano **(35)** a **(47)**, lupano y ursano **(48)** a **(63)**, y dammarano **(64)** a **(77)**, respectivamente. Asimismo, la Figura 23 incorpora los diterpenos, sesquiterpenos y monoterpenos **(78)** a **(85)**, mientras que la Figura 24 expone los esteroides y saponinas triterpénicas **(86)** a **(94)**. Las familias de compuestos polifenólicos se distribuyen en la Figura 25 con los flavonoides **(95)** a **(120)**; la Figura 26 con los lignanos y fenilpropanoides **(121)** a **(138)** y la Figura 27 con otros derivados fenólicos y benzofuranos **(139)** a **(152)**. Finalmenten en la Figura 28 recopila alcaloides, cumarinas y los macrociclos tetrapirrólicos correspondientes al grupo de las porfirinas y feofitinas **(153)** a **(173)**. A continuación se detalla el contenido fitoquímico de cada una de estas secciones

Aliodorina (**1**), Aliodorol (**2**), Alioquinol C (**3**), Cordiacromeno A (**4**), Cordiacromo A (**5**), Cordiacromo B (**6**), Cordiacromo C (**7**), Cordiacromo G (**8**), Cordallinol (**9**), Cordiol A (**10**), Cordiaquinol C (**11**), Cordiaquinol I (**12**), Cordiaquinol J (**13**), Cordiaquinol K (**14**), Leucocordiacromo H (**15**), 2-(2Z)-(3-hidroxi-3,7-dimetilocta-2, 6-dienil)-1,4-bencenodiol (**16**).

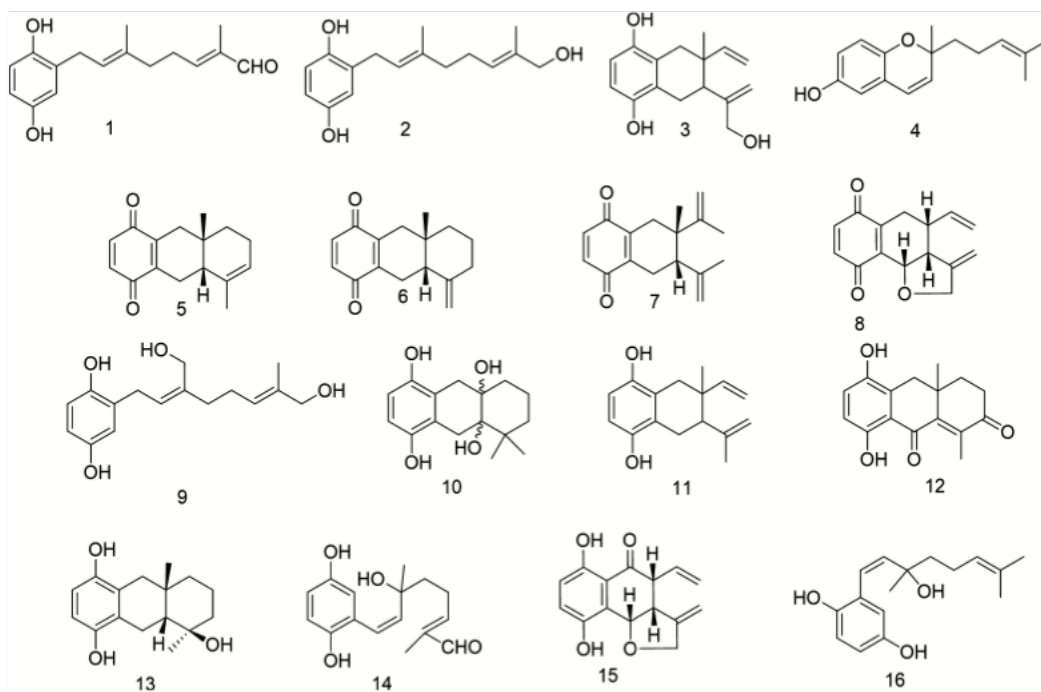


Figura 18. Estructuras químicas de compuestos aislados del género *Cordia* (1-16) (Oza, M. J., *et al.*, 2017).

Cordiaquinona A (**17**), Cordiaquinona B (**18**), Cordiaquinona C (**19**), Cordiaquinona D (**20**), Cordiaquinona E (**21**), Cordiaquinona F (**22**), Cordiaquinona G (**23**), Cordiaquinona H (**24**), Cordiaquinona J (**25**), Cordiaquinona K (**26**), Cordiaquinona L (**27**), Cordiaquinona M (**28**), Cordiaquinona N (**29**), Cordiaquinona O (**30**), (1 α S,2 α R,8 β S)-5,6-dimetoxi-2 α ,8 β -dimetil-1 α ,2,2 α ,8,8 α ,8 β -hexahidro-1H-ciclopropaciclopenta[1,2-*b*]cromeno-4,7-diona (**31**), Globiferina (**32**), Globiferano (**33**), Microfilaquinona (**34**).

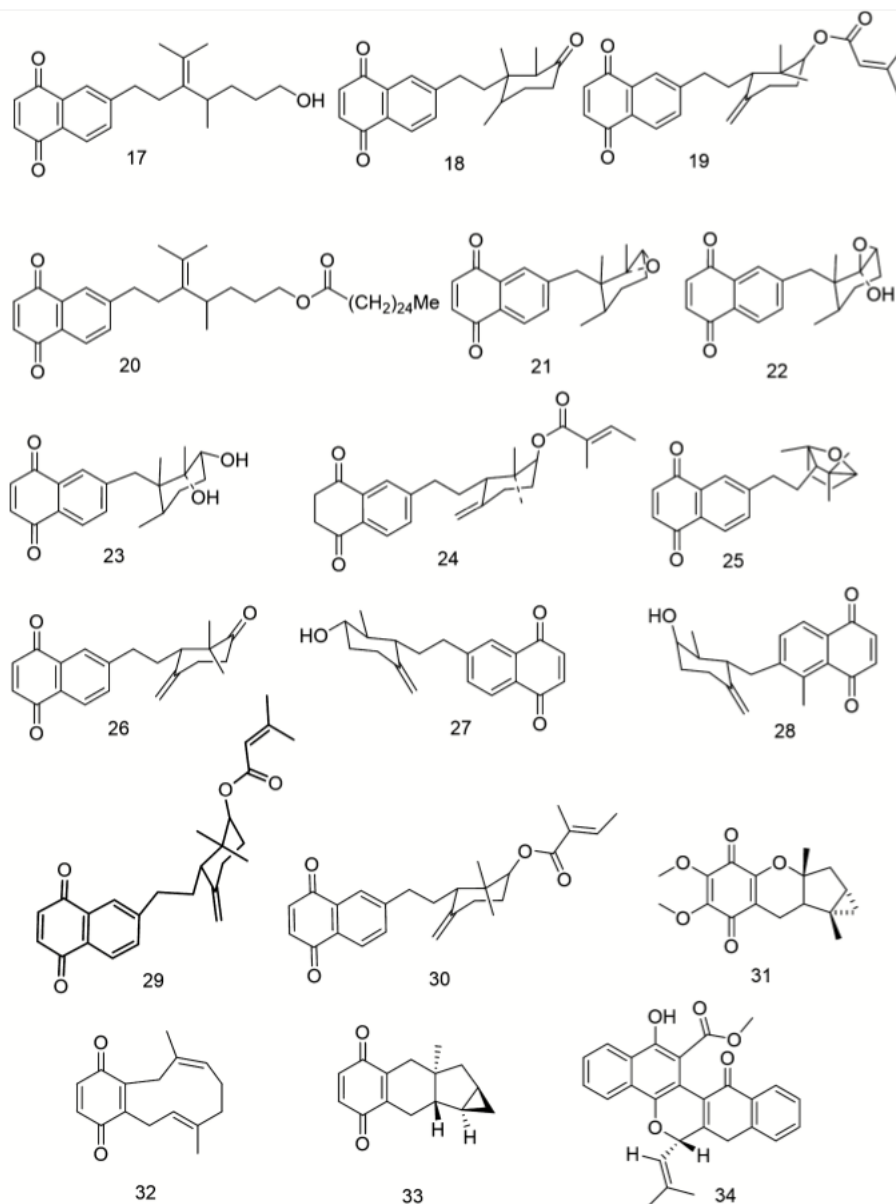


Figura 19. Estructuras químicas de compuestos aislados del género *Cordia* (17-34) (Oza, M. J., *et al.*, 2017).

Ácido 3 α -hidroxioleano-12-en-27-oico (**35**), ácido 3-oxooleano-12-en-27-oico (**36**), ácido 3,29-dioxoolean-12-en-27-oico (**37**), ácido 3 α -hidroxa-29-oxooleano-12-en-27-oico (**38**), ácido 3 α ,29-dihidroxioleano-12-en-27-oico (**39**), Ácido 3 α -hidroxioleano-12-eno-27,29-oico (**40**), Ácido 3 α -hidroxioleano-12-en-27-oico (**41**), Ácido cincólico 3 β -O-6-desoxi- β -D-glucopiranosido (**42**), Ácido Quinovico 3 β -O- β

-D-glucopiranosido (**43**), Ácido cincólico (**44**), Ácido cordinoico (**45**), Ácido quinóvico (**46**), Taraxerol (**47**).

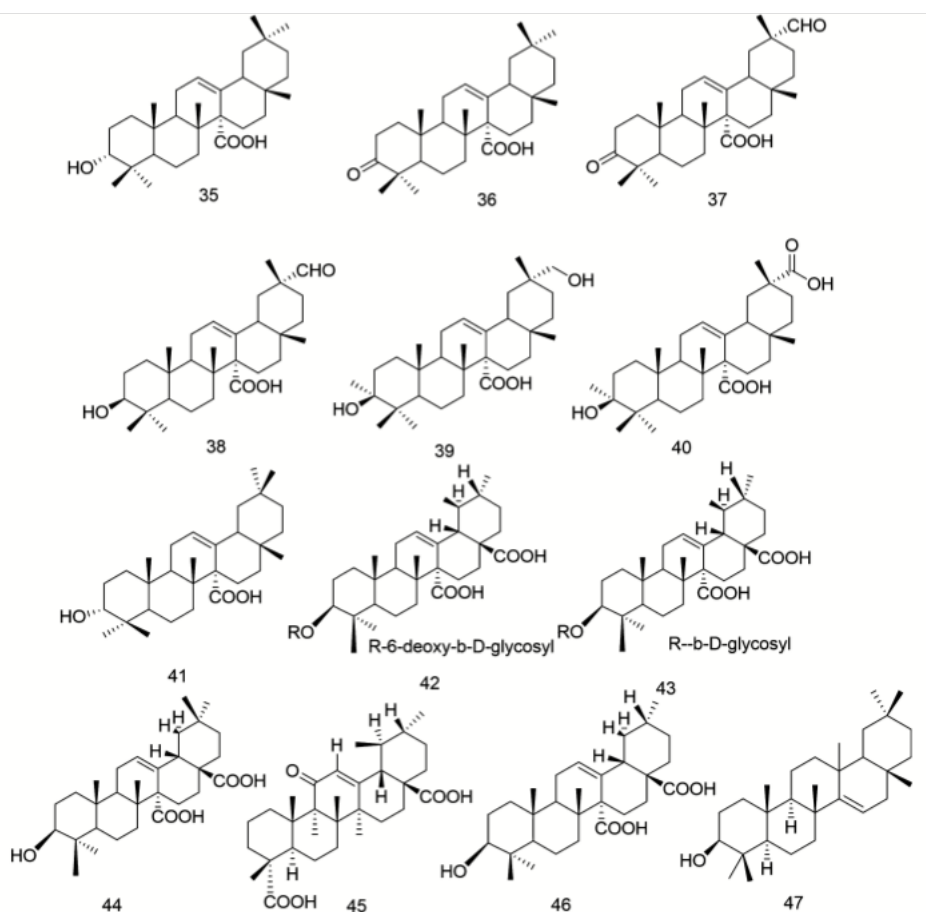


Figura 20. Estructuras químicas de compuestos aislados del género *Cordia* (35-47) (Oza, M. J., *et al.*, 2017).

Lup-20(29)-en-3-O- β -D-maltósido (**48**), Lupa-20(29)-en-3-O- α -L-ramnopiranosido (**49**), 3-Ácido epipomólico (**50**), Cordiaketal A (**51**), Cordiaketal B (**52**), Cordianal A (**53**), Cordianona (**54**), Cordianal B (**55**), Cordianal C (**56**), Icterogenina (**57**), Lantadeno A (**58**), Lantadeno B (**59**), Ácido Lántico (**60**), Ácido lantanólico (**61**), Ácido pomónico (**62**), Ácido ursómico (**63**).

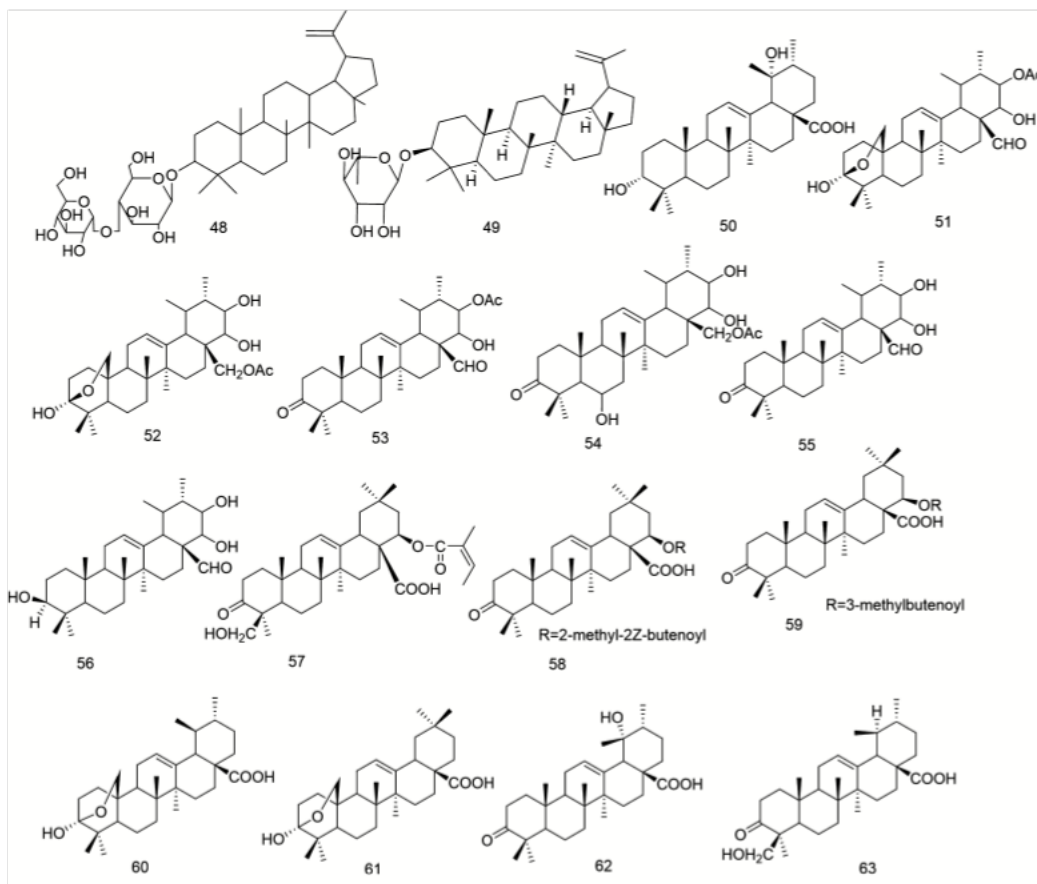


Figura 21. Estructuras químicas de compuestos aislados del género *Cordia* (48-63) (Oza, M. J., *et al.*, 2017).

3 α -acetoxi-6 β , 25-dihidroxi-20(S), 24(S)-epoxidammarano (**64**), 3 α , 6 β , 25-trihidroxi-20(S), 24(S)-epoxidammarano (**65**), Cabraleadiol (**66**), Cordialina A (**67**), Cordialina B (**68**), Cordianol-A (**69**), Cordianol-B (**70**), Cordianol-C (**71**), Cordianol-D (**72**), Cordianol-E (**73**), Cordianol-F (**74**), Cordianol-G (**75**), Cordianol-H (**76**), Cordianol-I (**77**).

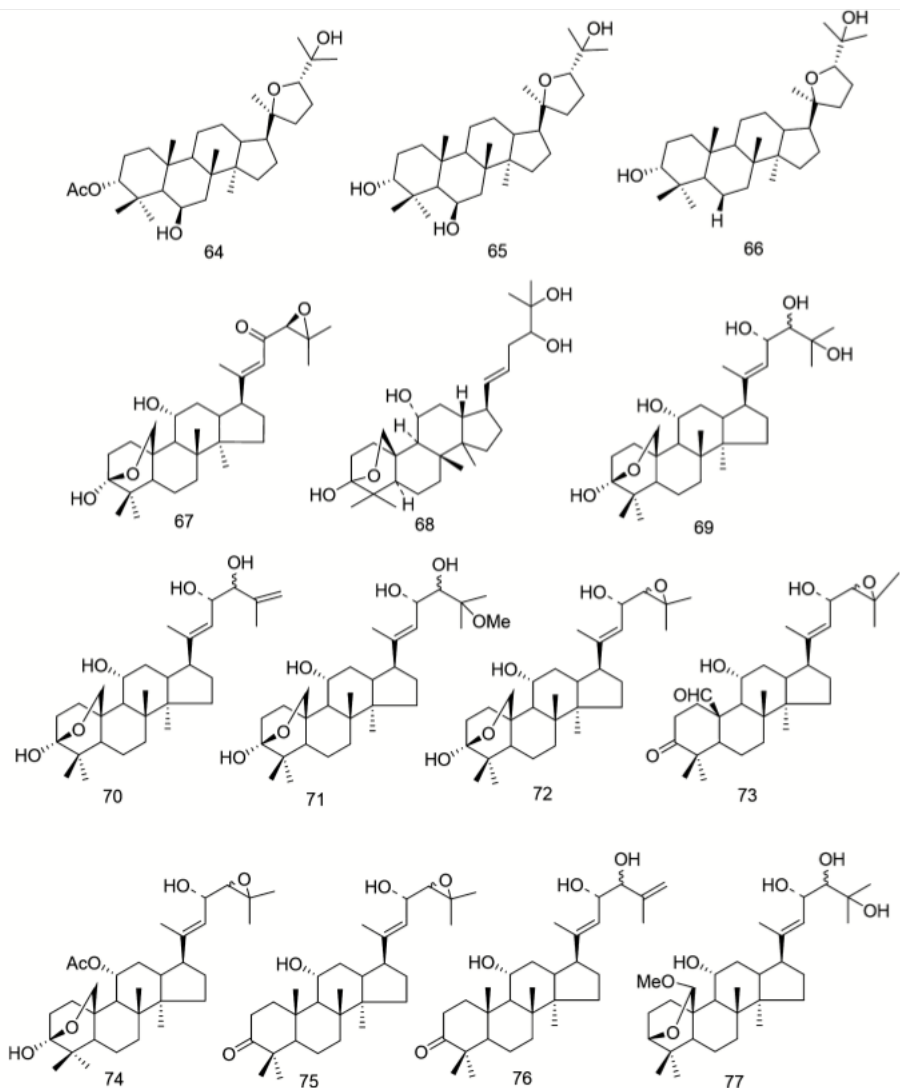


Figura 22. Estructuras químicas de compuestos aislados del género *Cordia* (64-77) (Oza, M. J., *et al.*, 2017).

Trans-fitol (**78**), Ácido cordioico (**79**), Ácido cordifólico (**80**), Trichotomol (**81**), (+)-1 β ,4 β ,6 α -Trihidroxieudesmane (**82**), (-)-1 β ,4 β ,7 α -Trihidroxieudesmane (**83**), (+)-1 β ,4 β ,11-Trihidroxioppositano (**84**), Cordinol (**85**).

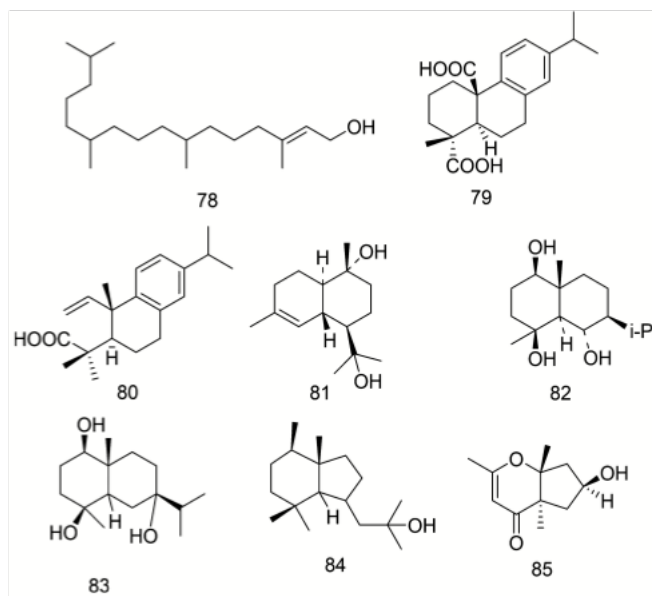


Figura 23. Estructuras químicas de compuestos aislados del género *Cordia* (78-85) (Oza, M. J., *et al.*, 2017).

Sitosterol-3-O- β -D-glucopiranosido (**86**), Estigmasterol-3-O- β -D-glucopiranosido (**87**), Estigmasterol 3-O- β -D-glucósido (**88**), Ácido pomólico 3 β -O-[α -L-ramnopiranosil-(1- $\rightarrow$ 2)- β -D-glucopiranosilo] 28-O-[β -D-glucopiranosilo-(1- $\rightarrow$ 6)- β -D-glucopiranosilo] éster (**89**), 3 β -O-[α -L-ramnopiranosil-(1- $\rightarrow$ 2)- β -D-glucopiranosilo] ácido oleanólico 28-O-[β -D-xilopiranosil-(1- $\rightarrow$ 2)- β -D-glucopiranosilo-(1- $\rightarrow$ 6)- β -D-glucopiranosilo] éster (**90**), 3 β -O- α -L-ramnopiranosil-(1- $\rightarrow$ 2)- β -D-glucopiranosil ácido pomólico (**91**), Saponinas de bisdesmósido 3 β -O-[α -L-ramnopiranosil-(1- $\rightarrow$ 2)- β -D-glucopiranosil]ácido ursólico 28-O- [β -D - glucopiranosil - (1- $\rightarrow$ 6) - β - D - glucopiranosilo] (**92**), Éster de 3-O- α -L-ramnopiranosil-(1- $\rightarrow$ 2)- β -D-glucopiranosil pomólico 28-O- β -D-glucopiranosil éster (**93**), Ácido 3-O- α -L-ramnopiranosil-(1- $\rightarrow$ 2)- β -D-glucopiranosil oleanólico 28-O- β -D-glucopiranosilo-(1- $\rightarrow$ 6)- β -D-glucopiranosil éster (**94**).

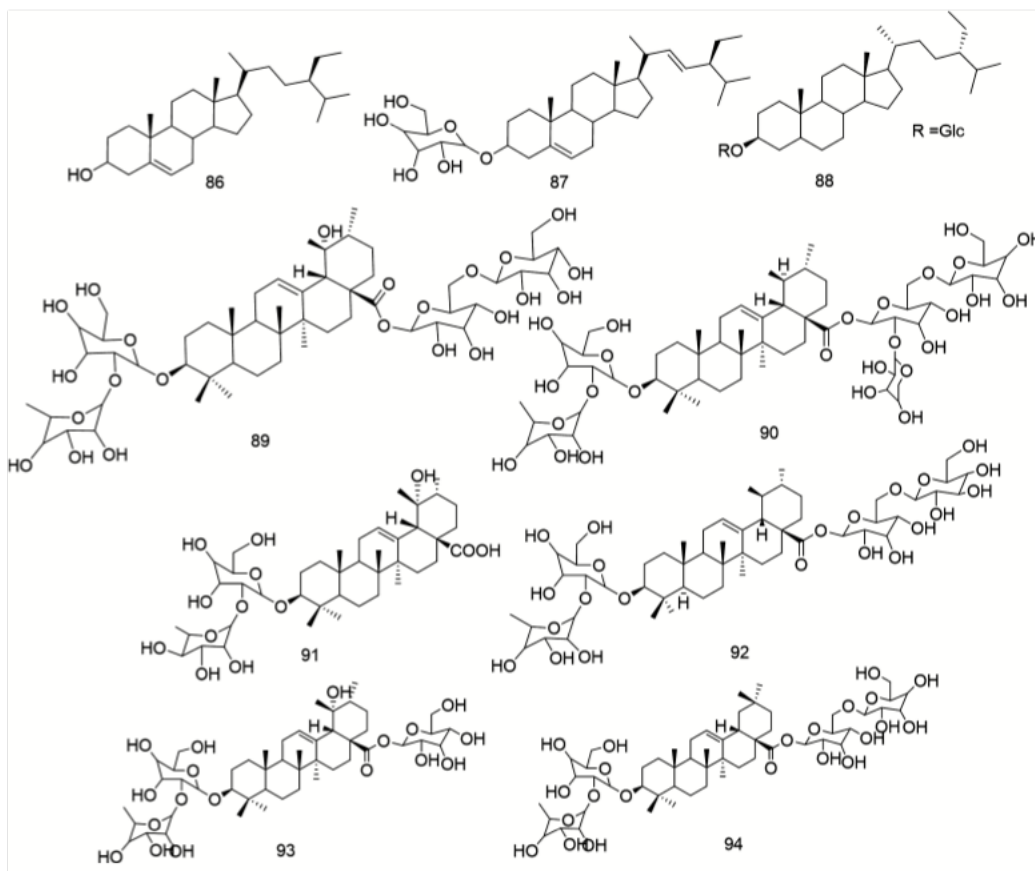


Figura 24: Estructuras químicas de compuestos aislados del género *Cordia* (86-94) (Oza, M. J., *et al.*, 2017).

Isorhamnetina-3-O-rutinósido (95), Quercetina-3-O-rutinósido (96), Quercetina-3-O-2G-ramnosilrutinósido (97), Kaempferol-3-O-robinósido (98), Kaempferol-3-O-rutinósido (99), Kaempferol-3-O-2G-ramnosilrutinósido (100), Kaempferol-3-O- β -D-glucosil-6''- α -L-ramnopiranósido (101), Kaempferol-3,7-di-O- α -L-ramnopiranósido (102), 3,5,7,3',4'-pentahidroxiflavonol (103), Pachypodol (104), Tilirósido (105), Apigenina (106), 5-hidroxi-3,7,4'-trimetoxiflavona (107), 5,7-Dihidroxi-4'-metoxiflavona (108), 5,8-Dihidroxi-7,4'-dimetoxiflavona (109), 7-metoxiflavona (110), 5,7,3',4'-Tetrahidroxi-3-metoxiflavona (111), 3,7,4'-Trimetoxiflavona (112), 5,3'-Dihidroxi-3,7,4'-trimetoxiflavona (113), Eriodictiol (114), Estilina-3-xilosósido (115), Narigenina-4',7-dimetil éter (116), 5,7-Dimetoxitaxifolina-3-O- α -L-ramnopiranósido (117), 7,4'-dihidroxi-5'-carboximetoxi isoflavona (118), 7,4'-Dihidroxi-5'-Me isoflavona (119), Retusina (120).

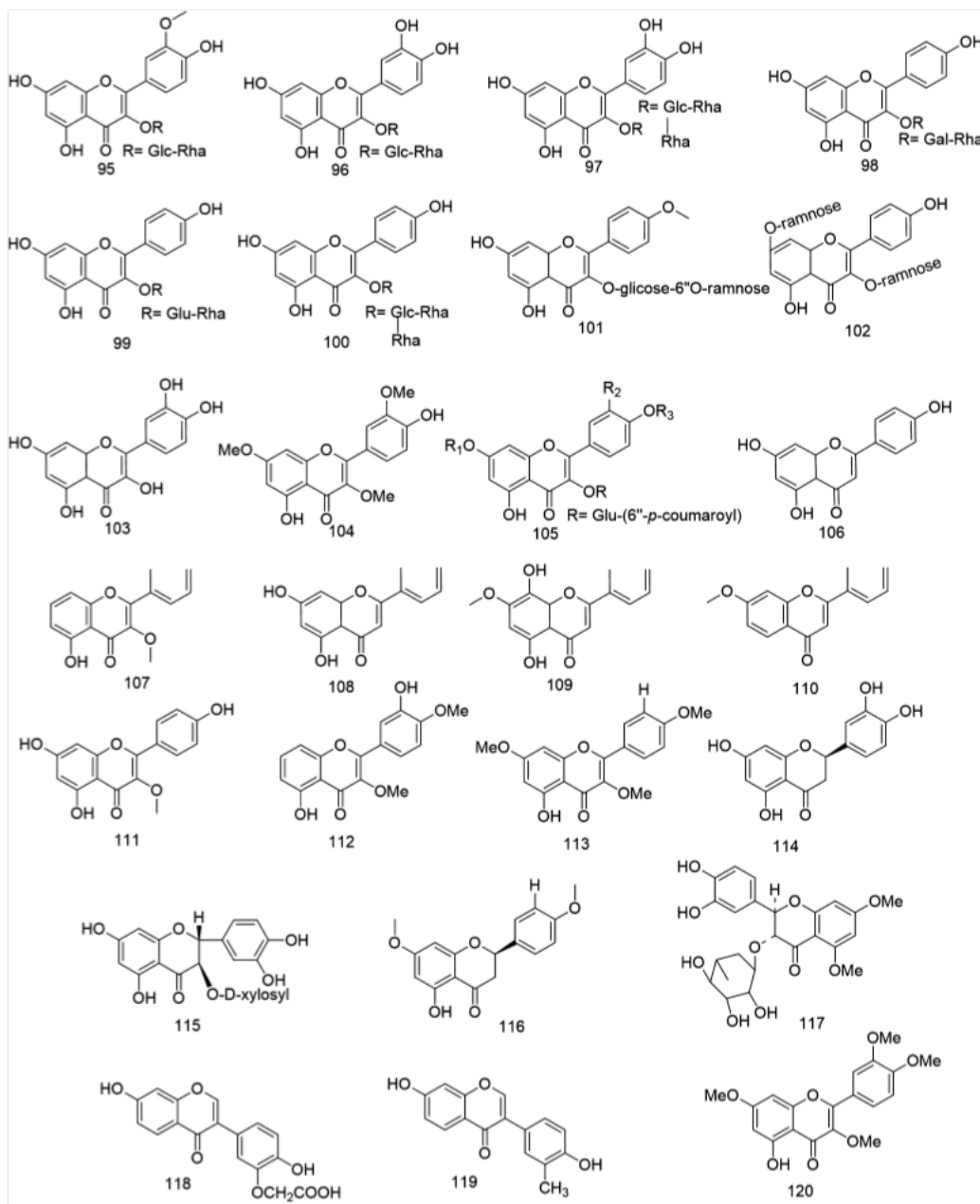


Figura 25. Estructuras químicas de compuestos aislados del género *Cordia* (95-120) (Oza, M. J., *et al.*, 2017).

Rufescidride (**121**), Rufescidride (**122**), 8,8'-dimetil-3,4,3',4'-dimetilendioxi-7-oxo-2,7'-ciclolignano (**123**), 8,8'-dimetil-4,5-dimetoxi-3',4'-metilenodioxi-7-oxo-2,7'-ciclolignano (**124**), 2,5-bis-(3',4'-metilendioxi-7-oxo-2,7'-ciclolignano) (**125**), 3,4,5,3',5'-pentametoxi-1'-alil-8-O-4'-neolignano (**126**), Rufescenolida B (**127**), Rufescenolida C (**128**), Rufescenolida D (**129**), Ácido yunnaneico I (**130**),

Ácido yunnaneico J (**131**), Ácido 3-(2',4',5'-trimetoxifenil)propanoico (**132**), 1-(3'-metoxipropanoil)-2,4,5-trimetoxibenceno (**133**), Cordicilina (**134**), Latifolicinina A (**135**), Latifolicinina B (**136**), Latifolicinina C (**137**), Latifolicinina D (**138**).

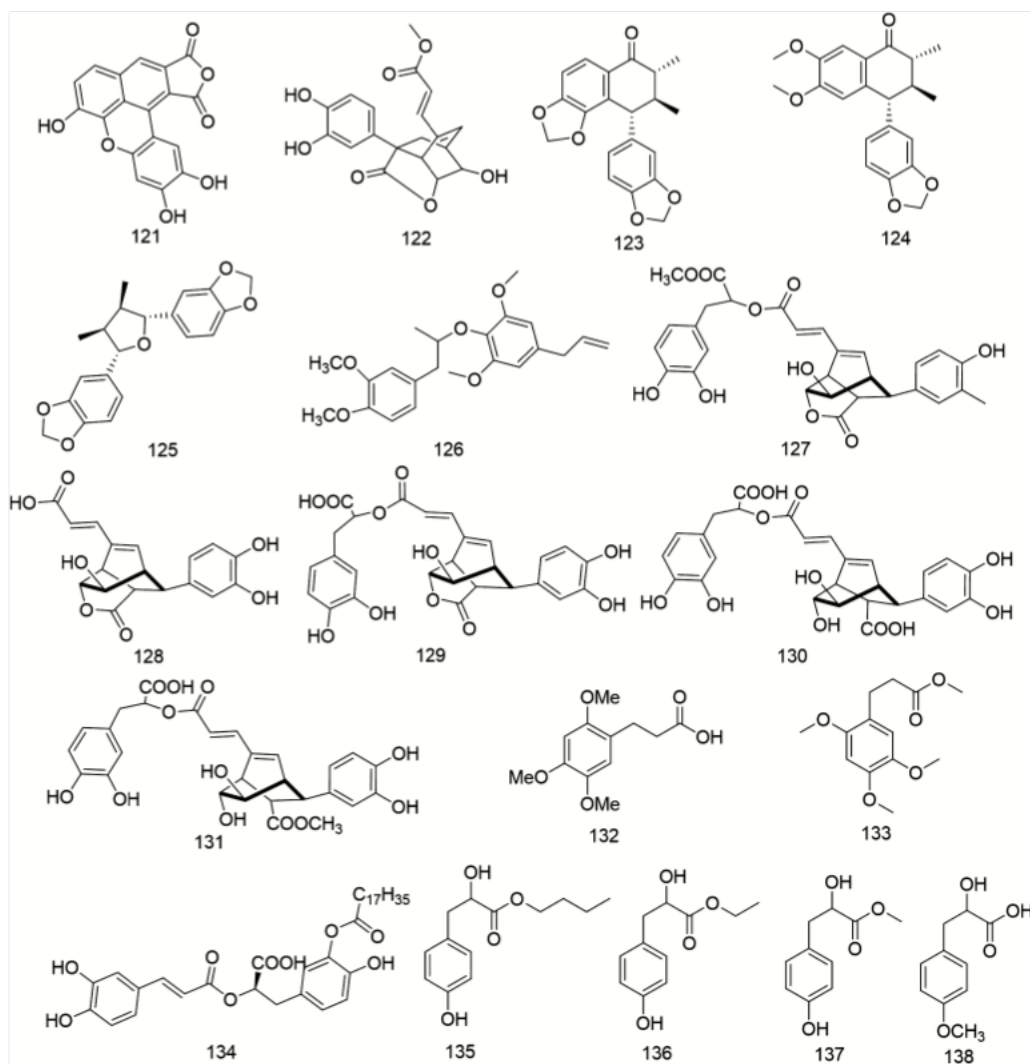


Figura 26: Estructuras químicas de compuestos aislados del género *Cordia* (121-138) (Oza, M. J., *et al.*, 2017).

Rosmarinato de metilo (**139**), Litospermato de magnesio (**140**), Rosmarinato de calcio (**141**), Rosmarinato de magnesio (**142**), Ácido rosmarínico (**143**), Ácido p-hidroxifenil láctico (**144**), Ácido (2*R*)-(4-hidroxifenil)láctico (**145**), Ácido (*E*)-7-(3,4-dihidroxifenil)-7-propenoico (**146**), Propionato de metilo 2-hidroxi-3-(4'-hidroxi)-

fenilo (**147**), *m*-metoxi-*p*-hidroxibenzaldehído (**148**), Benzofurano III (**149**), Benzofurano IV (**150**), Cordigona (**151**), Cordigol (**152**).

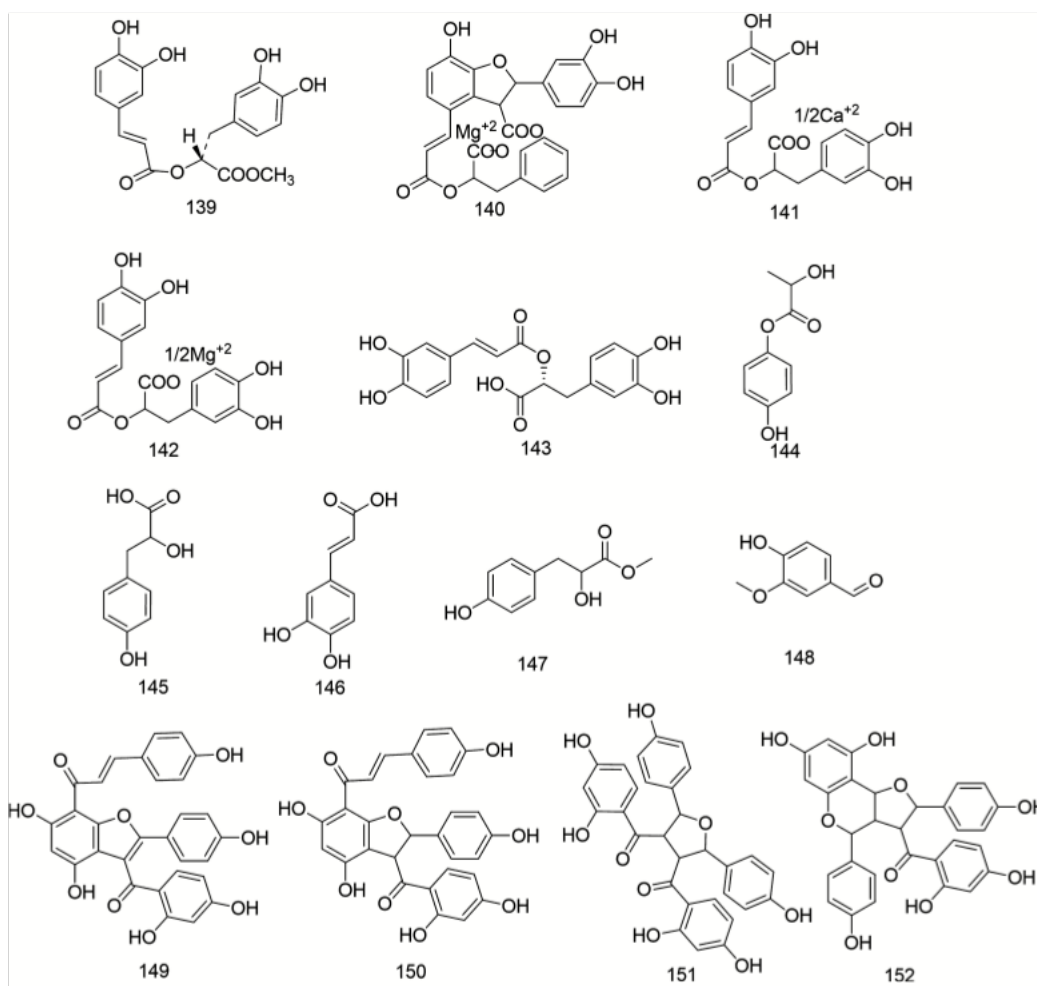


Figura 27. Estructuras químicas de compuestos aislados del género *Cordia* (139-152) (Oza, M. J., *et al.*, 2017).

Feofitina A (**153**), 13²-Hidroxifeofitina A (**154**), 17³-Etoxfeoforobida A (**155**), 13²-hidroxi-17³-etoxifeoforobida A (**156**), 1-Benzopirano-2-ona (**157**), 7-hidroxi-1-benzopirano-2-ona (**158**), Cordiarimida A (**159**), Cordiarimida B (**160**), Cordicinol (**161**), Cordixanthona (**162**), Latifolidina (**163**), Latifolinal (**164**), Sebestenoide A (**165**), Sebestenoide B (**166**), Sebestenoide C (**167**), Sebestenoide D (**168**), 3'-dihidroxi-heptadec-7'-enil-2-hidroxitetraecosaneamida (**169**), Siringaresinol mono-β-D-glucósido (**170**), 6-Hidroxi-3-oxo-α-ionol 9-O-β-D-glucopiranósido (**171**),

Estafilionósido D (**172**), 3-(3',5'-Dimetoxi-4'-O-β-D-glucopiranosil-fenil)- prop-2*E*-en-1-ol (**173**).

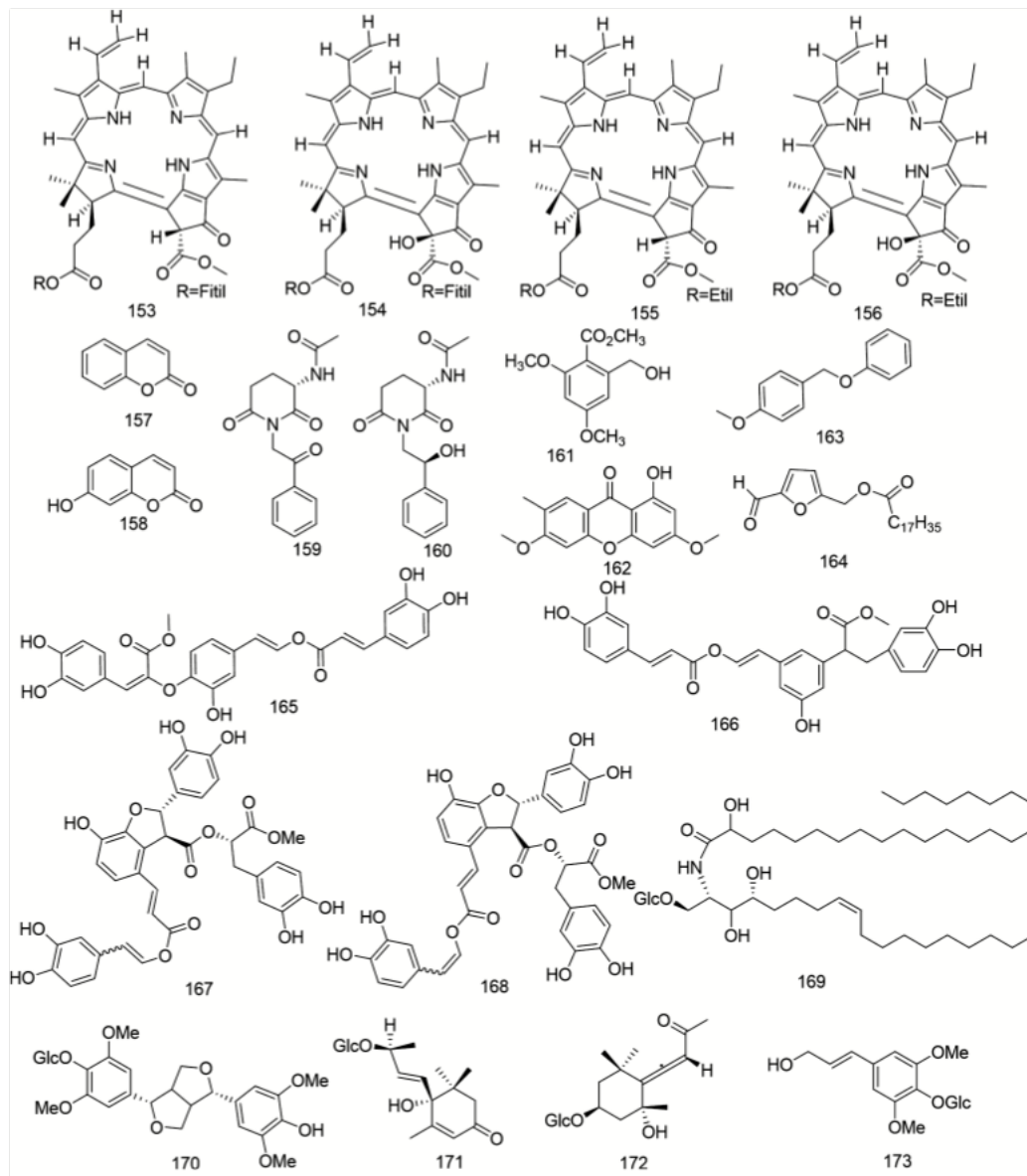


Figura 28. Estructuras químicas de compuestos aislados del género *Cordia* (153-173) (Oza, M. J., *et al.*, 2017).

Esta diversidad química puede sustentar el uso etnomedicinal del género *Cordia* y su potencial para el desarrollo de fitofármacos. Estudios recientes enfatizan el papel de las quinonas en la inhibición de blancos terapéuticos como TNF- α o COX-2 (Dongmo Zeukang *et al.*, 2023). Para *C. dentata*, especie central en esta tesis, los antecedentes sugieren la presencia de quinonas tipo shikoninas/alkanninas, las cuales podrían ser responsables de su actividad antiinflamatoria.

2.5.3. *Cordia dentata* Poir.

A partir de estudios previos realizados en el laboratorio 325 del CIQ sobre el extracto metanólico íntegro de las hojas de *Cordia dentata* se obtuvieron 36 fracciones en las que se probó en el modelo *in vivo*, su potencial hipoglucemiante y antidiabético encontrando una disminución del 30.00 % en los niveles de glucosa en sangre en un modelo crónico murino a partir del sexto día de administración (Méndez-Ramírez, J. *et al.*, 2004). Este estudio validó su potencial hipoglucemiante, pero las fracciones obtenidas no fueron analizadas químicamente en su totalidad en aquella etapa, sugiriéndose de manera preliminar mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón (^1H -RMN) la presencia de naftoquinonas, cordiaquinonas, alkanninas y shikoninas.

Por otra parte, para determinar el potencial antiinflamatorio de *Cordia dentata*, se realizó un estudio utilizando el modelo agudo de inflamación auricular inducido por TPA (Hernández-Miranda, E., 2011). En dicha investigación se fraccionó el extracto metanólico íntegro de las hojas de *Cordia dentata* Poir del cual se obtuvieron 15 fracciones mediante cromatografía en columna abierta empleando un gradiente de hexano:acetato de etilo y lavados terminales con metanol. De este conjunto se seleccionaron ocho fracciones representativas para su evaluación biológica *in vivo*, obteniendo los resultados cuantitativos de reducción del edema que se muestran en la Tabla 3 y en la Figura 29.

Tabla 3. Resultados obtenidos en el modelo *in vivo* agudo de inducción de inflamación con TPA en oreja de ratón del estudio biodirigido del extracto metanólico íntegro y fracciones del *Cordia dentata* (Hernández-Miranda, E. 2011)

Muestra evaluada	% de reducción de la inflamación en el modelo de inducción por tpa en oreja de ratón (1 mg/oreja) Media $\pm$ EE
Extracto metanólico de <i>C. dentata</i>	84.08 $\pm$ 0.28
EHCD FII	15.43 $\pm$ 0.69
EHCD FIV	39.87 $\pm$ 4.44
EHCD FVI	76.69 $\pm$ 1.90
EHCD FVIII	53.21 $\pm$ 2.41
EHCD FIX	23.15 $\pm$ 0.70
EHCD FXI	64.63 $\pm$ 3.80
EHCD FXIII	39.07 $\pm$ 3.71
EHCD FXIV	7.17 $\pm$ 2.56
EHCD FXV	-2.71 $\pm$ 0.85
Indometacina	90.10 $\pm$ 0.04

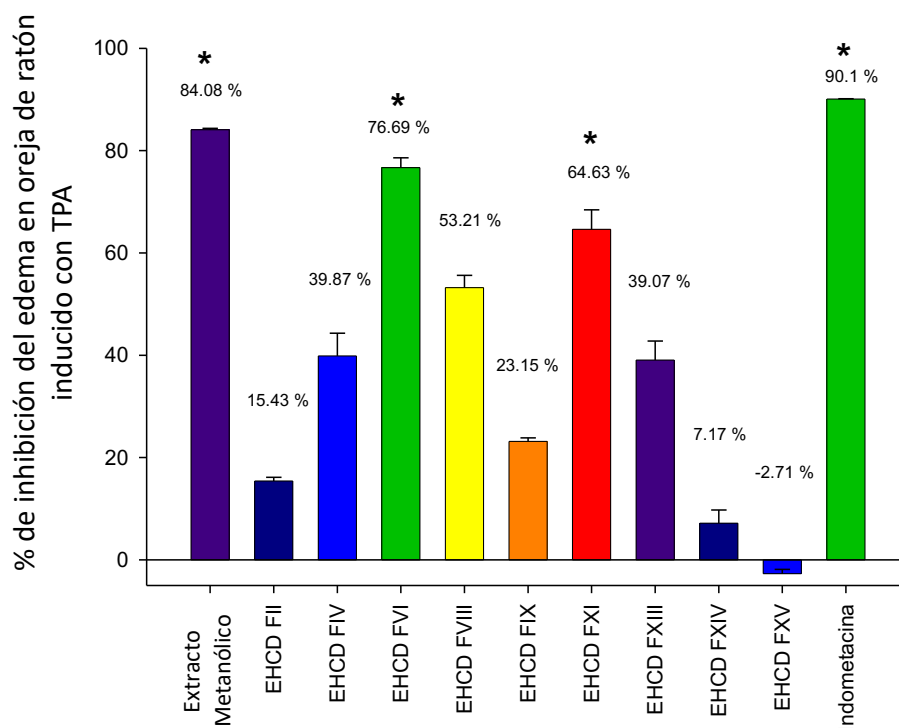


Figura 29. Resultados del estudio biodirigido del potencial antiinflamatorio de *Cordia dentata* en el modelo de TPA en oreja de ratón (Hernández-Miranda, E. 2011)

A partir de esos datos fue posible identificar que la fracción denominada EHCD FVI, que corresponde a la fracción en el sistema Hex:AcOEt 80:20, se posicionó como la fracción más activa del estudio, alcanzando un porcentaje de inhibición del edema de $76.69 \pm 1.89\%$. El análisis por cromatografía preparativa de esta fracción permitió la obtención de dos compuestos designados en su momento como **EHCD-FVI-A** y **EHCD-FVI-B**, los cuales presentaron una inhibición de la inflamación del 32.18% y 57.64%, respectivamente. La inspección inicial de los espectros de ^1H -RMN de estas fracciones sugirió que dichos componentes corresponden a estructuras de naturaleza quinónica, específicamente del tipo shikonina y alkannina (Hernández-Miranda, E., 2011).

Bajo este contexto, resulta necesario consolidar las investigaciones previas del laboratorio para establecer con mayor certeza la composición química de las hojas de *Cordia dentata* Poir y determinar su eficacia en modelos dermatológicos crónicos de tipo anti-psoriasis. Para ello, es importante abordar los dos grupos de metabolitos secundarios que forman parte de los antecedentes de esta investigación. Por un lado, el grupo de las quinonas, cuya presencia fue propuesta a partir de los resultados obtenidos en estudios previos y que dieron origen a las primeras hipótesis sobre la composición química de la especie. Por otro, las feofitinas, macrociclos tetrapirrólicos cuya caracterización espectroscópica en la presente investigación permitió precisar el perfil fitoquímico de *Cordia dentata*.

2.5.3.1 Quinonas

Las quinonas se consideran una de las clases de productos naturales más relevantes para el desarrollo de nuevos fármacos debido a su amplio espectro de actividades biológicas, que incluyen propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antibacterianas, antifúngicas, antimaláricas y anticancerígenas. La relevancia biológica de estas moléculas radica en su capacidad para transicionar entre múltiples estados de óxido-reducción, lo que les confiere una alta reactividad y un papel protagónico en los mecanismos oxidativos celulares. Particularmente para el

género *Cordia*, se ha documentado que sus quinonas presentan efectos antimaláricos, antifúngicos, antimicobacterianos y larvicidas, además de exhibir citotoxicidad frente a líneas celulares de mamíferos (Dongmo Zeukang, R., *et al.*, 2023).

Estructuralmente, las quinonas aisladas en este género se clasifican como benzoquinonas, hidroquinonas y naftoquinonas de tipo meroterpenoide. Debido a su recurrente aislamiento y presencia, estos metabolitos y sus derivados son reconocidos formalmente como marcadores quimiotaxonómicos del género *Cordia*. Químicamente se caracterizan por poseer sistemas aromáticos cíclicos con sustituciones orto o para-diona, o bien, sistemas aromáticos policíclicos condensados. Respecto a su origen biogénico (Figura 30), las quinonas vegetales se sintetizan mediante diversas vías metabólicas que involucran precursores variados, tales como la vía del acetato-polimalonato, la del ácido shikímico y la del ácido mevalónico (Dongmo Zeukang, R., *et al.*, 2023).

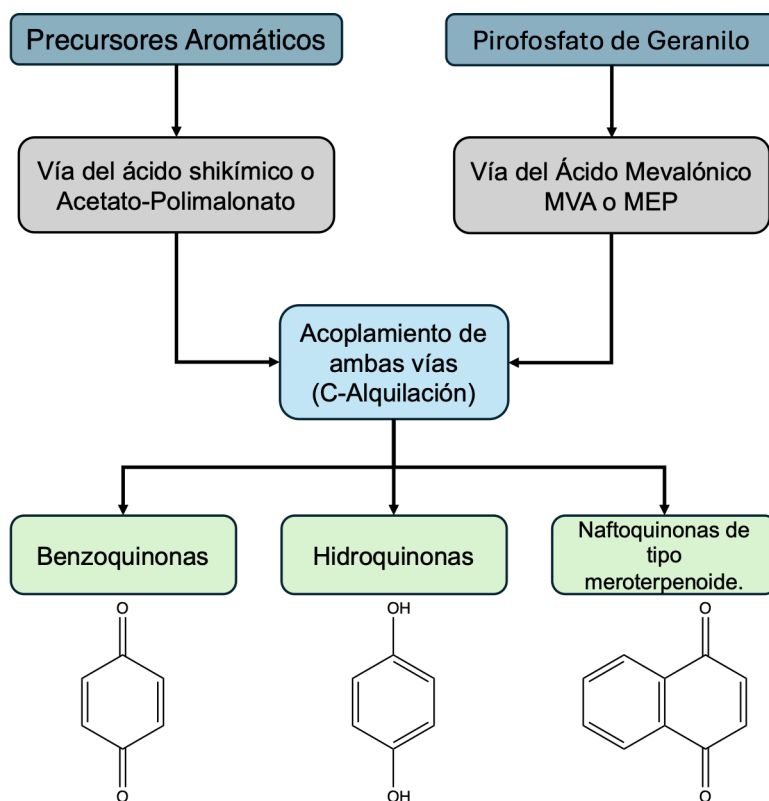


Figura 30. Esquema de formación de quinonas en el género *Cordia*.

Los meroterpenoides constituyen una clase de productos naturales cuya ruta biosintética deriva parcialmente de la combinación de precursores terpenoides y quinónicos. Aunque la ruta biosintética exacta de las meroterpenoquinonas en especies de *Cordia* no ha sido validada (Dongmo Zeukang, R., *et al.*, 2023).

2.5.3.2. Shikoninas y alkanninas

La shikonina y alkannina (Figura 31) son pigmentos de pares enantioméricos y tipo naftoquinonas que son bien conocidas por sus aplicaciones terapéuticas, cosméticas y como colorantes; una amplia gama de plantas pertenecientes a la familia Boraginaceae poseen estos enantiómeros y sus derivados (Kaur, K., *et al.*, 2022). La síntesis de nuevos derivados de 1,4-naftoquinonas es de particular importancia ya que estos compuestos muestran importante actividad biológica (López, L. I., *et al.*, 2011). A pesar de tener numerosos efectos biológicos, la actividad más importante reportada para los derivados de la shikonina es el efecto antitumoral que se ejerce a través de varios mecanismos de acción como la inducción de la apoptosis y la autofagia (Valipour, M., 2022).

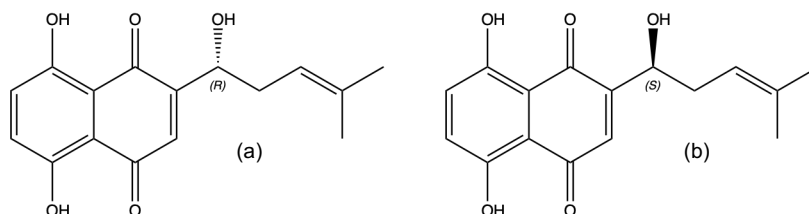


Figura 31. Estructuras de (a)shikonina y (b)alkinnina.

2.5.3.3. Feofitinas

Las clorofilas constituyen los pigmentos fotosintéticos primarios distribuidos en organismos fotoautótrofos, siendo las clorofilas a y b las más predominantes en plantas superiores en una relación aproximada de 3:1. Estructuralmente, las clorofilas están constituidas por un anillo de porfirina sustituido con un átomo central de magnesio (Mg^{2+}) enlazado covalentemente y una cola de fitol esterificada altamente hidrofóbica ($C_{20}H_{39}$). La diferencia estructural específica entre las clorofilas a y b (Figura 32) radica exclusivamente en el sustituyente ubicado en el

carbono 7 del macrociclo, la clorofila a porta un grupo metilo (-CH₃), mientras que la clorofila b presenta un grupo formilo (-CHO) (Kang, Y.-R., *et al.*, 2018).

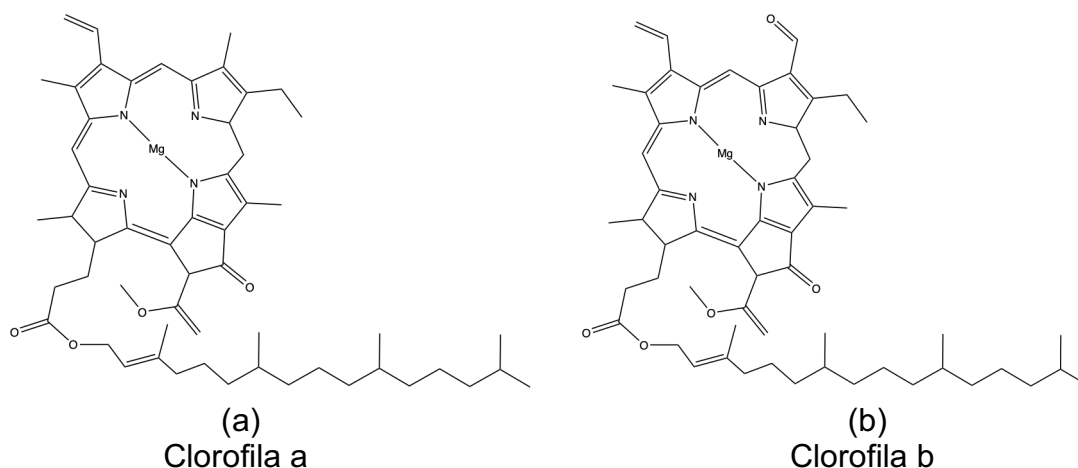


Figura 32. Estructuras moleculares de (a) clorofila a y (b) clorofila b.

A pesar de su función biológica central como parte de los complejos colectores de luz para absorber energía solar, este núcleo macrocíclico presenta una marcada sensibilidad a variaciones de temperatura y disminuciones en el pH del medio. La exposición a tratamientos térmicos o entornos acidificados desencadena la conversión de las clorofilas hacia derivados libres de magnesio a través de un proceso de desmetalación, donde el catión central Mg²⁺ es desplazado y reemplazado por dos protones. Esta pérdida del centro metálico transforma a las clorofilas en sus correspondientes derivados denominados feofitinas (Kang, Y.-R., *et al.*, 2018).

En este contexto, compuestos específicos como la feofitina a (**153**), 13²-hidroxifeofitina A (**154**), 17³-etoxifeoforbida A (**155**) y 13²-hidroxi-17³-etoxifeoforbida A (**156**) se han aislado de las hojas (**153-155**) y de la corteza del tallo (**156**) de *Cordia exaltata* (Oza, M. J., *et al.*, 2017), cuyas estructuras se presentan en la Figura 33. Estos metabolitos, obtenidos de forma natural o como subproductos de la degradación por efecto de la luz de la clorofila A tras la pérdida del ion magnesio (Mg²⁺), han demostrado notables propiedades antioxidantes,

antiinflamatorias, antidiabéticas, antimicrobianas y reguladoras del metabolismo lipídico, exhibiendo variaciones en su eficacia biológica según sus modificaciones estructurales (Ekalu, A., *et al.*, 2019, Freitas, S., *et al.*, 2019 & Hussein, R. A., *et al.*, 2026). Dentro de estas estructuras, se presta especial atención a su grupo fitilo, el cual contribuye significativamente a diferentes propiedades biomédicas, actuando de manera directa como agente antioxidante y antiinflamatorio (Sun, D., *et al.*, 2024).

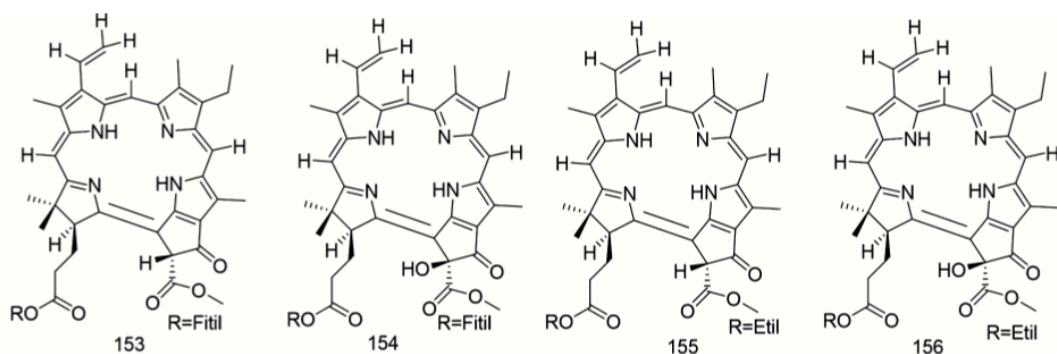


Figura 33. Estructuras de derivados de feofitina a (Oza, M. J., *et al.*, 2017)

Desde una perspectiva de clasificación estructural, las feofitinas pertenecen a la familia de las clorinas. Las clorinas se definen como dihidroporfirinas parcialmente reducidas que forman el núcleo central de las clorofilas. Como parte de la familia de los compuestos porfirínicos, estas moléculas comparten un armazón común constituido por un macrociclo plano de cuatro anillos de pirrol enlazados de manera consecutiva a través de puentes metino. Este sistema de anillo tetrapirrólico delimita una cavidad interna que, al perder el ion de magnesio central durante la desmetalización, altera la simetría molecular pero conserva el esqueleto macrocíclico intacto (Gjuroski, I., *et al.*, 2021).

El interés en estos compuestos macrocíclicos dentro del ámbito clínico radica en sus diversas propiedades biológicas. A través de diversas revisiones experimentales y epidemiológicas, se ha demostrado que las clorofilas, feofitinas y sus derivados estructurales actúan como potentes agentes antioxidantes,

antibacterianos, antitumorales y antiinflamatorios. Su actividad antioxidante les permite modular el estrés oxidativo mediante la captura de radicales libres, la quelación de iones metálicos y la consecuente prevención del daño oxidativo en el ADN celular. Por otra parte, estos macrociclos manifiestan una marcada acción antiinflamatoria al inhibir la expresión de genes de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), lo que se complementa con su capacidad para actuar a nivel del tracto intestinal; allí ejercen efectos reguladores similares a los de los prebióticos, promoviendo el equilibrio de la flora cecal mediante la modulación de filos bacterianos específicos, inhibiendo la inflamación local y atenuando patologías crónicas derivadas como la fibrosis hepática (Sun, D., *et al.*, 2024).

En el mismo sentido, las propiedades quimiopreventivas y anticancerígenas de estos derivados tetrapirrólicos se manifiestan a través de múltiples mecanismos moleculares. Entre estos destacan la inhibición de la proliferación celular mediante el bloqueo del ciclo celular, la inducción de la apoptosis endógena y la interferencia en la formación de aductos de ADN al interactuar con mutágenos planares aromáticos. Adicionalmente, se ha reportado su capacidad para bloquear vías de señalización oncogénicas clave y factores de transcripción alterados en procesos neoplásicos, tales como las cascadas de señalización Wnt/ β -catenina, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor transformante beta (TGF- β) y el factor nuclear kappa B (NF-kappaB). Finalmente, debido a sus propiedades fotofísicas, estos macrociclos son empleados como fotosensibilizadores en el diagnóstico por imagen y en la terapia fotodinámica (PDT), donde la irradiación lumínica induce la formación selectiva de oxígeno singlete y especies reactivas de oxígeno (ROS) para la erradicación efectiva de tejidos diana (Sun, D., *et al.*, 2024).

3. JUSTIFICACIÓN

Cordia, es un género vegetal que posee relevancia fitoquímica y farmacológica significativa, lo que establece un precedente para la investigación de la especie *C. dentata* Poir para determinar el potencial de sus metabolitos secundarios con actividad anti-psoriasis. Entre los metabolitos secundarios asociados al género *Cordia* se destacan las naftoquinonas, particularmente la shikonina y sus derivados, por sus propiedades antiproliferativas, antiinflamatorias, antiangiogénicas y por su capacidad para inducir apoptosis, además, las clorinas con su potencial antioxidante y antiinflamatorio, han permitido demostrar que *Cordia dentata* desempeña un papel crucial en la inhibición de la producción de especies reactivas de oxígeno y en la supresión de exosomas, lo que la posiciona como un candidato prometedor para el tratamiento de enfermedades cutáneas, como la psoriasis, el melanoma y las cicatrices hipertróficas.

Asimismo, *Cordia dentata* Poir es utilizada en la medicina tradicional por sus propiedades antiinflamatorias y representa una especie de interés para el Centro de Investigaciones Químicas de la UAEM. Si bien estudios previos validaron su actividad antidiabética y exploraron sus efectos antiinflamatorios en un modelo *in vivo* agudo, las asignaciones estructurales de la fracción con mayor porcentaje antiinflamatorio reportado sugerían la presencia de quinonas. A pesar de ello, las evidencias espectroscópicas recientes revelan señales en los espectros que apuntan hacia la estructura de macrociclos tetrapirrólicos, tales como las feofitinas y porfirinas, cuya evaluación específica en el tratamiento de enfermedades crónicas de la piel como la psoriasis no ha sido explorada hasta la fecha.

El presente estudio se justifica en la necesidad de realizar un análisis químico biodirigido *in vivo* de los componentes presentes en las hojas de *Cordia dentata* Poir, evaluando su posible actividad anti-psoriasis. Este enfoque busca validar científicamente su uso tradicional y generar la evidencia que respalde el desarrollo de terapias alternativas basadas en compuestos naturales contra esta enfermedad inflamatoria crónica.

4. HIPÓTESIS

Considerando el uso etnobotánico de *Cordia dentata* Poir como agente antiinflamatorio, se plantea que, durante su evaluación en un modelo *in vivo* de inducción de psoriasis con TPA, tanto el extracto metanólico íntegro como sus fracciones y los metabolitos de la fracción obtendrán porcentajes de inhibición significativos sobre el espesor auricular y el índice de inflamación.

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL

Evaluar el potencial anti-psoriásico mediante un estudio biodirigido del extracto metanólico íntegro de las hojas de *Cordia dentata* Poir en un modelo *in vivo* de inducción de psoriasis, para aislar e identificar los metabolitos secundarios responsables de la actividad biológica.

5.2. OBJETIVOS PARTICULARES

1. Obtener el extracto metanólico íntegro a partir de las hojas de *Cordia dentata* Poir y realizar su fraccionamiento mediante procesos cromatográficos.
2. Evaluar el potencial anti-psoriasis del extracto metanólico íntegro y de la fracción seleccionada empleando el modelo experimental *in vivo* de inducción de psoriasis.
3. Aislar mediante técnicas cromatográficas a los componentes mayoritarios presentes en la fracción evaluada, para su posterior evaluación en el modelo *in vivo* de inducción de psoriasis.
4. Caracterizar por técnicas espectroscópicas los componentes mayoritarios obtenidos de la fracción evaluada en el modelo *in vivo* de inducción de psoriasis.

5. Evaluar mediante estudios *in silico* empleando las plataformas *Molinspiration*, *PASS Online* y *NERDD*, las propiedades fisicoquímicas, el perfil farmacológico y toxicológico, así como los posibles blancos moleculares de los compuestos identificados y de derivados relacionados, vinculados con la fisiopatología de la psoriasis

6. METODOLOGÍA

6.1. Colecta de la especie vegetal

La colecta del material vegetal *Cordia dentata* Poir. se efectuó en la región sur del estado de Morelos, específicamente en el poblado de Lorenzo Vázquez, municipio de Tlaquilténango, durante el mes de octubre del 2024.

6.2. Obtención del extracto metanólico íntegro

6.2.1. Secado del material vegetal

El material vegetal recolectado (868 g) fue sometido a un proceso de secado a temperatura ambiente, en un área bien ventilada protegida de la luz solar directa, hasta eliminar completamente la humedad.

6.2.2. Trituración y maceración

Una vez que el material vegetal estuvo seco, se molió utilizando un molino manual Victoria para reducir el tamaño de partícula. Esta pulverización se realizó con el fin de maximizar el área de superficie de contacto entre el material vegetal y el disolvente, favoreciendo así la eficiencia de la extracción de los metabolitos secundarios. Posteriormente, el material se sometió a maceración con metanol (MeOH) a temperatura ambiente.

El proceso de extracción se llevó a cabo en siete ocasiones consecutivas con un intervalo de 24 horas por maceración y manteniendo una proporción de 2 litros de MeOH por cada 100 g de material seco.

6.2.3. Filtrado y concentración del extracto

La disolución metanólica resultante de cada maceración se filtró a vacío para remover el residuo vegetal. La filtración se realizó utilizando un embudo Büchner acoplado a un matraz Kitasato y una bomba de vacío, empleando papel filtro de poro fino en el embudo. Los residuos sólidos fueron descartados y la disolución metanólica filtrada se agrupó para su posterior concentración.

La concentración se llevó a cabo mediante un evaporador rotatorio BÜCHI R-200 a presión reducida y a una temperatura máxima 55 °C, con el fin de eliminar completamente el metanol y obtener el extracto metanólico íntegro de hojas de *Cordia dentata* Poir.

El extracto resultante se almacenó en condiciones controladas, protegido de la luz y bajo refrigeración, para preservar su integridad química hasta su posterior fraccionamiento. El flujo metodológico para la obtención del extracto metanólico íntegro se ilustra en la Figura 34.



Figura 34. Diagrama de flujo del proceso de obtención del extracto metanólico íntegro de *Cordia dentata* Poir.

6.3. Fraccionamiento y obtención de componentes mayoritarios

El proceso de fraccionamiento del extracto metanólico íntegro y el aislamiento de los metabolitos secundarios se diseñó a partir de un enfoque biodirigido, combinando diferentes técnicas cromatográficas (Mendez Ramírez, J. *et al.*, 2004, Hernández Miranda, E. *et al.*, 2011). El esquema de las técnicas implementadas se ilustra en la Figura 35.



Figura 35. Representación de las técnicas cromatográficas implementadas para el aislamiento de los metabolitos secundarios.

6.3.1 Fraccionamiento por cromatografía a presión reducida (CCPR)

El extracto metanólico íntegro se fraccionó utilizando la técnica de cromatografía en columna a presión Reducida (CCPR). La columna se preparó utilizando sílica gel 60 (Merck, tamaño de partícula 0.2 mm - 0.5 mm, 30-70 mesh ASTM) como fase estacionaria, empacada directamente en un embudo Büchner acoplado a un sistema de vacío.

La elución se realizó siguiendo un gradiente de polaridad creciente con hexano (Hex) , acetato de etilo (AcOEt) y metanol (MeOH), iniciando con hexano al 100%, y posteriormente incrementando la proporción de AcOEt en intervalos del 10% hasta alcanzar el 100% de AcOEt. Finalmente, la columna se lavó con MeOH

al 100% para recuperar los compuestos más polares. En total, se recolectaron 60 fracciones de 200 mL cada una.

6.3.2. Monitoreo y agrupación de fracciones

Las fracciones obtenidas se concentraron a presión reducida para eliminar el disolvente de elución. Una vez concentradas, el perfil químico de cada fracción se monitoreó mediante cromatografía en capa fina (CCF).

Para la CCF se emplearon placas de sílica gel 60 con indicador UV₂₅₄ (MACHEREY-NAGEL, ALUGRAM®SIL G/UV₂₅₄, 0.20 mm de grosor) de 4 cm de altura. La selección del sistema de elución para cada fracción se optimizó probando diferentes mezclas de solventes, con el objetivo de obtener la máxima resolución de los metabolitos y la visualización se efectuó bajo radiación UV a 254 nm y utilizando el reactivo revelador sulfato cérico amoniacal. La agrupación final de las fracciones se basó en la equivalencia química de sus perfiles cromatográficos, con el fin de obtener fracciones enriquecidas para el posterior aislamiento de compuestos.

6.3.3. Fraccionamiento por cromatografía en columna abierta y obtención de componentes mayoritarios

El extracto metanólico íntegro se sometió a un segundo fraccionamiento mediante cromatografía en columna abierta (CCA), con el propósito de incrementar el rendimiento de las fracciones correspondientes al sistema de elución 80:20 hexano:acetato de etilo.

Este procedimiento se diseñó con base en los antecedentes fitoquímicos reportados por Hernández Miranda, E. (2011), quien describió que la fracción correspondiente al sistema de elución 80:20 hexano:acetato de etilo presentó la mayor actividad antiinflamatoria dentro de su estudio con un porcentaje de $76.69 \pm 1.90\%$ en el modelo *in vivo* agudo de TPA en oreja de ratón.

Para la implementación de esta estrategia, la CCA se preparó en una columna de vidrio de 6.35 cm de diámetro y 50 cm de altura, empacada con Sílica gel 60 (Merck). La elución se centró en los sistemas de polaridad media-baja, obteniéndose fracciones de 400 mL cada una. El monitoreo se realizó continuamente por CCF y los compuestos puros se aislaron mediante cromatografía en capa fina preparativa (CCFP). Para ello se utilizaron placas de sílica gel para TLC (Sigma-Aldrich, Fluka #5, 20 x 20 cm) eluidas con el sistema optimizado por CCF.

Los compuestos se recuperaron mediante el raspado de las franjas de interés observadas bajo radiación ultravioleta en las placas y posteriormente fueron extraídos de la sílica con un disolvente polar hacia un matraz bola. Una vez eliminado el disolvente mediante el empleo del rota evaporador, los compuestos puros se utilizaron para su caracterización estructural y para las pruebas *in vivo*.

6.4. Caracterización estructural de los compuestos aislados

Para la caracterización estructural de los compuestos puros aislados se empleó una combinación de técnicas espectroscópicas (Figura 36). Todos los análisis se realizaron en las instalaciones del Laboratorio Nacional de Estructuras de Macromoléculas (LANEM) del CIQ de la UAEM.

6.4.1. Análisis por resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C (incluyendo experimentos bidimensionales 2D) se adquirieron utilizando:

- Equipo: Espectrómetro Bruker AVANCE III HD 500 MHz, a frecuencias de 500 MHz para ^1H y 100 MHz para ^{13}C .
- Disolvente: Las muestras se disolvieron en cloroformo deuterado (CDCl_3) al 99.8% (*Cambridge Isotope Laboratories, Inc.*).

- Experimentos 2D: De manera complementaria, se adquirieron los espectros bidimensionales COSY, HSQC, y HMBC.
- Procesamiento de datos: El procesamiento de los datos se realizó utilizando el software MestReNova v14.2.3 (Mestrelab Research S. L.).

6.4.2. Espectroscopía Infrarroja (IR)

Los espectros de espectroscopía infrarroja (IR) se realizaron en el Laboratorio de Espectroscopía IR del CIQ UAEM, con el objetivo de identificar los principales grupos funcionales presentes en la estructura.

- Equipo: Espectrómetro infrarrojo de transformada de Fourier NICOLET 6700
- Método: Las muestras se analizaron utilizando la técnica de Reflectancia Total Atenuada (ATR por sus siglas en ingles *attenuated total reflection*).

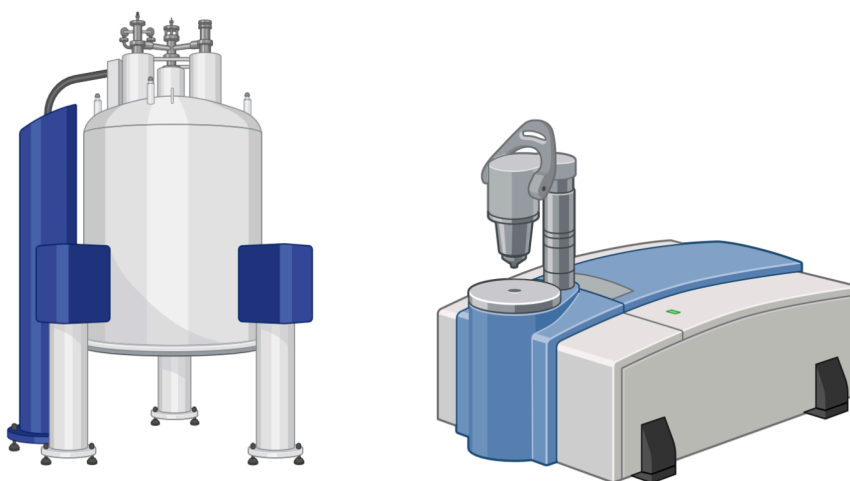


Figura 36. Representación de las técnicas espectroscópicas y espectrométrica utilizadas.

6.5. Evaluación farmacológica: Modelo *in vivo* anti-psoriasis

Todos los procedimientos con animales se llevaron a cabo conforme a las normas éticas internacionales y nacionales para el cuidado y uso de animales de

laboratorio. El manejo, alojamiento y procedimientos experimentales se realizaron conforme a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, que regula las especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.

Los ensayos se efectuaron siguiendo la metodología previamente validada por el grupo de investigación (Limón, D. *et al.*, 2019), garantizando así la reproducibilidad y el bienestar animal durante todo el proceso experimental.

6.5.1. Selección y aclimatación

Se adquirieron ratones macho de la cepa swiss CD-1 con un peso inicial de entre 20 y 25 g. Los animales se sometieron a un periodo de aclimatación de 7 días en el bioterio.

Se alojaron en jaulas de policarbonato bajo condiciones controladas de ciclo luz/oscuridad 12/12 h. Mantuvieron libre acceso (*ad libitum*) a alimento comercial estándar y agua purificada. El alojamiento se efectuó en grupos de seis animales por jaula.

6.5.2. Inducción de la psoriasis

La inducción de psoriasis se realizó en grupos experimentales (n = 6) mediante la aplicación tópica en la oreja de 2.5 µg de 12-o-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA) disuelto en 5 µL de etanol.

- Las administraciones de TPA se aplicaron de forma uniforme en ambas caras de la oreja derecha del ratón en un régimen intermitente durante los días 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19 y 21.
- La oreja izquierda se utilizó como control negativo (sano), recibiendo únicamente la aplicación del vehículo (etanol).

- Se estableció un grupo control positivo (enfermo), el cual recibió las aplicaciones de TPA bajo el mismo régimen temporal pero sin la administración de ningún agente terapéutico.

6.5.3. Diseño de grupos experimentales y régimen de tratamientos

El estudio se realizó en dos etapas experimentales (Fase I y Fase II), que comprendieron un total de siete grupos experimentales (n = 6 por grupo) destinados a evaluar la actividad biológica del extracto metanólico íntegro, su fracción seleccionada y los componentes mayoritarios obtenidos de la fracción seleccionada.

En cada fase se incluyeron grupos control negativo y control positivo con el propósito de asegurar la validez interna y la comparabilidad de los resultados obtenidos entre ambas etapas del estudio biodirigido. La designación de los grupos y sus respectivos tratamientos se describen en la Tabla 4.

Tabla 4. Fases del desarrollo metodológico del estudio *in vivo* y el tratamiento implementado con cada grupo.

Fase	Grupo	Tratamiento
Fase I	Grupo 1 (control -)	Ratones sanos, sin TPA ni tratamiento.
	Grupo 2 (control +)	Piel psoriásica sin tratamiento.
	Grupo 3	Tratamiento con metotrexato.
	Grupo 4	Tratamiento con extracto metanólico íntegro de <i>C. dentata</i> Poir.
Fase II	Grupo 5	Tratamiento con la fracción con compuestos de interés.
	Grupo 6	Tratamiento con los componentes mayoritarios de la fracción en estudio.
	Grupo 7	

El régimen de tratamiento se aplicó tópicamente en ambas caras de la oreja derecha de los ratones en los días 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19 y 21, coincidiendo con los días de inducción de TPA (Figura 37).

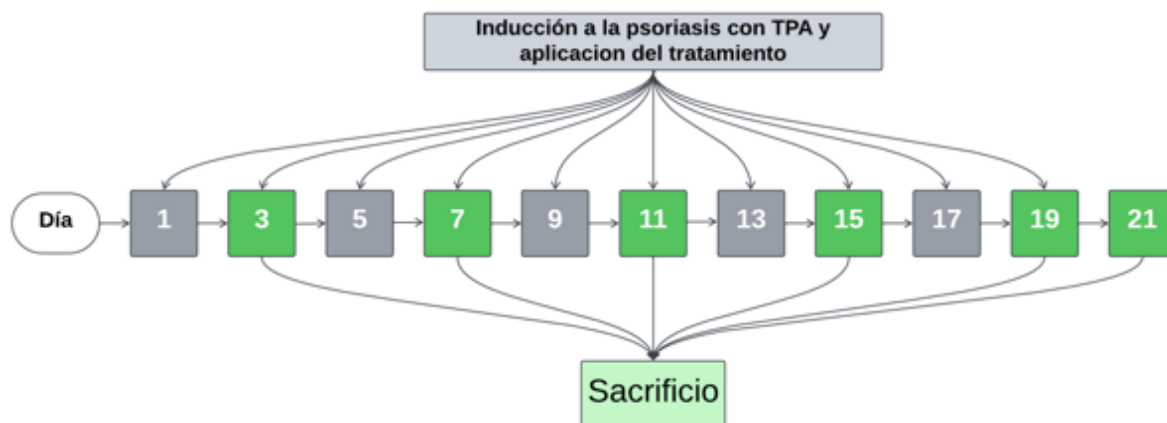


Figura 37. Desarrollo metodológico del modelo *in vivo* de inducción a la psoriasis.

Administración de tratamientos y dosificación:

- Tratamiento de referencia (metotrexato): El grupo de referencia (Grupo 3) recibió la aplicación tópica de metotrexato a una dosis de 0.25 mg/oreja disueltos en acetona.
- Extracto íntegro y fracción (Fases I y II): El extracto metanólico íntegro (Grupo 4) y la fracción seleccionada (Grupo 5) se administraron tópicamente a una dosis de 1mg/oreja disueltos en acetona.
- Compuestos aislados (Fase II): Los compuestos aislados (Grupo 6 y Grupo 7) se evaluaron a una dosis de 0.25 mg/oreja disueltos en acetona, utilizando el mismo régimen de aplicación.

El monitoreo de la progresión del tratamiento se realizó mediante el sacrificio programado de ratones, como se detalla en la Figura 37.

6.5.4. Evaluación del efecto fitoterapéutico

Se realizó un monitoreo macroscópico para evaluar los signos clínicos de inflamación en las orejas, tales como el eritema, la descamación y el edema, siguiendo la progresión del modelo. La documentación fotográfica de los efectos macroscópicos se realizó mediante una cámara *AmScope* MD35 (Máx. Res. 640x480, 0.3 MP), con el fin de registrar la progresión visible de la respuesta al tratamiento y la inducción de la psoriasis.

Adicionalmente, el grosor de ambas orejas se midió en los días de sacrificio, utilizando un calibrador Vernier digital electronic LCD (*Digital Calipers, Pa152*)

6.5.5. Análisis estadísticos

Los datos cuantitativos colectados del estudio *in vivo* se procesaron y analizaron utilizando el *software GraphPad Prism* (v8.0.2). Para la estructuración del modelo estadístico, se definió como variable dependiente continua al engrosamiento auricular, y como variables independientes categóricas al factor tratamiento y al factor tiempo.

Debido a las restricciones bioéticas orientadas al principio de reducción (3R) (Grimm, H., *et al.*, 2025) para minimizar el uso de animales de experimentación y reducir el tiempo de exposición a agentes químicos agresivos/cancerígenos, se empleó un diseño de sacrificio progresivo escalonado ($n = 1$ individuo biológico por punto temporal) para mitigar la variabilidad instrumental y asegurar la robustez del análisis analítico las mediciones de cada individuo se realizaron por triplicado técnico mediante un protocolo de doble ciego.

La comparación de los efectos cinéticos entre los grupos se realizó mediante un análisis de varianza de dos vías (*Two-way ANOVA*). Se enfatiza que no se utilizó un diseño de medidas repetidas, reconociendo que cada punto temporal

corresponde a un individuo biológico independiente debido a la naturaleza destructiva del muestreo (sacrificio) empleando la variabilidad de las réplicas técnicas como estimador del error residual intra-grupo, seguido de una prueba *post-hoc* de Dunnett para comparar los tratamientos frente al control psoriásico (G2).

Para la evaluación de los contrastes, la hipótesis nula (H_0) establece que el tratamiento evaluado no ejerce un efecto clínico, por lo que su media de inflamación será estadísticamente igual a la del control psoriásico (G2). Por el contrario, la hipótesis alternativa (H_1) postula que el tratamiento reduce el edema, presentando una media significativamente menor a la del control psoriásico G2. La regla de decisión estadística para este estudio establece que H_0 se rechaza a favor de H_1 únicamente si la significancia calculada (p) es menor al nivel de significancia preestablecido de $\alpha=0.05$, reportando intervalos de confianza al 95% (IC 95%) (Figura 38).

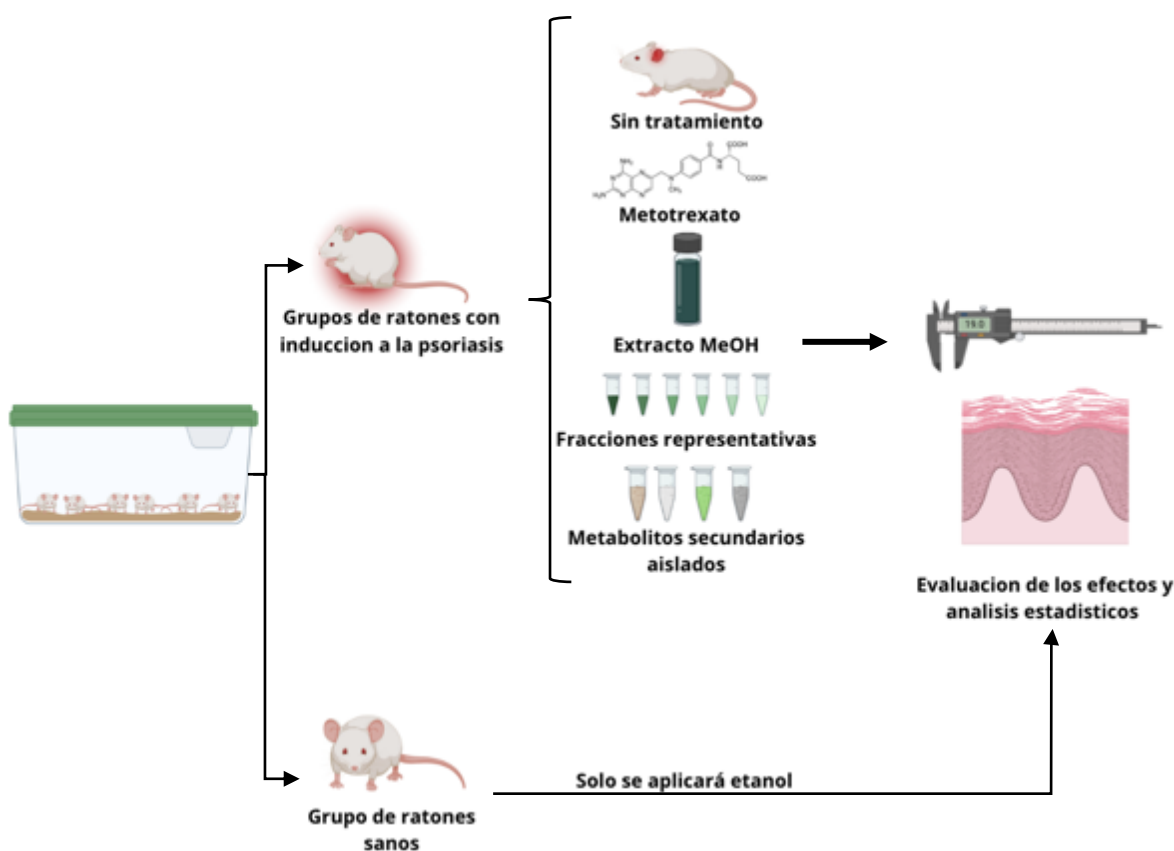


Figura 38. Proceso metodológico del modelo *in vivo* para la evaluación farmacológica anti-psoriasis de la especie vegetal *Cordia dentata* Poir.

6.6. Ensayo de letalidad sobre *Artemia salina*

El ensayo de letalidad sobre *Artemia salina* se implementó como un método preliminar para evaluar la toxicidad del extracto metanólico íntegro, las fracciones representativas y los compuestos puros aislados de *Cordia dentata* Poir.

6.6.1. Preparación de las muestras

Para este ensayo, se seleccionaron seis fracciones representativas obtenidas por fraccionamiento del extracto metanólico íntegro de hojas de *Cordia dentata* Poir, el extracto metanólico íntegro y dos compuestos puros (**A** y **B**) aislados de la fracción **CDDC'-FIV** con la misma composición que la fracción **EHCD FVI** reportada por Hernández Miranda, E, 2011. Como control positivo se utilizó quercetina y se incluyó una disolución blanco (36 g/L de NaCl con dimetilsulfóxido (DMSO) al 10% v/v) como control negativo.

Para facilitar la solubilidad de las muestras, se prepararon disoluciones madre utilizando la disolución blanco. Las muestras se disolvieron en la mezcla de solución salina y DMSO al 10% v/v para obtener las soluciones madre. A partir de estas disoluciones concentradas, se prepararon las diluciones de trabajo correspondientes a las concentraciones finales de evaluación.

6.6.2. Diseño experimental del bioensayo

El bioensayo se efectuó en cajas Petri (60 x 15 mm), colocando en cada caja 10 nauplios (larvas recién eclosionadas) de *A. salina*. Cada muestra se evaluó por triplicado a tres concentraciones distintas. Se probaron concentraciones de 1000, 100 y 10 ppm para el extracto, fracciones y quercetina y de 100, 10 y 1 ppm para los compuestos puros.

6.6.3. Evaluación de la mortalidad

La toxicidad se determinó después de 24 horas de exposición. Se contabilizaron los nauplios muertos en cada caja Petri, considerando como muertos a aquellos organismos que no mostraron movimiento después de 5 segundos de observación.

6.7. Estudio *in silico* de los componentes del género *Cordia*

La metodología de estudios *in silico* se diseñó para predecir las propiedades farmacológicas y toxicológicas de los compuestos aislados y representativos del género, mediante herramientas computacionales de libre acceso (González-Pedroza. K.F. *et al.*, 2021). El flujo de trabajo metodológico completo se ilustra en la Figura 39.



Figura 39. Proceso metodológico del estudio *in silico*.

6.7.1. Construcción de las moléculas en estudio

Se procedió a la construcción de las estructuras moleculares de los compuestos caracterizados de *Cordia dentata* Poir y los derivados de shikoninas, alkanninas, cordiaquinonas y de feofitinas utilizando la plataforma *Molinspiration*. Este proceso proporcionó la secuencia *SMILES* (*Simplified Molecular Input Line Entry Specification*) de cada molécula, una notación lineal en texto que codifica de

forma compacta e inequívoca la conectividad y estructura química bidimensional, la cual se empleó como entrada para los análisis posteriores.

6.7.2. Cálculo de propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas

El cálculo de las propiedades fisicoquímicas y de los parámetros farmacocinéticos se realizó a partir de las secuencias *SMILES* obtenidas. La plataforma *Molinspiration* se empleó para evaluar parámetros de solubilidad, peso molecular y potencial de biodisponibilidad de las moléculas analizadas.

6.7.3. Bioactividad y riesgos toxicológicos

Se realizaron las predicciones de la actividad biológica vinculada a la fisiopatología de la psoriasis, así como los perfiles de toxicidad sistémica y efectos adversos, mediante la plataforma *PASS Online*. Complementariamente, el potencial de sensibilización cutánea se evaluó a través de la plataforma *NERDD*.

6.7.4. Metabolismo

Las predicciones del sitio de metabolismo más probable (SoM) para las moléculas en estudio y la propensión atómica a sufrir biotransformaciones de Fase I se realizaron utilizando la plataforma *NERDD*, mediante el módulo FAME 3.

7. DISCUSIÓN Y RESULTADOS

7.1 Colecta de la especie vegetal

La colecta de las hojas de *Cordia dentata* Poir se efectuó en la región sur del estado de Morelos, específicamente en el poblado de Lorenzo Vázquez, municipio de Tlaquilténango. La ubicación geográfica del sitio de colecta se registró en las coordenadas 18°34'22.4"N 99°04'17.3"W (Figura 40). Este sitio fue seleccionado por ser una zona con presencia documentada de la especie.



Figura 40. Ubicación geográfica de la colecta de *Cordia dentata* Poir. en el poblado Lorenzo Vázquez, municipio de Tlaquilténango, Morelos.

Previo a la colecta, se verificó la identificación preliminar de la planta en campo para asegurar su correspondencia con la especie objetivo. Las características morfológicas clave, incluyendo las hojas, flores y el porte del árbol, fueron documentadas fotográficamente durante la colecta (Figura 41) y las muestras representativas de las partes recolectadas se muestran en la Figura 42.



Figura 41. Características morfológicas de *Cordia dentata* Poir: fotografías del árbol, flores y hojas tomadas durante la colecta.

La autenticación botánica se realizó utilizando información disponible del Herbario Nacional de México (MEXU). Este proceso aseguró la identidad taxonómica de *Cordia dentata* Poir al contrastar las muestras con un ejemplar herborizado de referencia (Figura 43).



Figura 42. Muestras representativas de hojas y flores de *Cordia dentata* Poir recolectadas.



Figura 43. Ejemplar herborizado de *Cordia dentata* Poir. registrado en el Herbario Nacional de México (MEXU) (Departamento de Botánica, Instituto de Biología, 2019).

7.2. Obtención del extracto metanólico íntegro

Para la obtención del extracto metanólico íntegro de las hojas de *Cordia dentata* Poir, el material vegetal fresco (868 g) se sometió a un proceso de secado a temperatura ambiente en un área ventilada bajo sombra sobre papel de estraza (Figura 44), La deshidratación total se logró en un lapso de siete días. Posteriormente, el material seco, con un peso inicial de 328 g, que representa el 37.79% del peso del material fresco recolectado, se trituró en un molino manual Victoria para incrementar el área superficial de contacto entre el material vegetal y el disolvente para y facilitar la extracción.



Figura 44. Proceso de secado de las hojas de *Cordia dentata* Poir.

La extracción se llevó a cabo mediante un proceso de maceración exhaustiva en metanol a temperatura ambiente en siete ocasiones consecutivas, con el objetivo de garantizar una extracción eficiente de los metabolitos solubles. La diferencia visual entre la primera y la última maceración (Figura 45) confirmó la eficiencia del proceso extractivo.



Figura 45. Comparación visual entre la primera y la séptima maceración del material vegetal de *Cordia dentata* Poir en metanol (MeOH).

La extracción se realizó utilizando una proporción de 2 L de metanol por cada 100 g de material vegetal, totalizando 42 L de metanol. La disolución metanólica se filtró en cada ocasión para la separación de partículas sólidas (Figura 46). Finalmente, las disoluciones obtenidas fueron concentradas a presión reducida con ayuda de un rotavapor, lo que permitió la obtención del extracto metanólico íntegro.



Figura 46. Etapas del procedimiento para la obtención del extracto metanólico íntegro de las hojas de *Cordia dentata* Poir.

El extracto metanólico íntegro obtenido de las hojas de *Cordia dentata* presentó un peso final de 48 g. Respecto al peso seco del material vegetal seco (328 g), esto corresponde con un rendimiento del 14.63% (Figura 47). Este valor se calculó utilizando la Ecuación 1. El extracto se almacenó en condiciones controladas, protegido de la luz y conservado en refrigeración con el objetivo de preservar su estabilidad e integridad química.

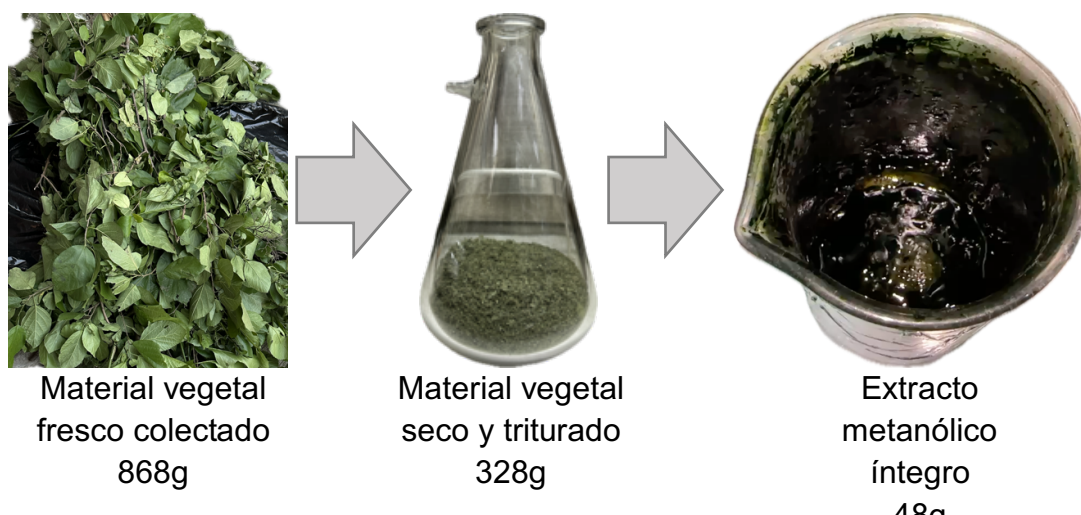


Figura 47. Proceso de obtención del extracto metanólico íntegro de las hojas de *Cordia dentata* Poir y sus respectivos pesos.

$$\text{Rendimiento}(\%) = \left(\frac{\text{peso del extracto metanólico íntegro}}{\text{peso del material vegetal seco}} \right) \times 100$$

$$\text{Rendimiento}(\%) = \left(\frac{48\text{g}}{328\text{g}} \right) \times 100 = \mathbf{14.63\%}$$

Ecuación 1. Cálculo del rendimiento porcentual de la extracción de material vegetal.

7.2.1. Comparación cromatográfica entre extractos

Para establecer la consistencia química de la especie *Cordia dentata* Poir, se realizó una comparación cromatográfica del extracto metanólico íntegro obtenido en el presente estudio con un extracto de referencia elaborado previamente. Este extracto de referencia fue colectado en el año 2002 en su hábitat natural, ubicado en la carretera Acapulco-Pinotepan, Guerrero, México por la Dra. Patricia Castillo España. El extracto de referencia se mantuvo en condiciones controladas de refrigeración y oscuridad y fue usado como referencia para evaluar la consistencia en el perfil químico de la especie.

La comparación se llevó a cabo mediante cromatografía en capa fina (CCF), utilizando las mismas condiciones cromatográficas para ambos extractos. Se emplearon placas de sílica gel soportadas sobre aluminio con una longitud de 4 cm. El extracto realizado en el año 2002 fue etiquetado como “CD” (lado izquierdo de cada placa cromatográfica) y el extracto realizado recientemente se etiquetó como “CD’” (lado derecho de cada placa cromatográfica). La elución se inició con un sistema 100% hexano (Hex), y la polaridad se incrementó progresivamente en un 10% con acetato de etilo (AcOEt) hasta alcanzar el 100% de AcOEt.

Las Figura 48, Figura **49** y Figura **50** muestran la comparación de los extractos íntegros metanólicos de *Cordia dentata* Poir bajo tres condiciones de análisis. En la Figura 48, se muestra la placa sin revelar; en la Figura 49, se observan los compuestos que absorben al ser expuestos a radiación UV (254 nm) y finalmente, en la Figura 50 se presenta la placa revelada con sulfato cérico amoniacal.

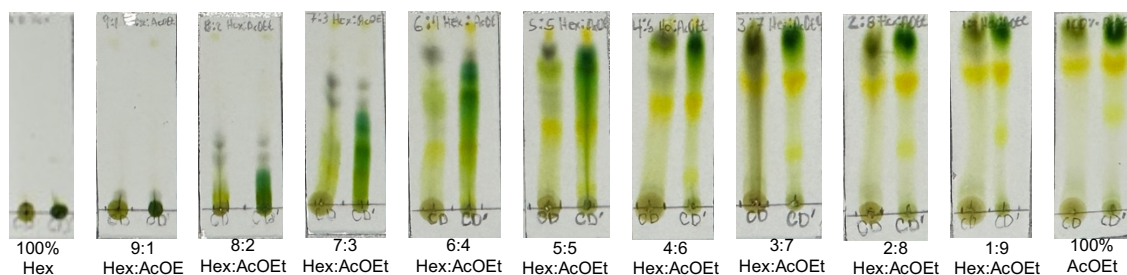


Figura 48. Comparación cromatográfica de los extractos metanólicos de *Cordia dentata* Poir sin revelar.

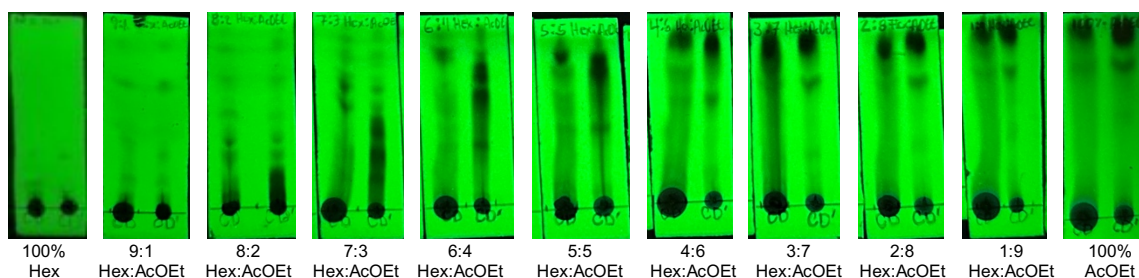


Figura 49. Comparación cromatográfica de los extractos metanólicos de *Cordia dentata* Poir reveladas bajo radiación UV.

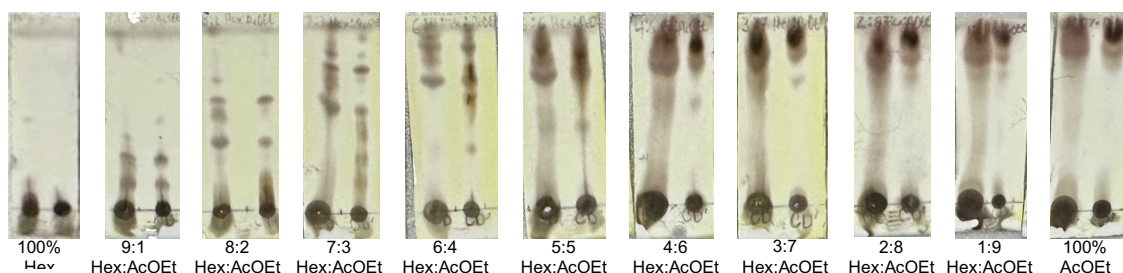


Figura 50. Comparación cromatográfica de los extractos metanólicos de *Cordia dentata* Poir reveladas con sulfato cérico amoniacal.

Los resultados mostraron una alta semejanza en el perfil cromatográfico de ambos extractos, lo que indica una similitud significativa en la composición química de los compuestos presentes entre el material recolectado en 2002 y el utilizado en el presente estudio, así mismo se corrobora que la forma de almacenamiento es adecuado. Esta consistencia sirve como un control de calidad que valida la

estabilidad de los metabolitos secundarios del extracto metanólico íntegro a lo largo del tiempo bajo condiciones de almacenamiento controladas.

7.3. Fraccionamiento del extracto metanólico íntegro

El estudio se orientó bajo un enfoque biodirigido, comenzando con el fraccionamiento del extracto metanólico íntegro de las hojas de *Cordia dentata* Poir para el posterior aislamiento y caracterización de compuestos puros. Para el fraccionamiento del extracto metanólico íntegro se emplearon dos técnicas cromatográficas en columna.

7.3.1. Fraccionamiento por columna cromatográfica a presión reducida

En la primera etapa del fraccionamiento, el extracto metanólico íntegro se sometió a cromatografía en columna a presión reducida (CCPR). Para el procedimiento se utilizaron 5 g del extracto y 150 g de sílica gel 60 como fase estacionaria. El sistema se empacó directamente en seco sobre un embudo Büchner de porcelana acoplado a un matraz Kitasato conectado a una bomba de vacío. El montaje de la columna se muestra en la Figura 51.



Figura 51. Montaje y fraccionamiento del extracto metanólico íntegro de las hojas de *Cordia dentata* Poir.

La elución de la columna se inició con un sistema 100% hexano, recolectando fracciones de 200 mL cada una. Posteriormente, la polaridad se incrementó gradualmente en un 10% v/v con acetato de etilo hasta alcanzar el 100% de acetato

de etilo. El proceso finalizó con la elución de un sistema 100% metanol. Se recolectaron un total de 60 fracciones, cuyas condiciones de elución se detallan en la Tabla 5. Todas las fracciones fueron concentradas utilizando un rotavapor.

Tabla 5. Fraccionamiento del extracto metanólico íntegro de las hojas de *Cordia dentata* Poir.

Número de fracción	Sistema de elución Hex: AcOEt: MeOH
1-5	100:00:00
6-10	90:10:00
11-15	80: 20:00
16-20	70:30:00
21-25	60:40:00
26-30	50:50:00
31-35	40:60:00
36-40	30: 70:00
41-45	20: 80:00
46-50	10:90:00
51-55	00:100:00
56-60	00:00:100

El monitoreo del fraccionamiento se llevó a cabo mediante cromatografía en capa fina (CCF), empleando diferentes sistemas de eluyentes para observar los perfiles cromatográficos de las fracciones recolectadas (Figura 52).

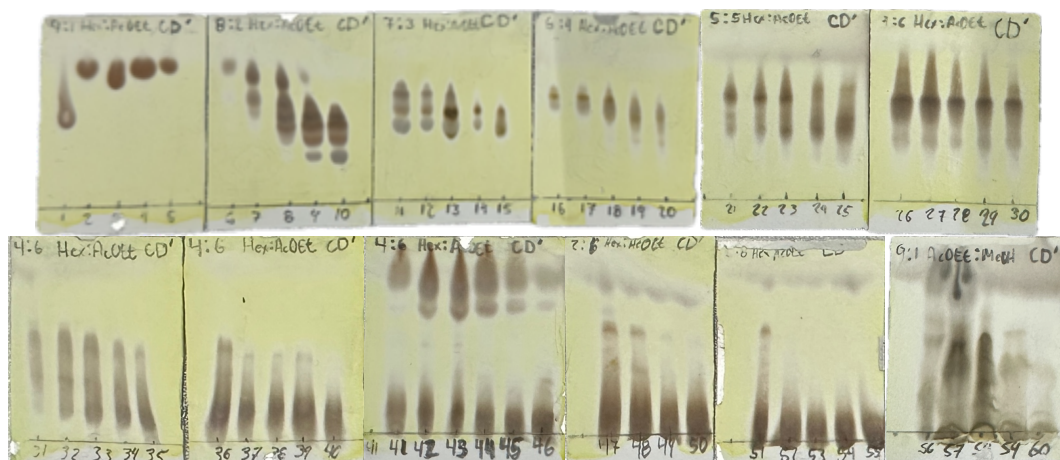


Figura 52. CCF de las 60 fracciones recolectadas mediante cromatografía en columna a presión reducida.

Este análisis por CCF permitió identificar la equivalencia química en las 60 fracciones, facilitando la agrupación de aquellas con patrones cromatográficos similares. En la Tabla 6 se presentan las 13 fracciones reunidas (**CDDC-FI** a **CDDC-FXIII**) de acuerdo con la similitud de su composición química y sus respectivos sistemas de elución (Figura 53).

Tabla 6. Fraccionamiento del extracto metanólico íntegro de las hojas de *Cordia dentata* Poir.

Código de las fracciones reunidas	Número de eluato	Sistema de elución Hex: AcOEt: MeOH
CDDC-FI	1-5	100:00:00
CDDC-FII	6-8	90:10:00
CDDC-FIII	9-10	90:10:00
CDDC-FIV	11-15	80: 20:00
CDDC-FV	16-20	70:30:00
CDDC-FVI	21-25	60:40:00
CDDC-FVII	26-32	50:50:00/40:60:00
CDDC-FVIII	33-36	40:60:00/30: 70:00
CDDC-FIX	37-40	30: 70:00
CDDC-FX	41-46	20: 80:00/10:90:00
CDDC-FXI	47-51	10:90:00/00:100:00
CDDC-FXII	52-55	00:100:00
CDDC-FXIII	56-60	00:00:100

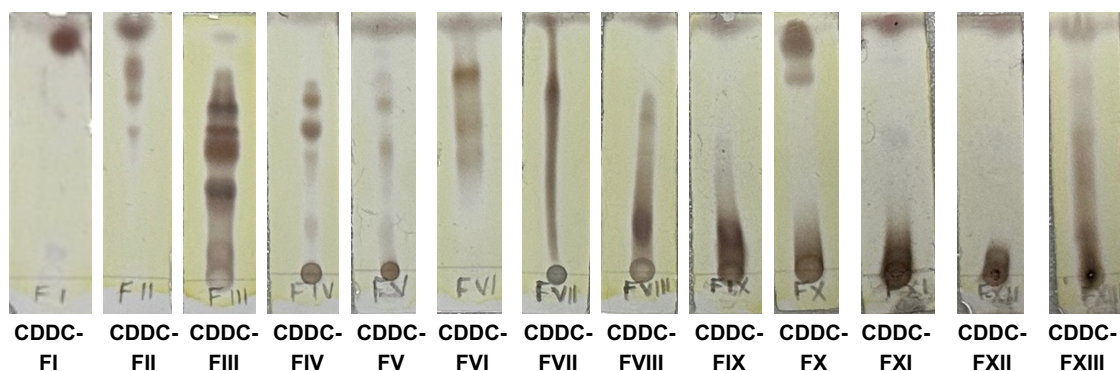


Figura 53. CCF de las fracciones representativas del extracto metanólico íntegro obtenidas mediante cromatografía en columna a presión reducida.

Este primer fraccionamiento permitió obtener una visión general de la distribución de los componentes del extracto. Se identificó la fracción **CDDC-FIV**, obtenida con un sistema de elución 80:20:00 Hex:AcOEt:MeOH, como la de mayor interés. Dicha fracción mostró un perfil cromatográfico similar con la fracción **EHCD-FVI** reportada por Hernández-Miranda, E. *et al.*, (2011), donde se reporta que esta fracción contenía dos compuestos bioactivos, designados como **EHCD-FVI-A** y **EHCD-FVI-B**, los cuales mostraron porcentajes de inhibición de la inflamación de 32.18% y 57.64%, respectivamente. Si bien lo reportado por Hernández-Miranda, E. *et al.*, (2011) sugiere la presencia de compuestos con naturaleza de tipo naftoquinónica (shikoninas o alkanninas) la equivalencia cromatográfica exacta con la fracción **CDDC-FIV** justificó su selección como el sistema fitoquímico diana. Esta comparación (Figura 54) permitió orientar el posterior escalamiento cromatográfico en columna abierta (CCA)

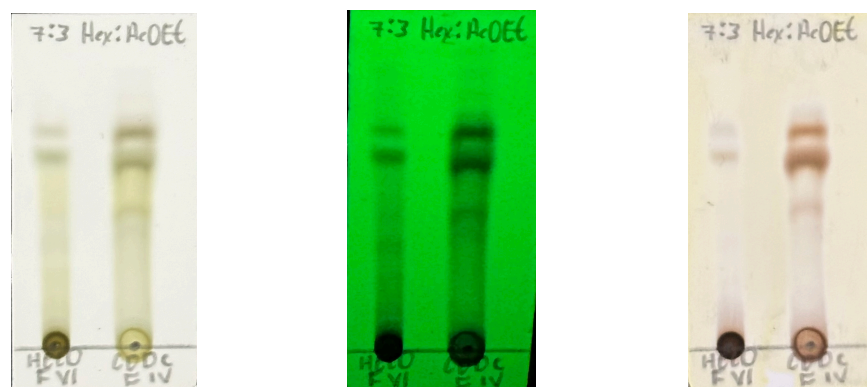


Figura 54. Comparación por CCF entre la fracción **CDDC-FIV** y la fracción **EHCD-FVI** reportada por Hernández-Miranda, E. (2011).

7.3.2. Fraccionamiento por columna cromatográfica abierta

Con la finalidad de optimizar el rendimiento en masa y concentrar a los componentes mayoritarios presentes en la fracción de interés se procedió al escalamiento del proceso mediante cromatografía en columna abierta (CCA). Para el fraccionamiento del extracto metanólico íntegro, para ello se preparó una columna cromatográfica (Figura 55), utilizando 300 g de sílica gel 60 GF₂₅₄ como fase estacionaria en una columna cromatográfica abierta con un diámetro de 6.35 cm y una altura de 50 cm. Se utilizaron 10 g del extracto metanólico íntegro, previamente absorbidos en 15 g de sílica gel para su incorporación a la columna.

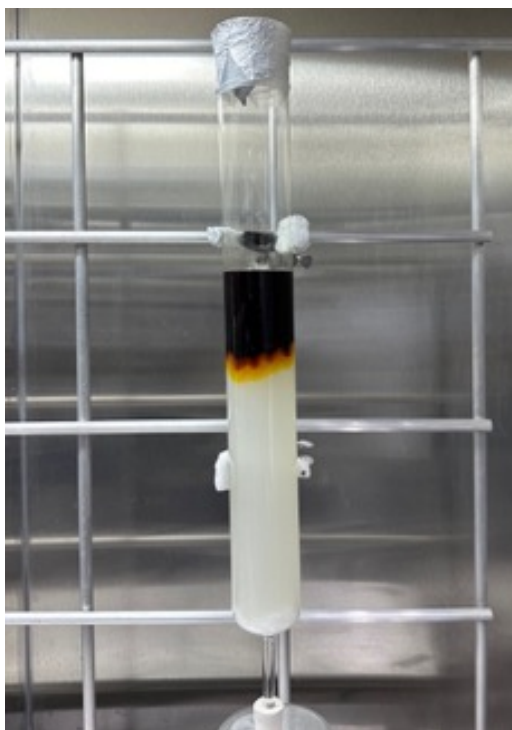


Figura 55. Cromatografía en columna abierta del extracto metanólico íntegro de las hojas de *Cordia dentata* Poir.

La elución se inició con un sistema 100% hexano (Hex), el cual se empleó como fase móvil. La polaridad de la fase móvil se incrementó progresivamente en un 10% con acetato de etilo (AcOEt) hasta alcanzar el 100% AcOEt. Posteriormente, se continuó la elución con un sistema 100% metanol (MeOH).

En total se recolectaron 75 fracciones de 400 mL cada una. El diseño del sistema de elución se orientó para maximizar la obtención de fracciones correspondientes al sistema 80:20:00 Hex:AcOEt:MeOH (Tabla 7), con el propósito de obtener la mayor cantidad de los compuestos EHCD-FVI-A y EHCD-FVI-B previamente reportados por Hernández-Miranda *et al.*, (2011) por su actividad antiinflamatoria. Todas las fracciones fueron concentradas mediante evaporación a presión reducida en un rotavapor (Figura 56).

Tabla 7. Fraccionamiento del extracto metanólico íntegro de las hojas de *Cordia dentata* Poir.

Número de fracción	Sistema de elución Hex: AcOEt: MeOH
1-5	100:00:00
6-10	90:10:00
11-25	80: 20:00
26-30	70:30:00
31-35	60:40:00
36-40	50:50:00
41-45	40:60:00
46-50	30: 70:00
51-55	20: 80:00
56-60	10:90:00
61-65	00:100:00
66-75	00:00:100



Figura 56. Fraccionamiento y concentración del extracto metanólico de las hojas de *Cordia dentata* Poir.

El monitoreo del fraccionamiento se realizó mediante cromatografía en capa fina (CCF) de cada una de las fracciones obtenidas. En la Figura 57 se resaltan las fracciones 11-25 eluidas con el sistema 80:20:00 Hex:AcOEt:MeOH. Este monitoreo facilitó la reunión de fracciones basándose en su equivalencia química.

Fracciones 11-25, recolectadas del sistema 80:20:00 Hex:AcOEt:MeOH

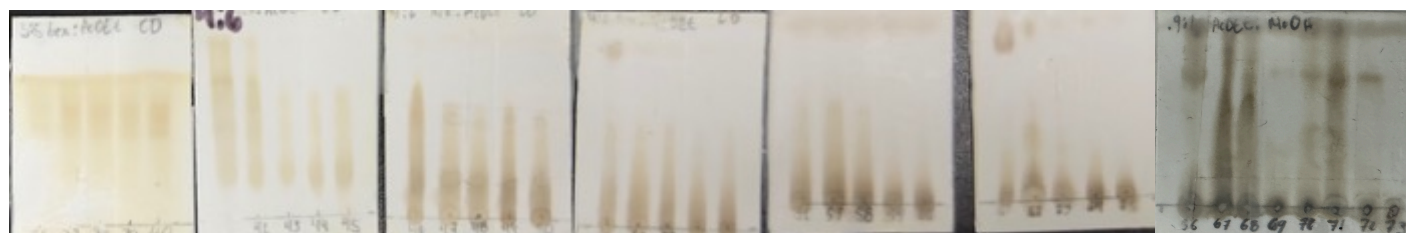
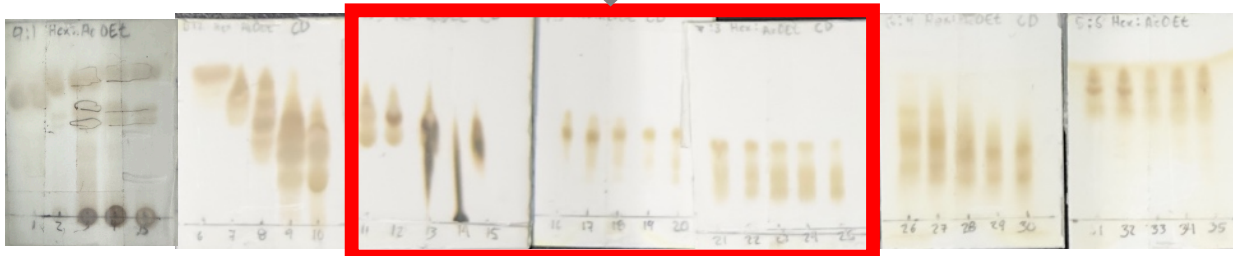


Figura 57. CCF de las fracciones del extracto metanólico íntegro de las hojas de *Cordia dentata* Poir obtenidas mediante cromatografía en columna abierta.

La reunión de las fracciones de acuerdo con su equivalencia química se muestra en la Tabla 8 junto con su clave y sus respectivos sistemas de elución. Así mismo, en la Figura 58 se muestran las placas cromatográficas de las fracciones representativas reunidas del extracto metanólico íntegro.

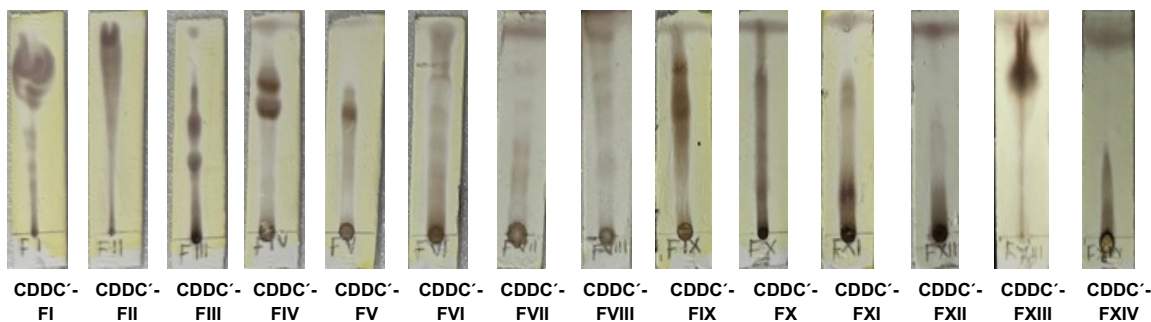


Figura 58. CCF de las fracciones representativas del extracto metanólico íntegro obtenidas mediante cromatografía en columna abierta.

Tabla 8. Fracciones representativas del extracto metanólico íntegro de las hojas de *Cordia dentata* Poir.

Clave de las fracciones	Número de eluato	Sistema de elución Hex: AcOEt: MeOH
CDDC'-FI	1-6	100:00:00 / 90:10:00
CDDC'-FII	7-8	90:10:00
CDDC'-FIII	9-10	90:10:00
CDDC'-FIV	11-15	80: 20:00
CDDC'-FV	16-18	80: 20:00
CDDC'-FVI	19-20	80: 20:00
CDDC'-FVII	21-25	80: 20:00
CDDC'-FVIII	26-28	70:30:00
CDDC'-FIX	29-35	70:30:00 / 60:40:00
CDDC'-FX	36-42	50:50:00 / 40:60:00
CDDC'-FXI	43-50	40:60:00 / 30: 70:00
CDDC'-FXII	51-60	20: 80:00 / 10:90:00
CDDC'-FXIII	61-65	00:100:00
CDDC'-FXIV	66-76	00:00:100

A través de esta estrategia de optimización se lograron obtener las fracciones **CDDC'-FIV**, **CDDC'-FV**, **CDDC'-FVI** y **CDDC'-FVII**. Este incremento en la masa de trabajo proporcionó el rendimiento analítico necesario para proceder con la purificación por cromatografía en capa preparativa (CCP) y las evaluaciones experimentales biológicas subsecuentes.

7.4. Obtención de compuestos mayoritarios

Para dar continuidad al estudio biodirigido y analizar los componentes responsables de la actividad biológica descrita por Hernández-Miranda *et al.*, (2011) se llevó a cabo la separación por cromatografía en capa preparativa (CCP) a partir de la fracción **CDDC'-FIV**.

Inicialmente se disolvieron 150 mg de la fracción **CDDC'-FIV** en acetona, lo que permitió su aplicación uniforme en forma de banda sobre la placa preparativa de sílica gel. La elución se ejecutó en una cámara de elución utilizando el sistema 90:10 diclorometano:acetato de etilo. Posteriormente, se procedió a la extracción de las franjas con los compuestos de interés, tal como se ilustra en la Figura 59.

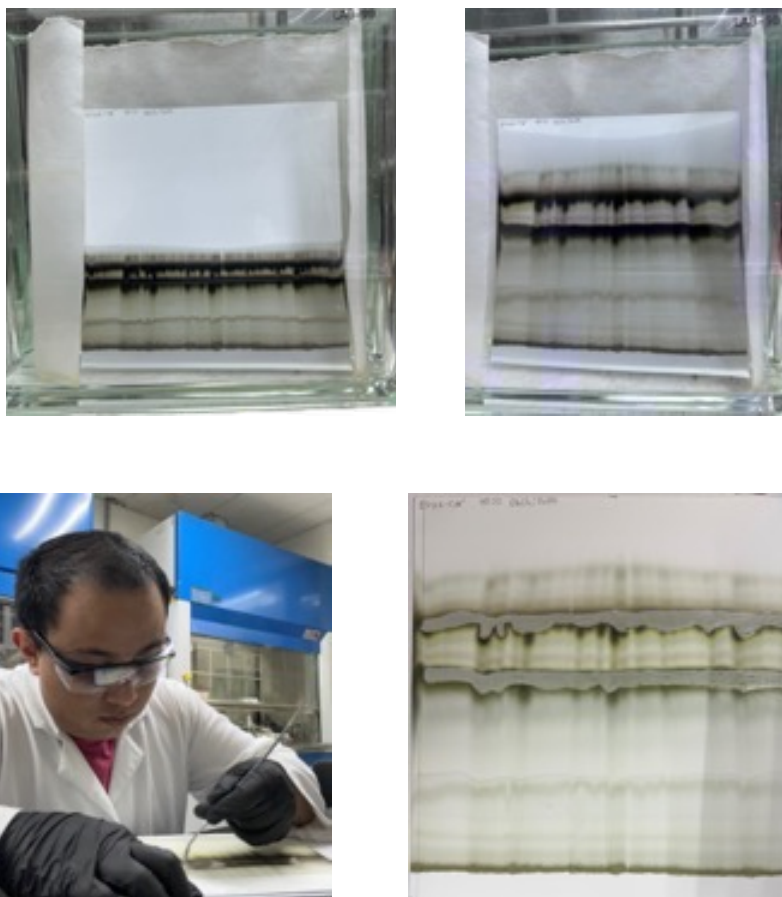


Figura 59. Cromatografía en capa preparativa de la fracción **CDDC'-FIV**.

Tras obtener las franjas correspondientes, se mantuvieron en agitación en acetona durante 24 horas para su desorción. Finalizado este tiempo, se procedió al filtrado y concentración (Figura 60), logrando la obtención de dos compuestos a los que se les denominó **CDDC'-FIV-A** (con un rendimiento en masa de 24 mg) y **CDDC'-FIV-B** (con un rendimiento en masa de 18 mg).



Figura 60. Filtrado y concentración de los compuestos **CDDC'-FIV-A** y **CDDC'-FIV-B** aislados de la fracción **CDDC'-FIV**.

Una vez concentrado se realizó una placa cromatográfica por CCF (Figura 61) donde se colocó como referencia la fracción **CDDC'-FIV** comparándolo con **CDDC'-FIV-A** y **CDDC'-FIV-B**.

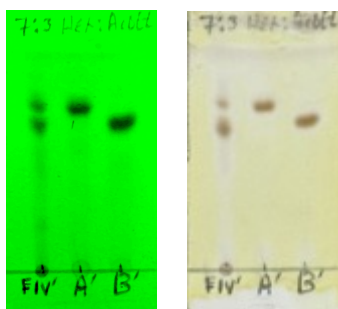
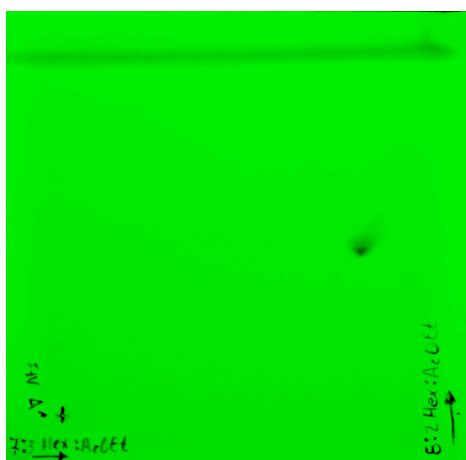


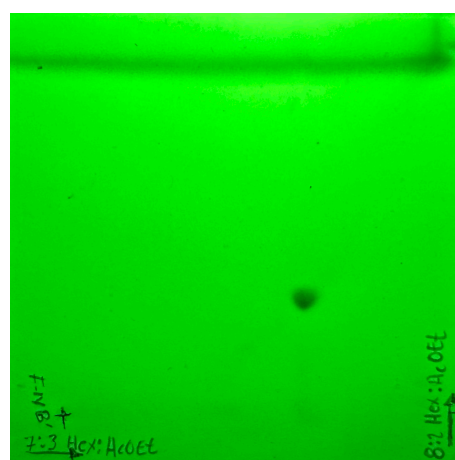
Figura 61. CCF de los compuestos **CDDC'-FIV-A** y **CDDC'-FIV-B** aislados por CCP reveladas bajo radiación UV y con sulfato cérico amoniacal.

Con el propósito de descartar la presencia de otros compuestos significativos se sometió a **CDDC'-FIV-A** y **CDDC'-FIV-B** a un análisis mediante cromatografía en capa fina en dos dimensiones (CCF-2D) mostradas en la Figura 62. Este perfil bidimensional permitió confirmar la homogeneidad cromatográfica para ambos

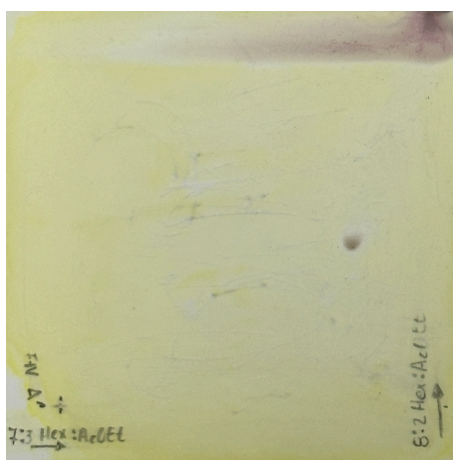
sistemas en las condiciones de elución ensayadas, evidenciada por la resolución de manchas simétricas y bien definidas, sin contaminación por componentes de polaridades adyacentes o la presencia de otros compuestos. Si bien esta técnica sugiere perfiles limpios en placa, la resolución molecular de estos sistemas se determinó mediante el posterior análisis de espectroscopía por RMN y FT-IR.



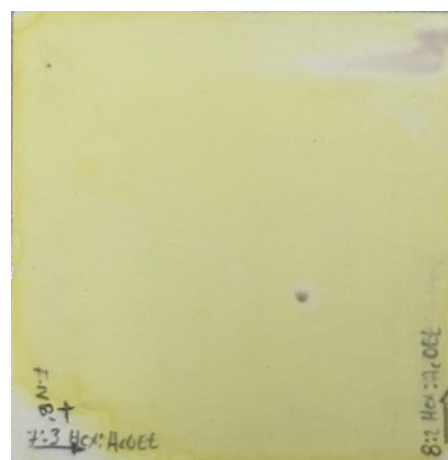
CDDC'-FIV-A



CDDC'-FIV-B



CDDC'-FIV-A



CDDC'-FIV-B

Figura 62. CCF-2D de los compuestos **CDDC'-FIV-A** y **CDDC'-FIV-B** reveladas bajo radiación UV y con sulfato cérico amoniacal.

7.5. Elucidación estructural de CDDC'-FIV-A y CDDC'-FIV-B

La aproximación a la identidad estructural y conectividad molecular de **CDDC'-FIV-A** y **CDDC'-FIV-B** se realizó tras seleccionar los perfiles cromatográficos más idóneos obtenidos del proceso de separación. Para este análisis se emplearon, de manera complementaria, las técnicas espectroscópicas de infrarrojo (IR), en un equipo NICOLET 6700, colocando una pequeña cantidad de cada muestra directamente sobre el cristal ATR y de resonancia magnética nuclear unidimensional (RMN ^1H y RMN ^{13}C) y bidimensional (HSQC y HMBC), donde las muestras fueron analizadas empleando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente en un equipo Bruker AVANCE III HD de 500 MHz.

7.5.1. Compuesto CDDC'-FIV-A

El espectro de absorción en la región del infrarrojo (IR) obtenido para la muestra **CDDC'-FIV-A** (Figura 63) permitió mapear de forma detallada las bandas de tensión y flexión de los grupos funcionales presentes en la muestra.

En la región de mayores frecuencias se observa una banda ancha centrada a $3\,350\text{ cm}^{-1}$. Desde la perspectiva de la espectroscopía vibracional la zona por encima de los $3\,000\text{ cm}^{-1}$ queda restringida exclusivamente a tensiones de heteroátomos unidos a hidrógeno (O-H o N-H), por lo tanto, la manifestación de esta banda a $3\,350\text{ cm}^{-1}$ sugiere la presencia de enlaces N-H. En la literatura de caracterización de pigmentos vegetales, esta señal es un indicador directo de sistemas tetrapirrólicos que han experimentado una desmetalización, donde la liberación del ion central Mg^{+2} permite que el par de electrones libres de los nitrógenos se enlace a protones (N-H) generando una absorción característica en el intervalo de $3\,390\text{--}3\,350\text{ cm}^{-1}$ (Fathurrohmah, N. N., *et al.*, 2023)

En la región de altas frecuencias, destacan con gran intensidad y bien definidas las vibraciones de estiramiento C-H asimétricas y simétricas de carbonos alifáticos con hibridación sp^3 en $2\,952$, $2\,922$ y $2\,852\text{ cm}^{-1}$. La notable intensidad y

área de estas señales moleculares sugieren la presencia de una densa cadena hidrocarbonada saturada y ramificada, la cual es compatible con el anclaje lipofílico de una cadena de tipo fitilo ($C_{20}H_{39}$).

En la región de los grupos carbonilo, el espectro experimental despliega un perfil bimodal de alta resolución donde se distingue una banda aguda, intensa y muy limpia en $1\,736\text{ cm}^{-1}$ característica de la tensión de estiramiento $C=O$ de grupos éster y una absorción prominente y ensanchada en $1\,697\text{ cm}^{-1}$ asignable a un sistema carbonílico conjugado incorporado en una cetona cíclica. Este desdoblamiento bimodal se alinea con precisión el perfil de la muestra con los reportes analíticos de bandas de vibración para ésteres periféricos y cetonas conjugadas en sistemas desmetalizados de tipo feofitina (Kang, Y.-R., *et al.*, 2018). Asimismo, este patrón pone en duda la presencia de los núcleos de tipo orto o para-naftoquinona sugeridos en los antecedentes históricos de este proyecto (Hernández-Miranda, 2011), puesto que los sistemas quinónicos puros manifestarían bandas de absorción carbonílicas simétricas y acopladas a frecuencias significativamente menores (alrededor de los $1\,650 - 1\,660\text{ cm}^{-1}$), un comportamiento ausente en la muestra **CDDC'-FIV-A** analizada.

En la zona de dobles enlaces, se aprecian bandas de tensión moderada y contornos agudos en $1\,605$, $1\,540$, $1\,522$ y $1\,499\text{ cm}^{-1}$ vinculados a vibraciones de esqueleto de dobles enlaces conjugados ($C=C$ y $C=N$). Finalmente, en la zona de la huella dactilar, destacan las densas bandas de estiramiento $C-O$ en $1\,260\text{ cm}^{-1}$ asociadas a fragmentos metoxilo y éster. En conjunto esto direcciona hacia el aislamiento de derivados macrocíclicos de complejidad estructural. El registro numérico exhaustivo de la totalidad de las frecuencias de absorción experimental de la fracción se expone en la Tabla A. 1 del Anexo A.

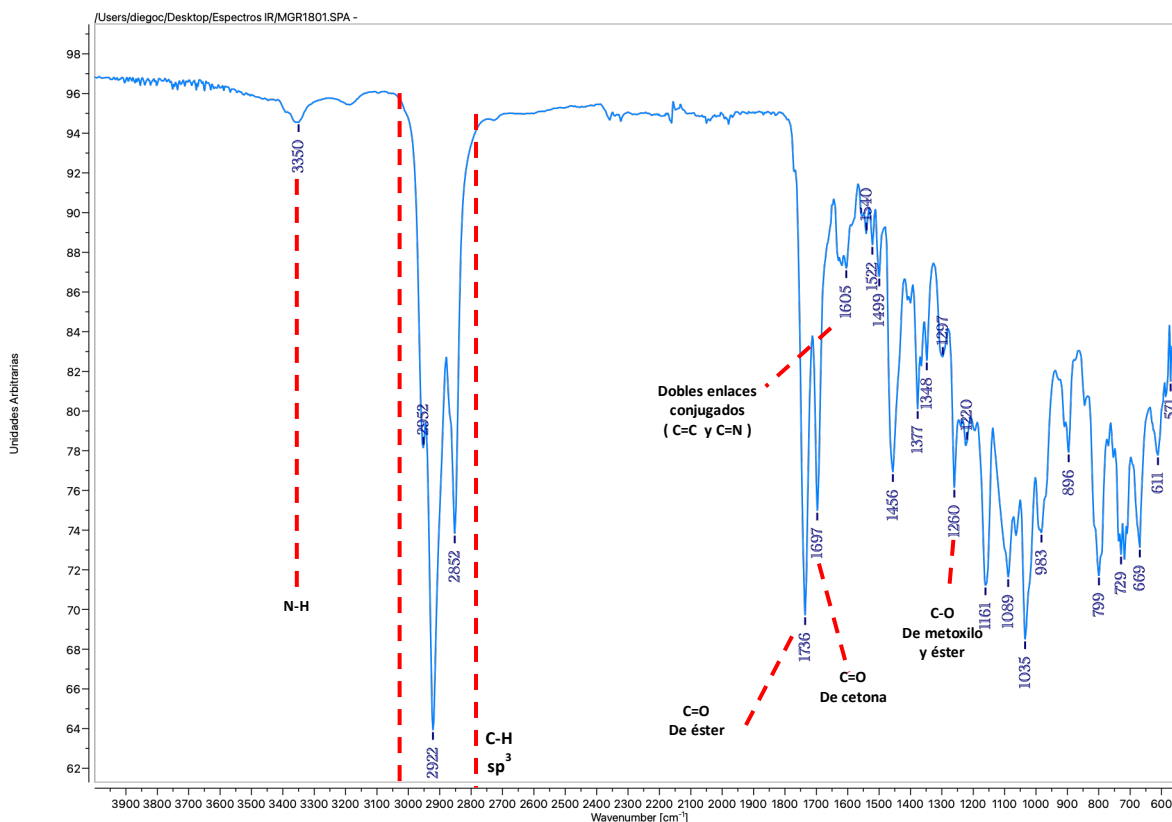


Figura 63. Espectro experimental de IR obtenido de **CDDC'-FIV-A**

Los espectros experimentales de RMN- ^1H (CDCl_3) y RMN- ^{13}C (CDCl_3) de **CDDC'-FIV-A** se presentan en las Figura 64 y Figura 67, respectivamente. A pesar de la densidad espectral derivada de la complejidad de la matriz vegetal, el análisis detallado de las coordenadas de desplazamiento químico permitió identificar las señales características clave de un esqueleto macrocíclico tetrapirrólico de tipo clorina.

En el espectro de RMN- ^1H , la presencia del esqueleto tetrapirrólico se evidencia a través de tres regiones características. En primer lugar (Figura 65), en la región de campo bajo se despliegan las señales entre 9.44 y 9.89 ppm, las cuales corresponden a protones meso localizados en las periferias de los puentes metino que interconectan a los anillos pirrólicos. Estos desplazamientos quedan restringidos casi exclusivamente a sistemas sometidos a la intensa corriente anisotrópica de macrociclos (Gjuroski, I., *et al.*, 2021).

En segundo lugar, el acoplamiento y conectividad de la periferia porfirínica se confirma en la región a campo medio (Figura 66). Destacan los desdoblamientos en el intervalo de 6.15 a 6.29 ppm, estas señales corresponden a un sistema vinílico periférico del macrociclo. Asimismo, la abundancia de singuletes agudos e intensos integrados entre 3.20 y 3.88 ppm confirma la existencia de grupos metoxilo (-OCH₃) del éster y los metilos fuertemente desapantallados por el efecto de la corriente de anillo del plano macrocíclico. Finalmente, en la región de campo alto, se confirma la presencia de la cadena lateral de fitilo que correlaciona con la señal centrada en 0.73 ppm, asignable a los metilos terminales altamente acoplados de la ramificación alifática, el cual interactúa con los multipletes densos entre 1.10 y 1.80 ppm correspondientes a los metilenos repetitivos.

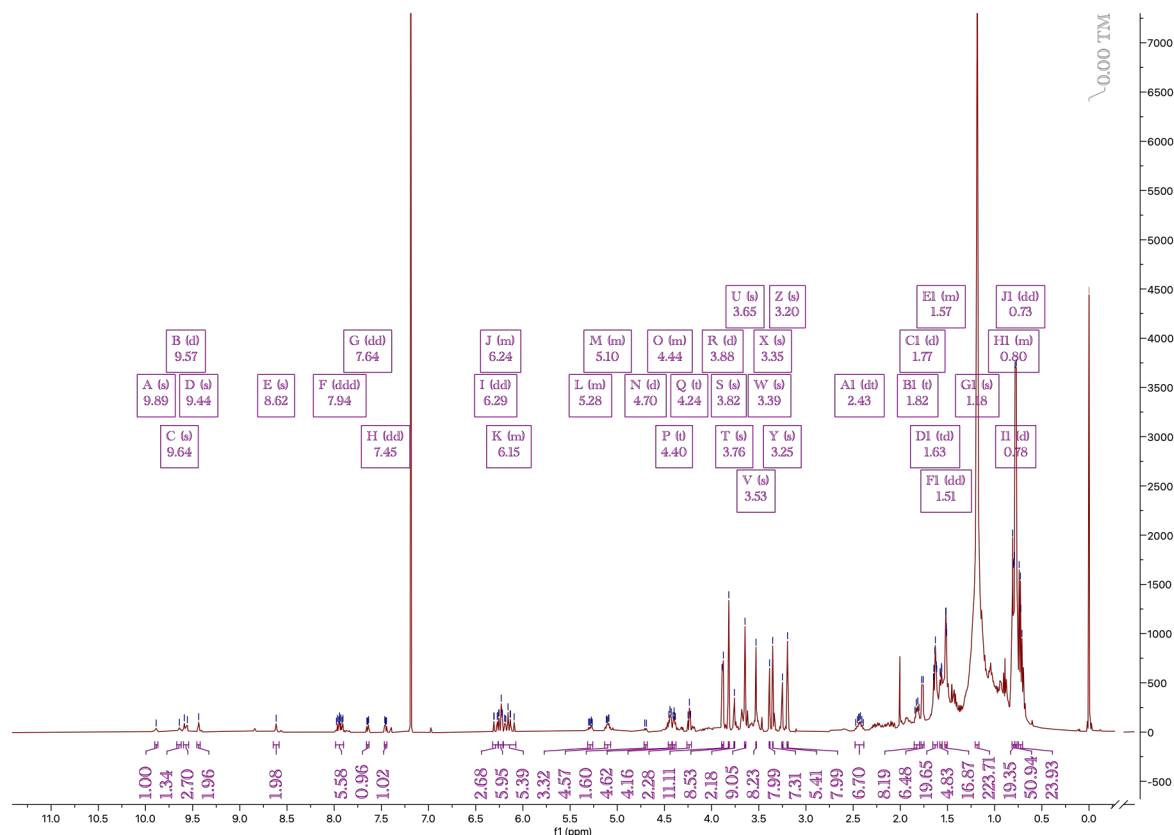


Figura 64. Espectro experimental RMN ¹H (CDCl₃) de **CDDC'-FIV-A**.

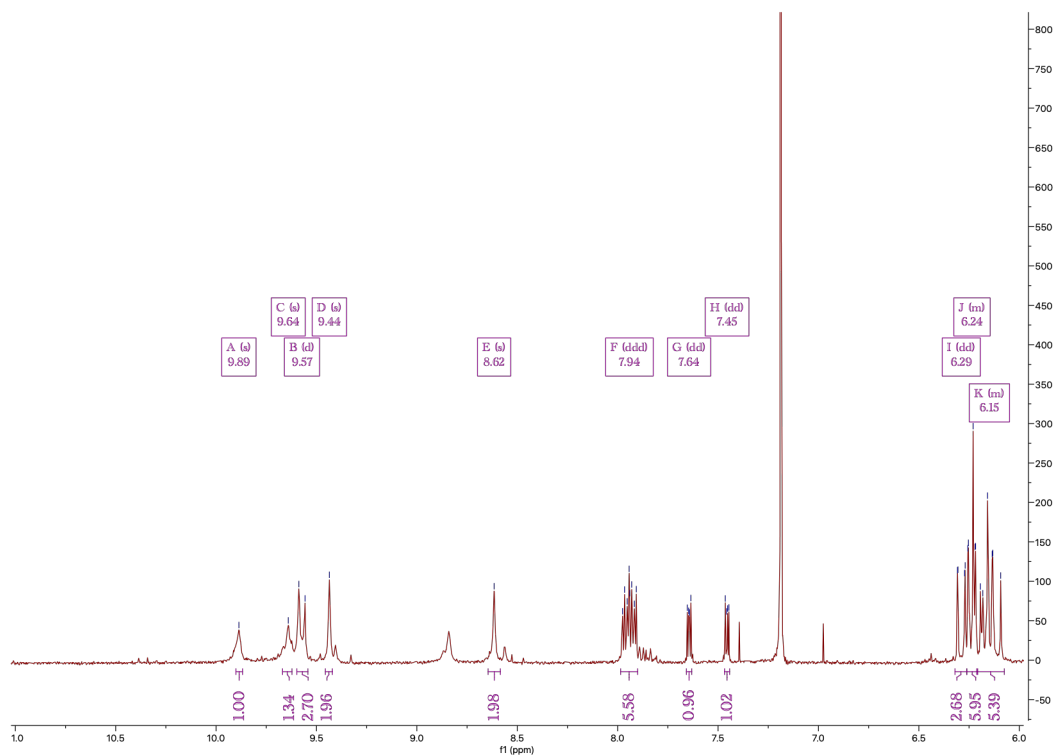


Figura 65. Expansión del espectro de RMN ^1H de **CDDC'-FIV-A** (δ 11.0–6.0 ppm).

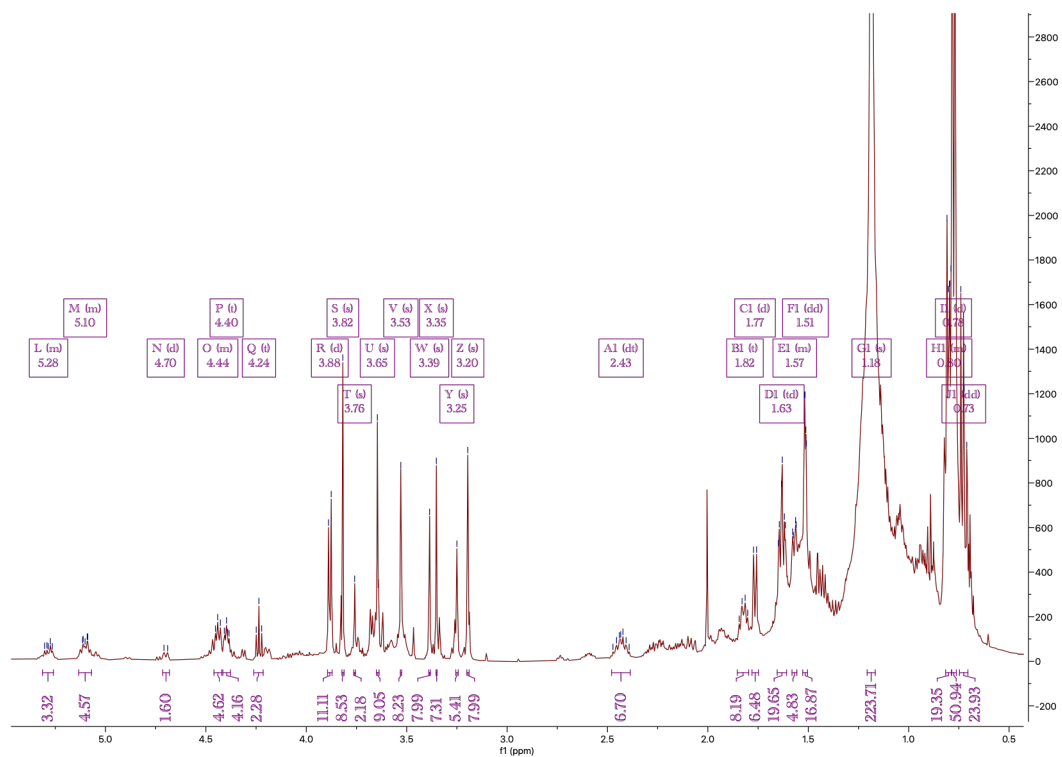


Figura 66. Expansión del espectro de RMN ^1H de **CDDC'-FIV-A** (δ 6.0–0.0 ppm).

Por otra parte, el análisis del espectro de RMN- ^{13}C (Figura 67) consolida la propuesta del esqueleto tetrapirrólico. Al evaluar la primera expansión en la región de campo bajo (Figura 68), se nota el perfil policarbonílico característico de estos macrociclos. En esta región destaca una señal de baja intensidad en 211.77 ppm, asignable al carbonilo de una cetona, la marcada desprotección de este carbono cuaternario responde a la tensión angular del anillo exocíclico E y a la proximidad de la densidad electrónica del sistema clorina. Adicionalmente, la señal detectada en 171.92 ppm corresponde de forma característica a los carbonilos de tipo éster pertenecientes al metil éster y al éster de la cadena lateral.

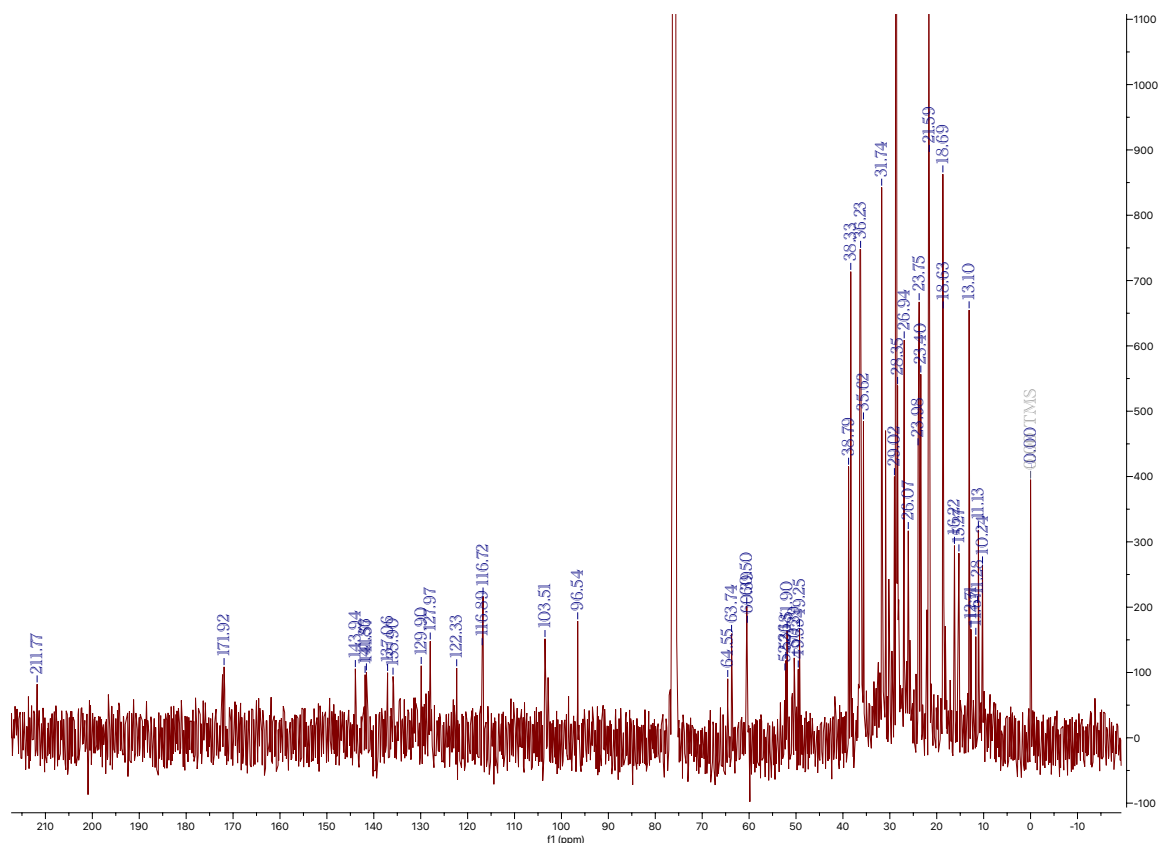


Figura 67. Espectro experimental RMN ^{13}C (CDCl_3) de **CDDC'-FIV-A**.

En la Figura 68, el grupo de señales que aparece entre 116.72 y 143.94 ppm representa a los carbonos del doble enlace y del núcleo aromático del macrociclo. En este intervalo se encuentran los carbonos cuaternarios y metínicos que forman el esqueleto de la molécula, incluyendo el sistema vinílico periférico. Asimismo, las

señales observadas a campos ligeramente más altos, específicamente entre 103.51 y 96.54 ppm, corresponden muy bien a los carbonos puente de tipo meso que conectan los anillos pirrólicos entre sí, lo cual guarda total consistencia con los desplazamientos reportados para feofitinas aisladas de fuentes vegetales (Chen, Q.-F., *et al.*, 2014).

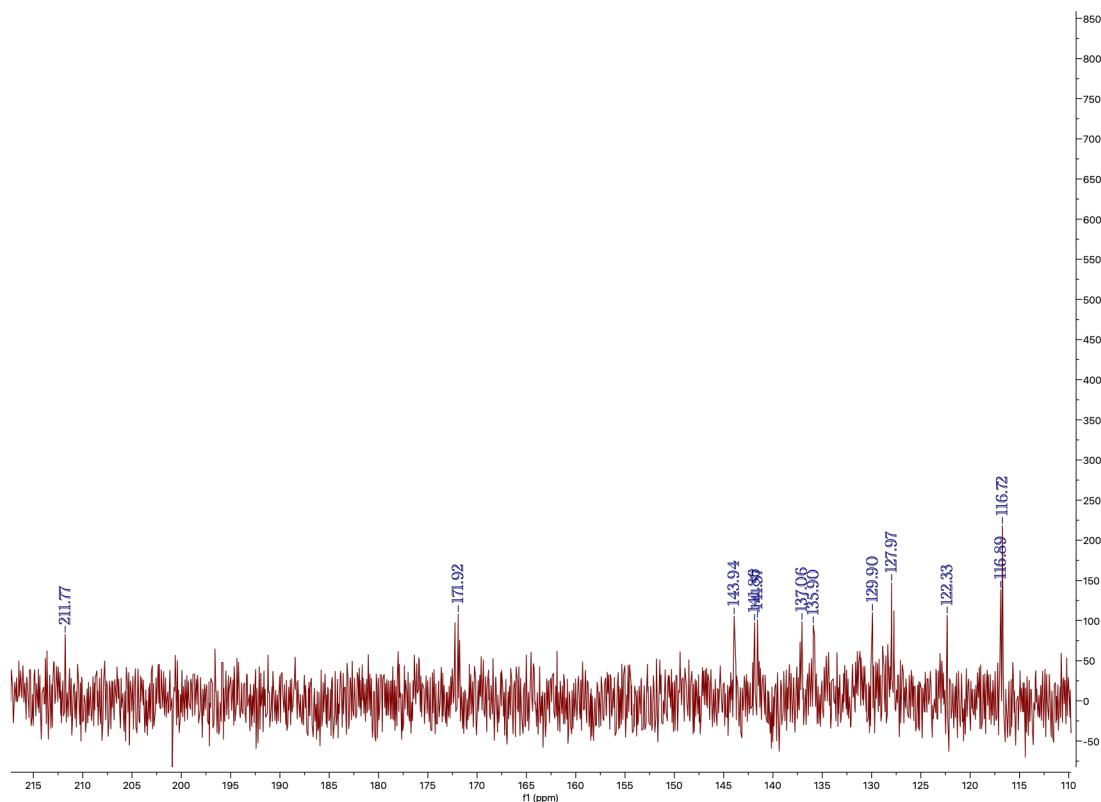


Figura 68. Expansión del espectro de RMN ^{13}C de **CDDC'-FIV-A** (δ 220–110 ppm).

El análisis de la región de campos altos (Figura 69) con desplazamiento entre 10.0–45.0 ppm permite caracterizar los sustituyentes saturados y la cadena ramificada. En esta zona resalta una señal con mayor intensidad en 28.68 ppm, la cual se correlaciona directamente con el bloque mayoritario de metilenos repetitivos ($-\text{CH}_2-$) pertenecientes a la ramificación alifática de la cadena denominada fitilo grupo característico de los derivados de feofitina a (Oza, M. J., *et al.*, 2017). Esta señal se encuentra acompañada por las resonancias de los metilos periféricos del

macrociclo detectados entre 11.13 y 13.10 ppm, completando así una asignación espectroscópica con un derivado desmetalizado ($-\text{Mg}^{2+}$) de tipo feofitina.

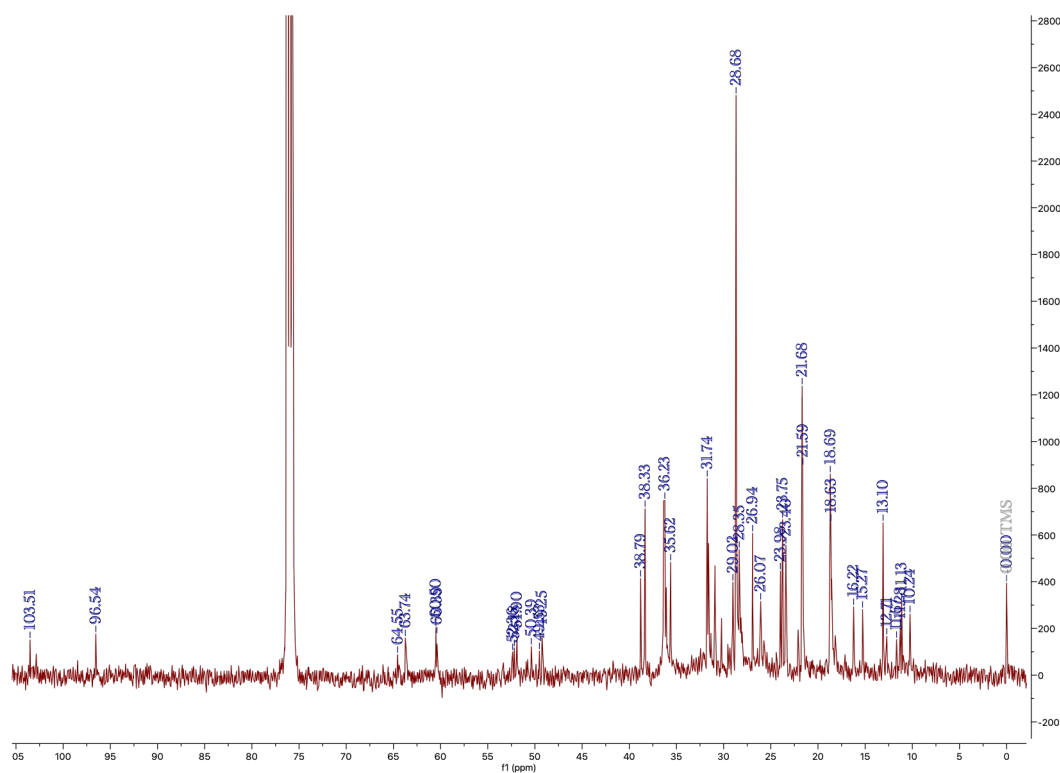


Figura 69. Expansión del espectro de RMN ^{13}C de **CDDC'-FIV-A** (δ 110-0 ppm).

Con la finalidad de confirmar las conectividades directas carbono-hidrógeno y las asignaciones de largo alcance se realizó el análisis de los espectros bidimensionales de correlación heteronuclear HSQC y HMBC (Figura 70 y Figura 71) cuyos valores numéricos de conectividad se presentan en Tabla A. 4 y Tabla A. 5 de los Anexos.

A través del experimento HSQC (*Heteronuclear Single Quantum Coherence*), se logró determinar de forma directa la conectividad de los protones con su respectivo carbono. Este análisis permitió verificar que las señales de los protones meso en campo bajo ubicados en 9.44, 9.58 y 9.89 ppm se encuentran enlazadas a los carbonos cuyas señales aparecen en 96.54, 103.51 y 103.51 ppm, respectivamente. Asimismo, en la región alifática se corroboró la correlación del metileno adyacente al oxígeno del éster de fitilo en 4.24 ppm y en 64.55 ppm, así

como de la señal de los metilenos repetitivos de la cadena lateral en 1.18 ppm con la señal en 28.68 ppm.

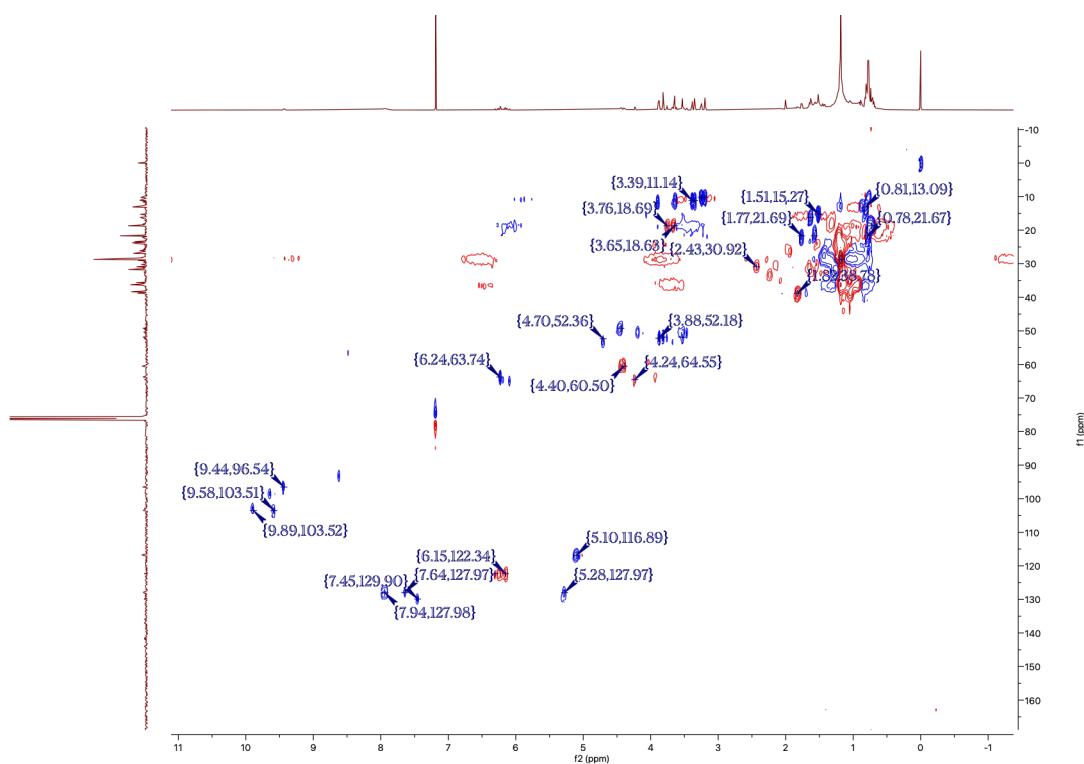


Figura 70. Espectro experimental HSQC de **CDDC'-FIV-A** en CDCl_3

Finalmente, el espectro experimental bidimensional HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*) se adquirió para observar las correlaciones de protones y carbonos separados por dos o tres enlaces, lo que permitió identificar la conectividad a larga distancia. Los resultados del experimento HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*) se presentan en la Figura 71 y en la Tabla A. 5.

La asignación y conectividad de los sustituyentes en la periferia aromática se validó de manera global mediante el análisis del conjunto de grupos metilo localizados en 3.25, 3.35 y 3.39 ppm. Si bien estos desplazamientos químicos resultan inusualmente elevados para metilos alifáticos convencionales, representan las resonancias características y esperadas para los metilos periféricos anclados directamente al núcleo clorina, los cuales experimentan un marcado

desapantallamiento inducido por el intenso efecto de la corriente del anillo macrocíclico. En el espectro HMBC, este bloque de protones exhibe correlaciones de largo alcance hacia los carbonos cuaternarios del núcleo pirrólico adyacente cuyas señales se observan en 129.89, 129.91, 137.06 y 143.96 ppm, lo que demuestra que dichos metilos se encuentran integrados al sistema conjugado central y no pertenecen a un sistema aislado o a impurezas de la muestra.

Finalmente, la señal observada en 6.24 ppm muestra correlaciones simultáneas hacia los carbonos olefínicos y aromáticos (129.90 y 135.90 ppm) y, al mismo tiempo, hacia la región del carbonilo en 171.92 ppm. De acuerdo con la literatura para este tipo de matrices vegetales, esta abundancia de acoplamientos en una misma coordenada de hidrógeno evidencia un solapamiento de señales del sistema vinílico de la feofitina a con desplazamientos residuales de homólogos estrechamente relacionados en la periferia (Chen, Q.-F., *et al.*, 2014), respaldando la naturaleza de la muestra denominada compuesto **CDDC'-FIV-A** como una mezcla mayoritaria compuesta por feofitina a.

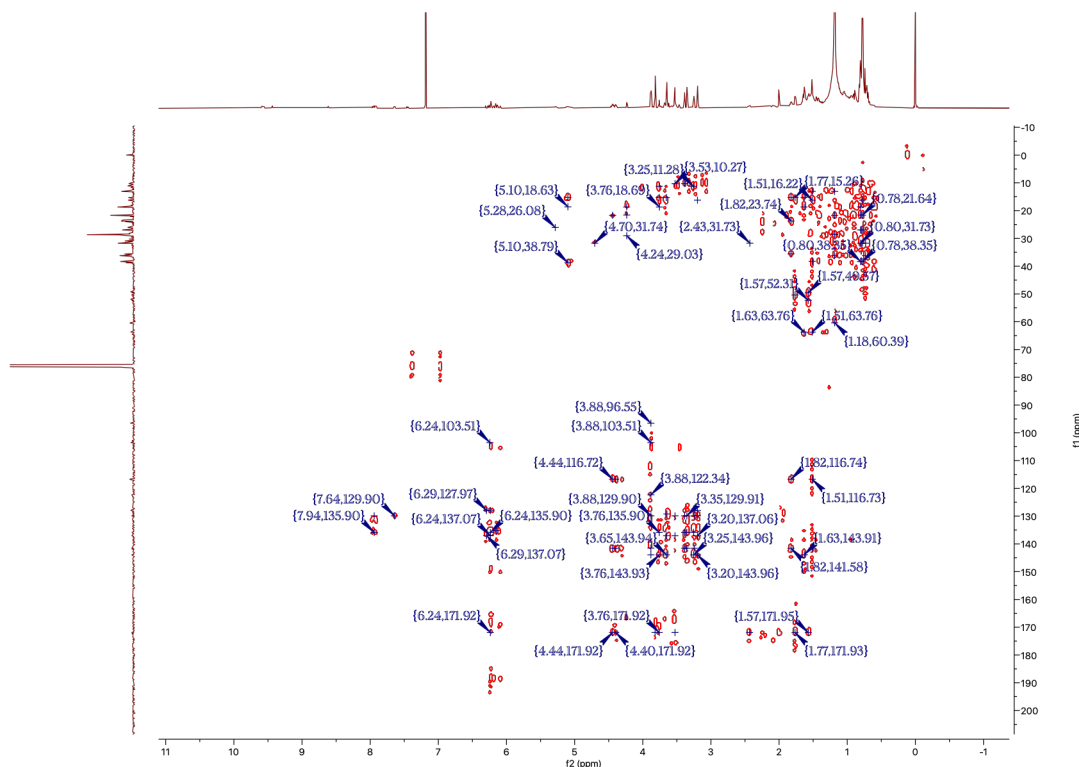


Figura 71. Espectro experimental HMBC de **CDDC'-FIV-A** en CDCl_3

En conclusión, la convergencia armónica de las bandas vibracionales de IR como la banda en $3\,350\text{ cm}^{-1}$ correspondiente al enlace N-H y el perfil carbonílico bimodal, junto con el análisis detallado de las correlaciones uni y bidimensionales de RMN experimentales (HSQC y HMBC) aportan la evidencia suficiente para confirmar la identidad de la muestra, en donde mayoritariamente se encuentra presente la feofitina a. Este análisis integral sustenta la propuesta estructural del macrociclo tetrapirrólico desmetalizado, como el componente principal de la muestra activa, denominada **CDDC'-FIV-A**, cuyas conectividades clave se esquematizan en la Figura 72.

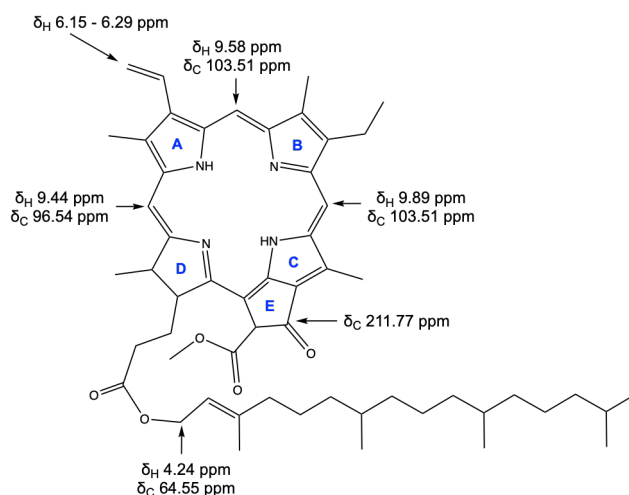


Figura 72. Propuesta del esqueleto macrocíclico tetrapirrólico (feofitina a) como componente mayoritario presente en la mezcla activa **CDDC'-FIV-A**

La feofitina a ha sido aislada anteriormente de las hojas de la especie *Cordia exaltata*, (Oza, M. J., *et al.*, 2017) y se han reportado también derivados naturales de clorofila desmetalizada, en este caso sin Mg^{2+} , que presentan una degradación natural por efecto de la radiación y por ello, entre el aislamiento del compuesto y la caracterización molecular se generan derivados fotosensibles cuya presencia se evidencia por las señales adicionales en los espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C que se explican por su alta sensibilidad a la radiación. Esta fotosensibilidad de los macrociclos tetrapirrólicos ha permitido un nuevo campo de aplicación terapéutica como atrapador de radicales libres y de electrones que apoya diferentes terapias biomédicas como la oncológica y la inmunitaria (Pucci, C., *et al.*, 2021)

7.5.2. Compuesto CDDC'-FIV-B

El espectro de absorción en la región de infrarrojo (IR) obtenido para la fracción enriquecida **CDDC'-FIV-B** (Figura 73) permitió caracterizar los cambios en las frecuencias vibracionales correspondientes a las modificaciones periféricas del macrociclo tetrapirrólico.

En la región de altas frecuencias se observa una banda ancha centrada en $3\,374\text{ cm}^{-1}$, asignable a una frecuencia de tensión del enlace N-H interno del núcleo central desmetalizado. Asimismo, se mantienen las frecuencias de estiramiento, asimétricas y simétricas, de los carbonos alifáticos sp^3 en $2\,953$, $2\,922$ y $2\,852\text{ cm}^{-1}$, lo cual confirma la conservación de la cadena ramificada de tipo fitilo.

La diferencia espectroscópica más significativa respecto al compuesto **CDDC'-FIV-A** se localiza en la región de los grupos carbonilo, donde se evidencia un perfil bimodal intensificado con bandas finas en $1\,740\text{ cm}^{-1}$ y $1\,710\text{ cm}^{-1}$. La banda en $1\,740\text{ cm}^{-1}$ corresponde a la vibración de tensión del grupo carbonilo ($\text{C}=\text{O}$) de los grupos éster periféricos, tanto del metil éster como del éster de fitilo. Por otro lado, el ligero desplazamiento observado en la banda en $1\,710\text{ cm}^{-1}$ se asigna a la vibración de tensión del grupo $\text{C}=\text{O}$ cetónico incorporado en el anillo exocíclico E. Este comportamiento en la zona de los carbonilos refleja un entorno químico libre de interferencias de matriz, lo cual es enteramente consistente con el perfil espectral esperado para el homólogo purificado de la feofitina a.

En la zona de huella digital y dobles enlaces destacan las bandas correspondientes a los enlaces conjugados $\text{C}=\text{C}$ y $\text{C}=\text{N}$ en $1\,620$, $1\,556$ y $1\,497\text{ cm}^{-1}$, acompañadas por las vibraciones intensas de tensión del enlace $\text{C}-\text{O}$ en $1\,260$, $1\,220$ y $1\,159\text{ cm}^{-1}$. El registro numérico de la totalidad de las frecuencias de absorción experimental para esta fracción se expone en la Tabla A. 6 del Anexo A.

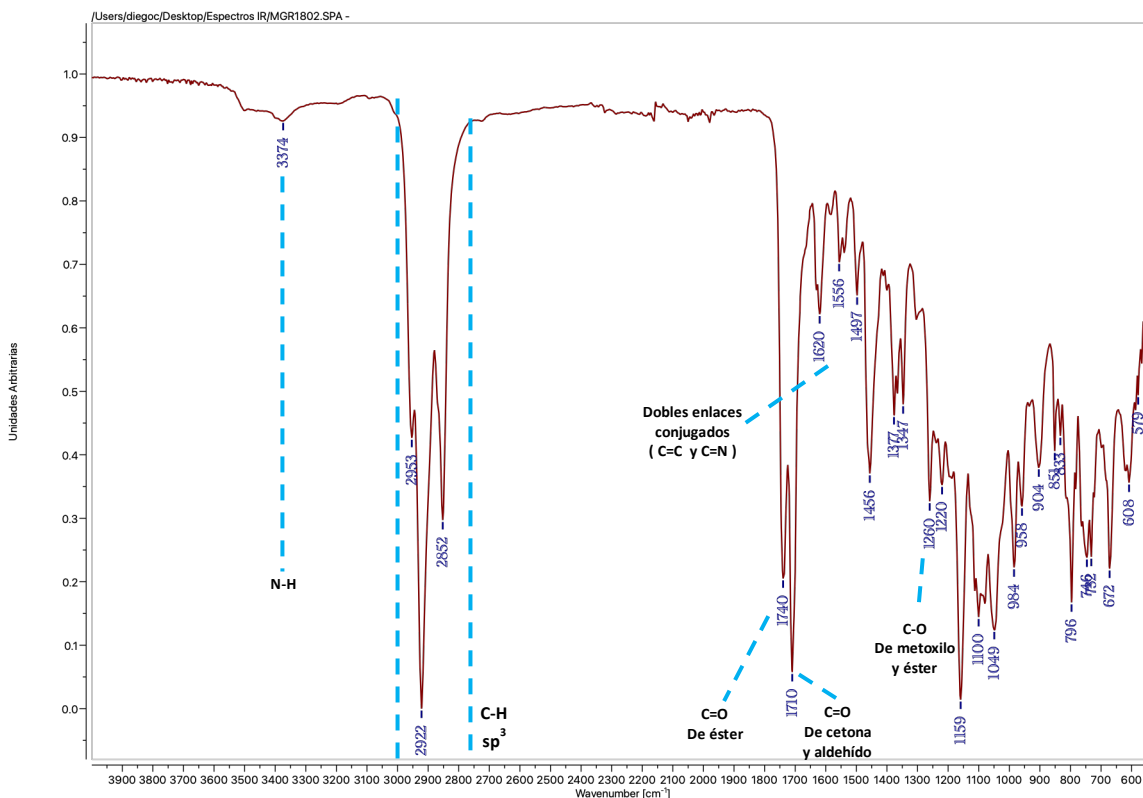


Figura 73. Espectro experimental de IR obtenido de **CDDC'-FIV-B**.

El análisis del espectro de RMN-¹H (Figura 74) y sus respectivas expansiones para la fracción enriquecida **CDDC'-FIV-B** confirmó una resolución espectral limpia y consistente con el perfil estructural característico del macrociclo tetrapirrólico desmetalizado de la feofitina a, a diferencia de la fracción **CDDC'-FIV-A**, este sistema despliega un patrón de integración simétrico y libre de las duplicaciones complejas derivadas de homólogos secundarios.

En la región de campo bajo (Figura 75), la intensa corriente anisotrópica del anillo macrocíclico se evidencia mediante tres singuletes que integran para un protón (1 H, s) en 9.56, 9.41 y 8.59 ppm que corresponden a los tres protones meso ubicados en las posiciones de los puentes metino periféricos. Asimismo, el sistema olefínico de la periferia se ratifica a través de un sistema de acoplamiento tipo ABX asignable al grupo vinilo sustituido que despliega un doble doblete en 7.94 ppm (1 H, dd, J = 11.56, 17.82 Hz) para el protón metino vecinal, acoplado a los protones

terminales geminales en 6.23ppm (1H, dd, $J = 1.39, 17.76$ Hz) y en 6.12 ppm (1 H, dd, $J = 1.37, 11.56$ Hz). El registro de la totalidad de los desplazamiento y constantes de acoplamiento experimental se detalla en la Tabla A. 7 del Anexo A."

Un poco menos desplazado (Figura 76) destaca el singulete en 5.46 ppm (1H, s), asignable de forma característica al protón del anillo E, una señal clave de este tipo de clorinas. El cuarteto en 4.43 ppm (1 H, q, $J=7.58$ Hz) corresponde al protón ubicado en el carbono de acoplamiento de la cadena lateral. El marcado desapantallamiento inducido por la corriente de anillo sobre las funciones metoxilo y los metilos unidos directamente al núcleo aromático se manifiesta mediante cuatro singuletes en 3.66 ppm (3 H, s), 3.54 ppm (3 H, s), 3.35 ppm (3 H, s) y 3.18 ppm (3 H, s), representativos de los metilos periféricos y del éster metílico.

En la región alifática de campo alto (Figura 76) se corrobora mediante la señal en 4.49 ppm (2 H, p, $J = 6.72$ Hz), correspondiente al metileno adyacente al átomo de oxígeno del éster de fitilo, el cual se acopla con el protón olefínico del fitol localizado en 5.14 ppm (1 H, td, $J = 1.42, 7.20$ Hz). La densa cadena de la ramificación alifática se consolida mediante la señal en 1.18 ppm, asignable al bloque de metilenos repetitivos, acompañado por las señales de los metilos terminales altamente acoplados que aparecen como multipletes entre 0.80 y 0.73 ppm.

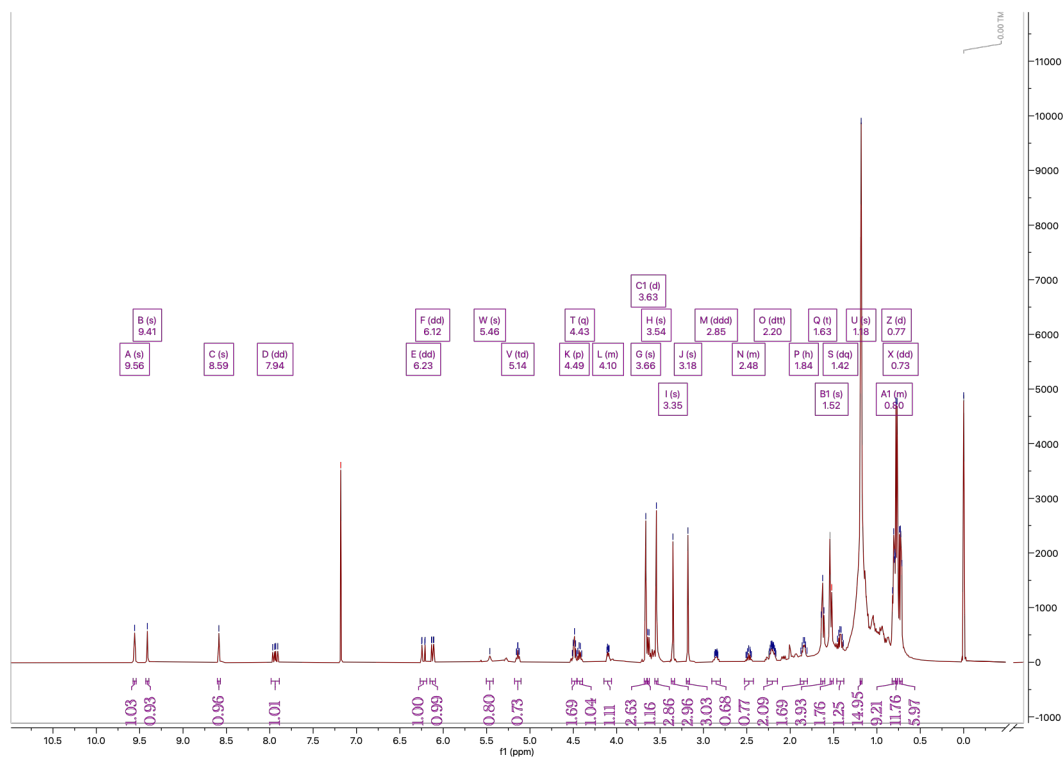


Figura 74. Espectro experimental RMN ^1H (CDCl_3) de **CDDC'-FIV-B**

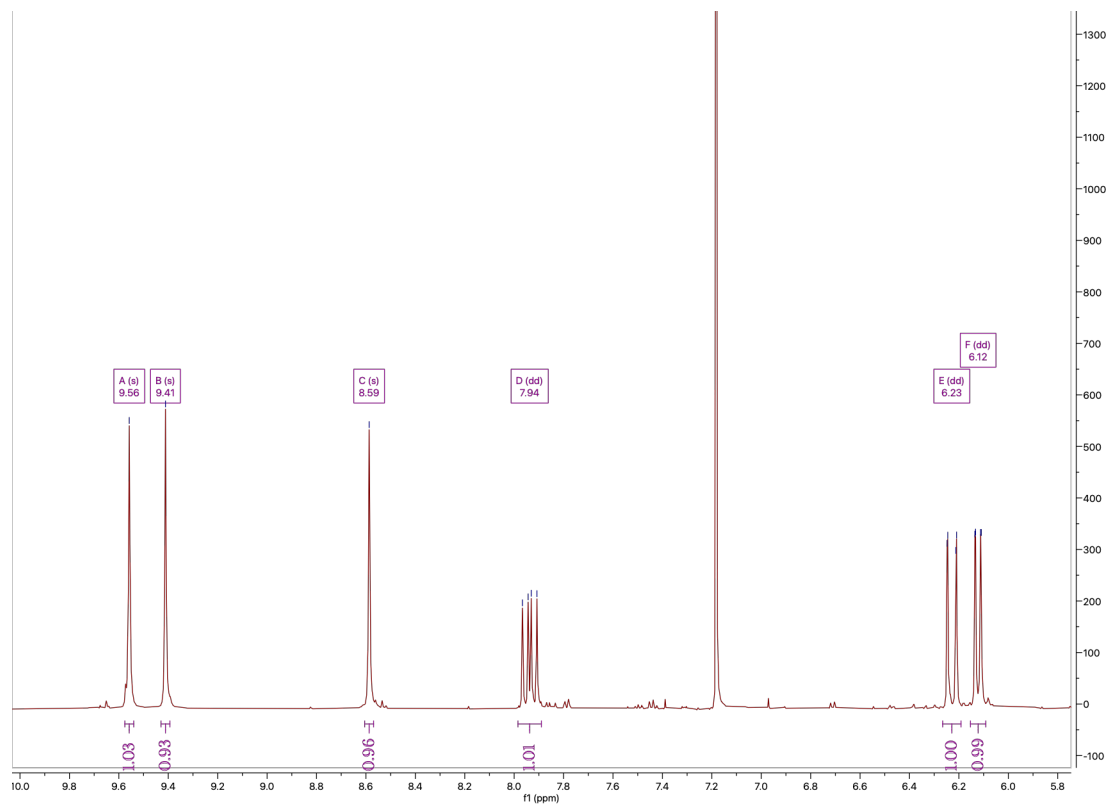


Figura 75. Expansión del espectro de RMN ^1H de **CDDC'-FIV-B** (δ 10.0–6.0 ppm).

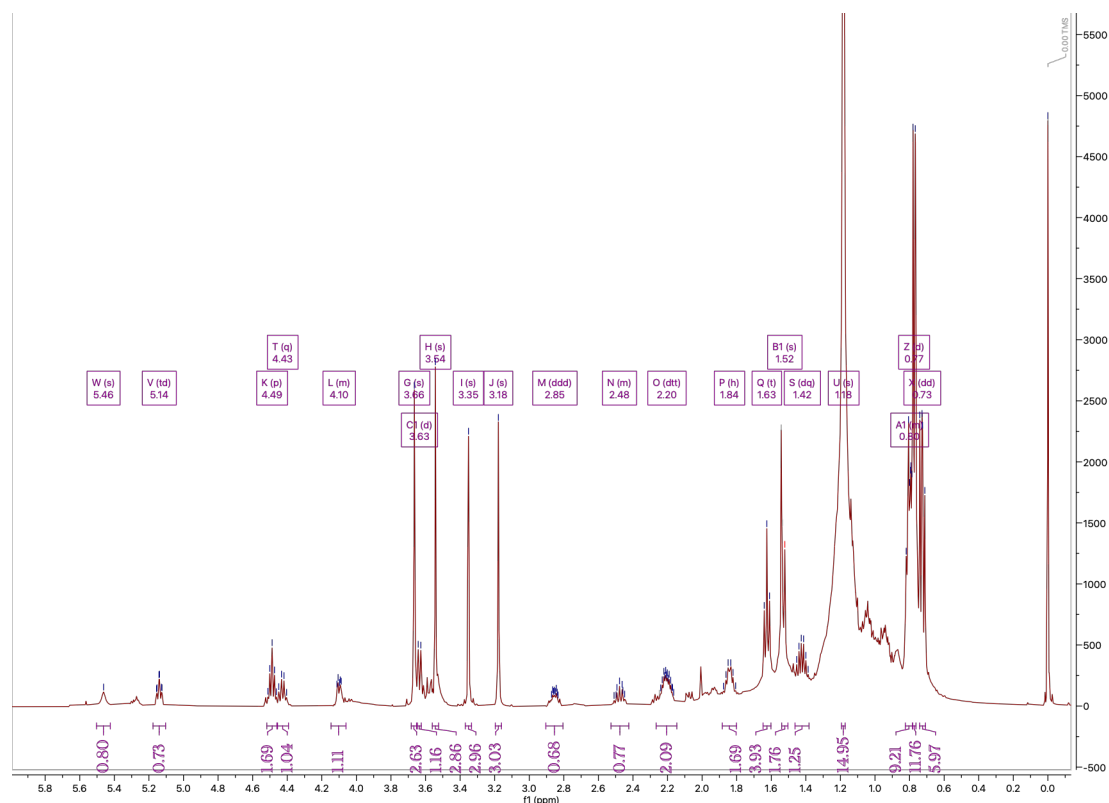


Figura 76. Expansión del espectro de RMN ^1H de **CDDC'-FIV-B** (δ 6.0–0.0 ppm).

El análisis del espectro de RMN- ^{13}C (Figura 77) y sus correspondientes expansiones consolidó la asignación estructural de la feofitina a. Al evaluar la primera expansión en la región a campo bajo (Figura 78) resalta un perfil policarbonílico, la señal más desplazada se observa con baja intensidad en 190.96 ppm, correspondiente al carbono carbonílico de la cetona conjugada en el anillo E, el marcado efecto anisotrópico ejercido sobre este carbono responde a la fuerte tensión angular del anillo de cinco miembros acoplado al plano macrocíclico. Inmediatamente, se agrupan las señales en 172.57 y 171.72 ppm, las cuales corresponden a los carbonilos de tipo éster pertenecientes al metil éster y al éster de la cadena lateral de fitilo.

En la Figura 78 el denso bloque de señales comprendido entre δ_{C} 116.86 y 161.73 ppm representa los carbonos olefínicos y los núcleos pirrólicos del macrociclo conjugado. Asimismo, las señales que aparecen en 103.24, 96.95 y

92.86 ppm corresponden con precisión a los carbonos metínicos de tipo meso que conectan los anillos.

La caracterización de los sustituyentes saturados y la cadena lipofílica se localiza en la región a campo alto (Figura 79). Destaca la señal intensa en 28.68 ppm, la cual se correlaciona con el bloque mayoritario de metilenos ($-\text{CH}_2-$) de la cola de fitilo, acompañada de la señal en 60.55 ppm enlazado directamente al oxígeno del éster. Por último, los metilos periféricos anclados al macrociclo central se observan en el intervalo de 11.11 a 13.40 ppm.

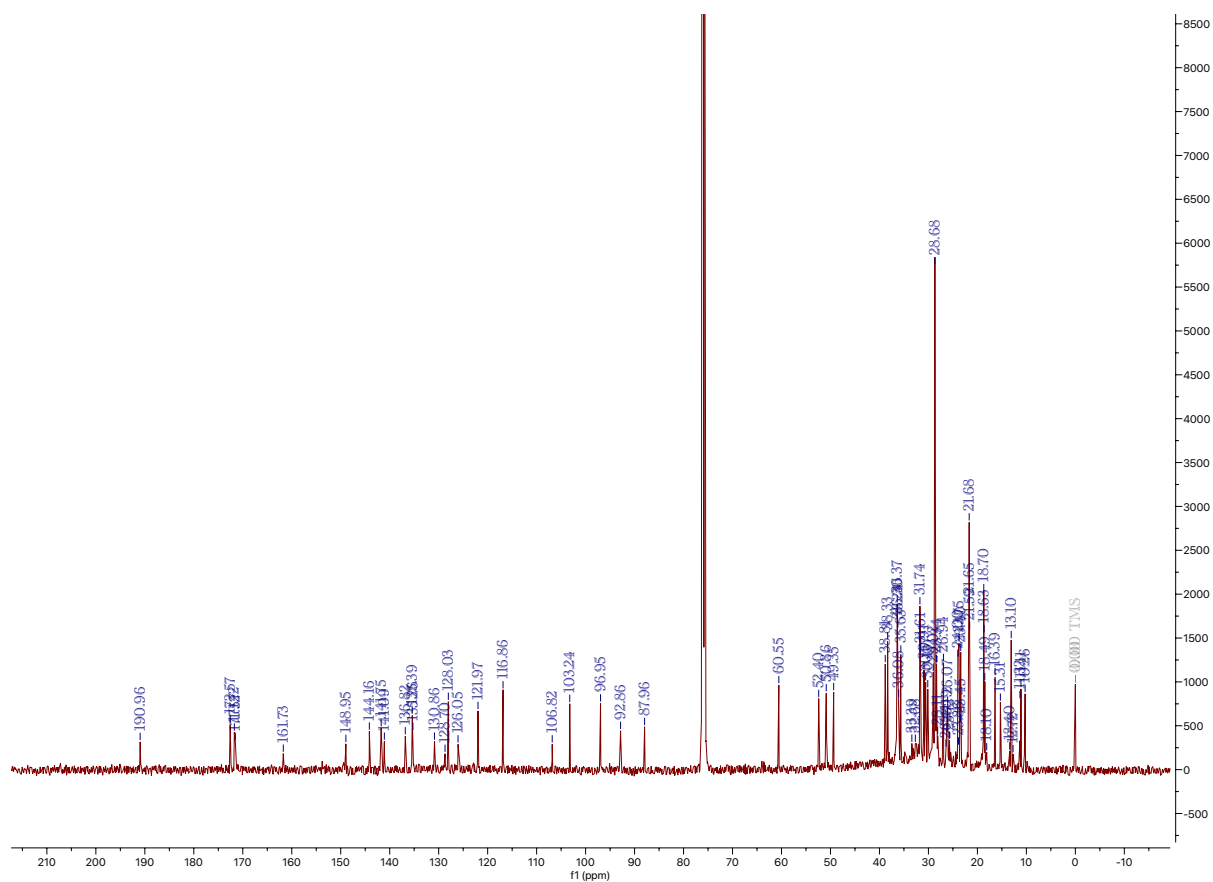


Figura 77. Espectro experimental RMN ^{13}C (CDCl_3) de CDDC'-FIV-B.

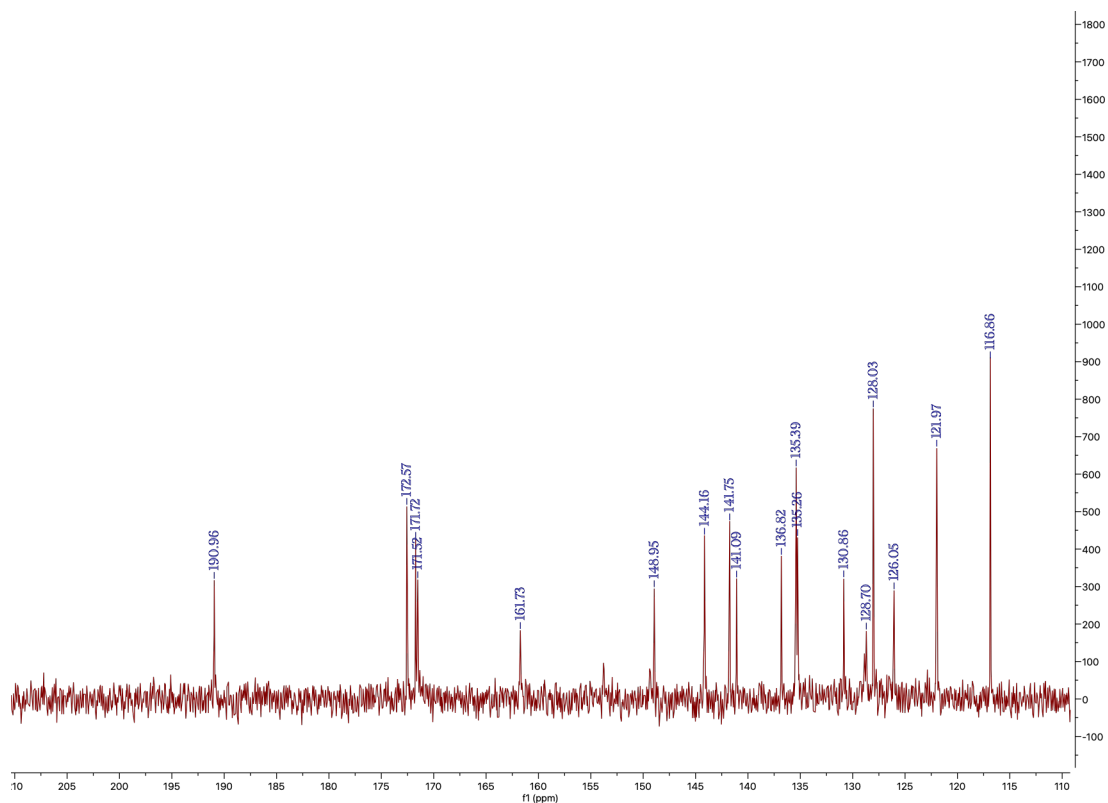


Figura 78. Expansión del espectro de RMN ^{13}C de **CDDC'-FIV-B** (δ 220–110 ppm).

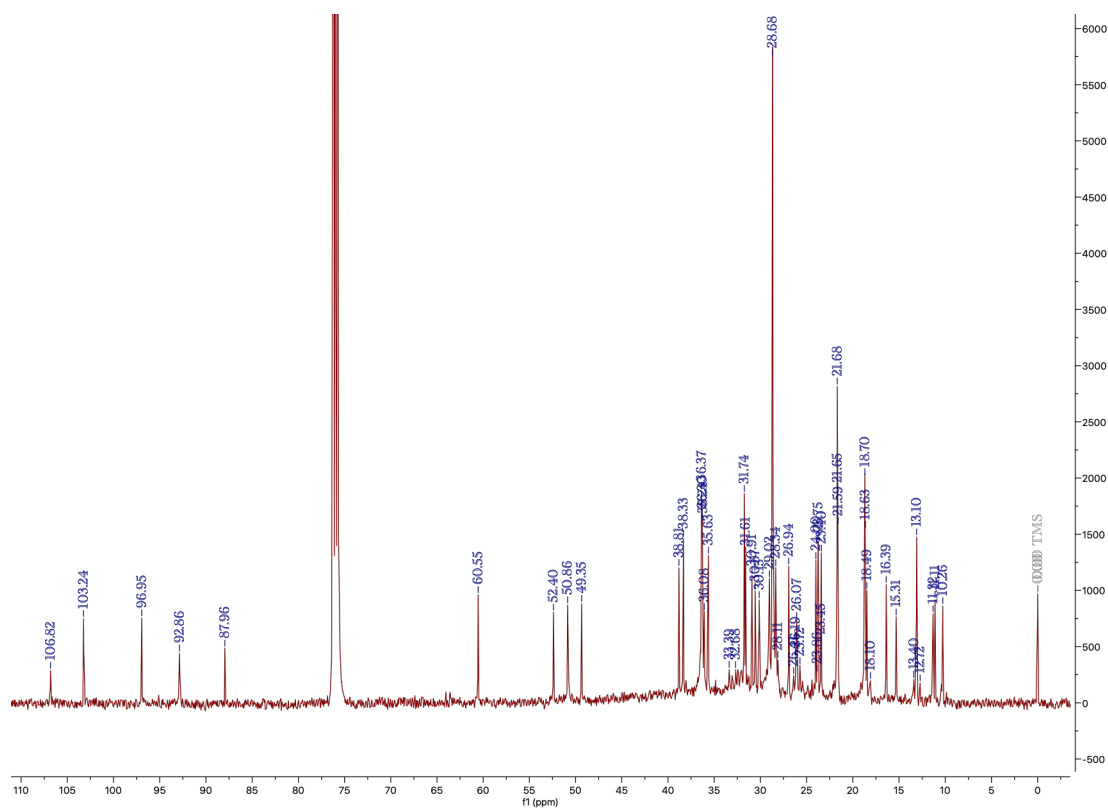


Figura 79. Expansión del espectro de RMN ^{13}C de **CDDC'-FIV-B** (δ 110–0 ppm).

Con la finalidad de confirmar las conectividades carbono-hidrógeno de un solo enlace y corroborar las asignaciones unidimensionales previas, se realizó el análisis del espectro HSQC (Figura 80). Los valores numéricos correspondientes a estas coordenadas de acoplamiento directo se presentan en la Tabla A. 9 del Anexo A. En la región de campo bajo, el experimento HSQC permitió confirmar la identidad de los tres protones tipo meso. Se observa que el singulete en 9.56 ppm correlaciona directamente con la señal de carbono en 103.13 ppm, mientras que los protones meso en 9.41 ppm y 8.58 ppm muestran sus respectivos acoplamientos heteronucleares con los carbonos en 96.81 ppm y 92.77 ppm. De igual manera, el protón metino desapantallado en 7.94 ppm exhibe una correlación con el carbono olefínico en 128.03 ppm, mientras que los dos protones geminales en 6.23 y 6.12 ppm convergen con la misma correlación de carbono sp^2 localizada en 121.97 ppm. El protón olefínico perteneciente a la cadena lateral de fitilo en 5.14 ppm se acopla directamente con el carbono metínico en 116.86 ppm.

En la zona de campo medio y alifáticos destaca la correlación del metileno adyacente al átomo de oxígeno del éster de fitilo en 4.49 ppm con su respectivo carbono en 60.54 ppm, así como la señal del éster metílico en 3.54 ppm que se correlaciona con el carbono en 52.41 ppm. Para las señales de los metilos en la periferia aromática en 3.66, 3.35 y 3.18 ppm se confirma su conectividad directa con los carbonos localizados a campo alto en 11.33, 11.11 y 10.26 ppm, mientras que el bloque de metilenos de la cola de fitol (1.19 ppm) se correlaciona con la señal en 28.69 ppm.

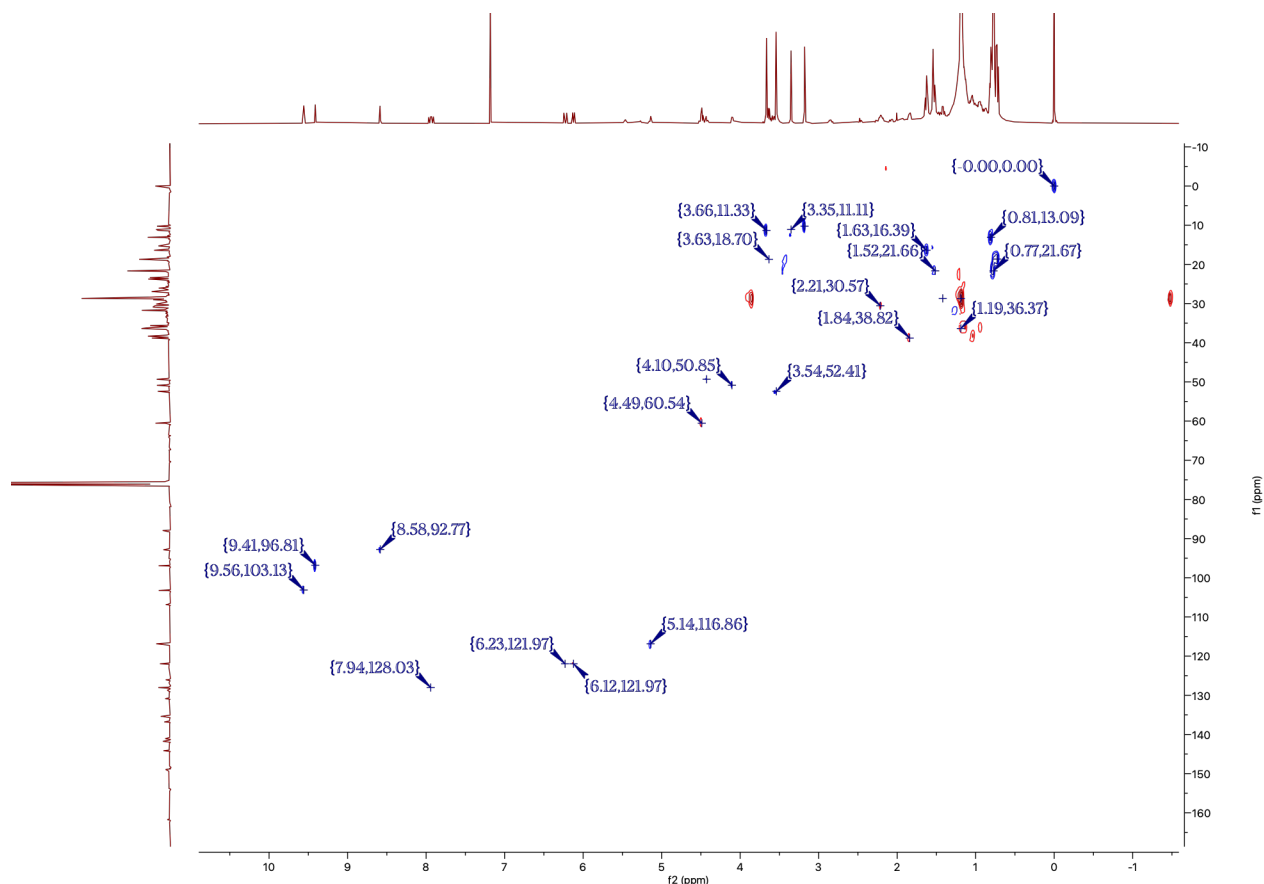


Figura 80. Espectro experimental HSQC de **CDDC'-FIV-B** en CDCl_3

Finalmente, el espectro bidimensional HMBC (Figura 81) se adquirió con el objetivo de establecer las conectividades a dos y tres enlaces, permitiendo el mapeo del esqueleto macrocíclico. Las correlaciones numéricas experimentales de este experimento se presentan en la Tabla A. 10 del Anexo A. En la región de campo bajo, las señales de los protones meso exhibieron acoplamientos clave que confirman la conectividad del núcleo clorina. El protón en 9.56 ppm muestra correlaciones de largo alcance hacia los carbonos olefínicos y cuaternarios aromáticos en 96.94 y 144.16 ppm, mientras que el protón meso en 9.41 ppm se acopla con la señal en 103.26 ppm. Esto confirma que los puentes metino se encuentran interconectando de forma alternada con los anillos pirrólicos del macrociclo conjugado. Asimismo, los singuletes de los metilos periféricos confirmaron su posición estructural en el núcleo; el grupo metilo en 3.54 ppm correlaciona a tres enlaces con el carbonilo de tipo éster en 130.86 ppm, mientras

que el metilo en 3.18 ppm exhibe acoplamiento con las señales del macrocíclico en 135.37 y 144.18 ppm, validando la conectividad de los sustituyentes del sistema tetrapirrólico. Finalmente, la estructura de la cadena lateral de fitilo se confirma mediante las correlaciones del protón en 5.14 ppm y los protones del metileno unido al grupo éster en 4.49 ppm, los cuales muestran acoplamiento hacia los carbonos alifáticos adyacentes en 60.56, 38.80 y 116.86 ppm, así como hacia el sistema de carbonilos del éster en 172.57 ppm.

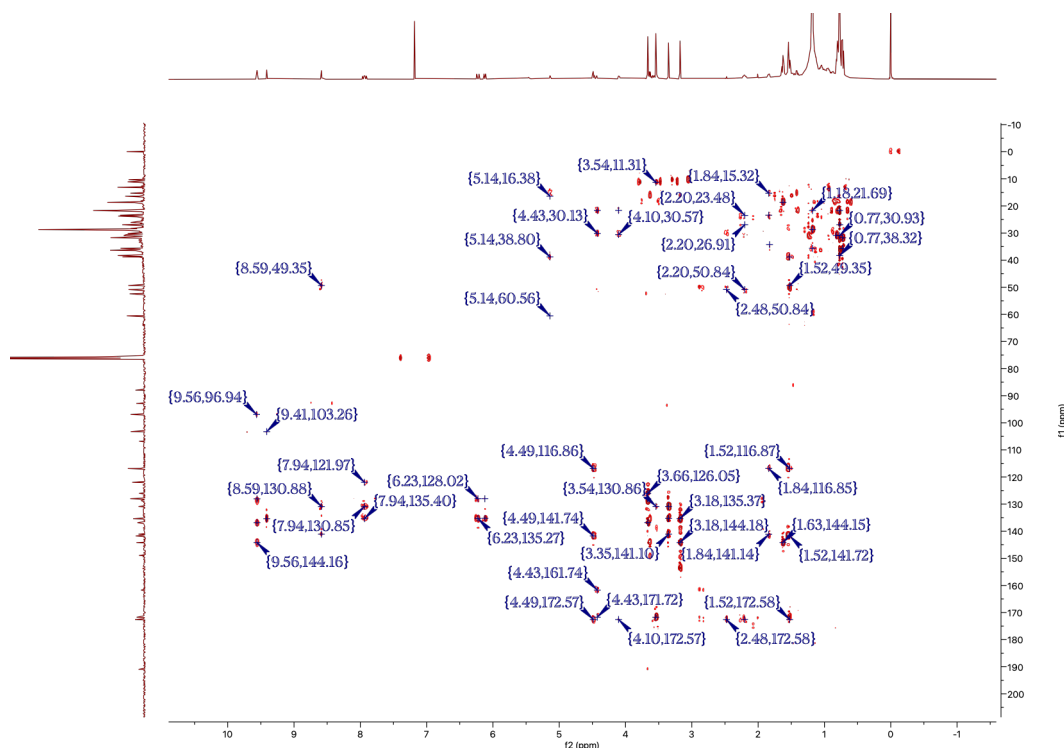


Figura 81. Espectro experimental HMBC de **CDDC'-FIV-B** en CDCl_3

En conclusión, la convergencia armónica de las bandas vibracionales de IR, la asignación de integrales simétricas en $\text{RMN-}^1\text{H}$ y las correlaciones bidimensionales de HSQC y HMBC aportan la evidencia suficiente para confirmar la identidad de la fracción **CDDC'-FIV-B** como el homólogo macrocíclico tetrapirrólico correspondiente a la feofitina a (Figura 82).

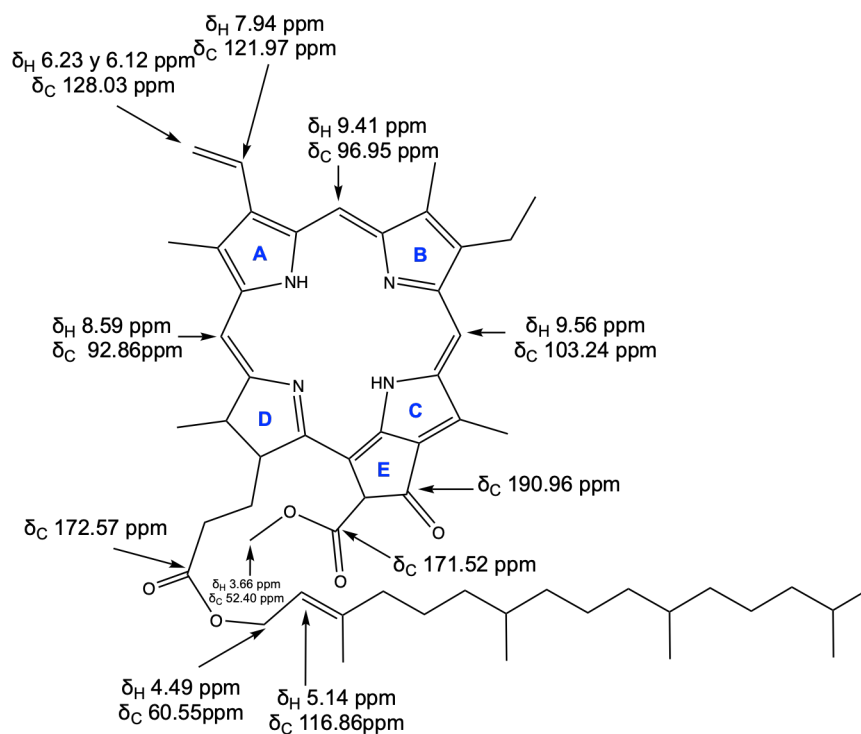


Figura 82. Valores de desplazamiento químico (δ , ppm) de ^1H y ^{13}C asignados al homólogo macrocíclico de feofitina a en la fracción **CDDC-FIV-B**.

Si bien los perfiles espectroscópicos de las muestras **CDDC'-FIV-A** y **CDDC'-FIV-B** apuntan hacia el esqueleto base de feofitina a, la presencia de señales adicionales en las zonas alifática sugieren que estas muestras corresponden a fracciones enriquecidas con diferentes compuestos de degradación por la exposición a la radiación que co-eluyen con homólogos estructuralmente muy cercanos o isómeros minoritarios del mismo pigmento. Por lo tanto, aunque la evidencia actual permite proponer la identidad del sistema macrocíclico tetrapirrólico principal, se requeriría de un análisis espectroscópico y cromatográfico más exhaustivo para confirmar al 100% la identidad inequívoca y la pureza absoluta de los componentes individuales en cada muestra (las comparaciones gráficas mediante sobreposición de los espectros experimentales frente a las simulaciones computacionales teóricas se presentan en el ANEXO B, las cuales permiten observar similitudes y diferencias en los perfiles espectrales de **CDDC'-FIV-A** y **CDDC'-FIV-B**).

7.6. Evaluación *in vivo* anti-psoriasis

Para la evaluación de la actividad anti-psoriasis de la especie vegetal *Cordia dentata* Poir, se empleó un modelo *in vivo* basado en la aplicación tópica repetida de 12-o-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA). Este compuesto se administró cada dos días sobre la oreja derecha de los ratones durante 21 días, utilizando una disolución de 2.5 µg de TPA en 5.0 µL de etanol (Figura 83), de acuerdo con la metodología descrita por Limón, D. *et al.*, 2019.



Figura 83. Administración percutánea de tratamientos, vehículos y TPA.

El estudio evaluó siete grupos de ratones ($n = 6$ por grupo), incluyendo controles negativos y positivos, un fármaco de referencia (metotrexato), el extracto metanólico íntegro, una fracción y dos compuestos puros. El diseño experimental y el esquema de tratamientos aplicados a cada grupo se detallan en la Tabla 9. Para el estudio biodirigido sobre psoriasis se consideraron dos aspectos importantes:

- El antecedente de inflamación aguda reportado por Hernández-Miranda, E. *et al.*, (2011), donde se tomó como base dicho trabajo para analizar

exclusivamente la fracción que reportó el mayor porcentaje de inhibición, permitiendo así optimizar los recursos y dirigir el enfoque del presente estudio hacia el aislamiento y evaluación de sus componentes mayoritarios en un modelo crónico

- Los vehículos (acetona y etanol) se aplicaron en la oreja izquierda de todos los grupos experimentales (control negativo), Esto garantizó que los disolventes empleados para la vehiculización carecen de efectos inflamatorios e inductores de edema por sí mismos, demostrando que la inflamación observada en las orejas derechas se atribuyen solamente al TPA

Tabla 9. Distribución de tratamiento de los grupos en estudio.

Grupo	Designación	Aplicación de TPA	Tratamiento (dosis y vehículo)
G1	Control Negativo (-) (Sano)	No	Aplicación de vehículos (Acetona/ etanol)
G2	Control psoriásico (+) (Enfermo)	Si	Sin tratamiento
G3	Referencia (MTX)	Si	0.25 mg/oreja de Metotrexato en acetona.
G4	Extracto metanólico íntegro	Si	1 mg/oreja de Extracto metanólico íntegro en acetona.
G5	Fracción (CDDC'-FIV)	Si	1 mg/oreja de la Fracción CDDC'-IV en acetona.
G6	Muestra CDDC'-FIV-A	Si	0.25 mg/oreja de la muestra CDDC'-FIV A en acetona.
G7	Muestra CDDC'-FIV-B	Si	0.25 mg/oreja de la muestra CDDC'-FIV B en acetona.

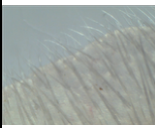
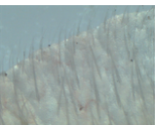
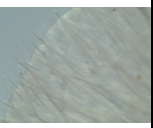
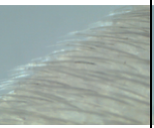
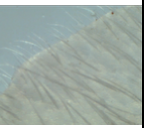
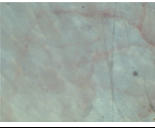
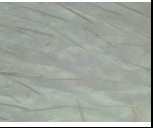
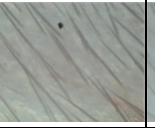
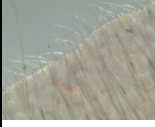
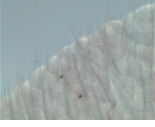
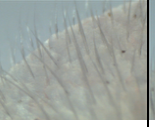
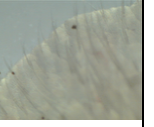
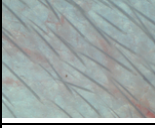
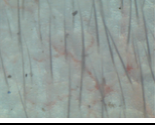
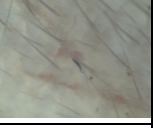
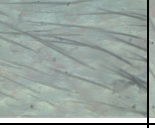
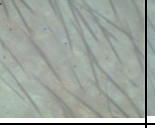
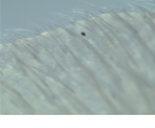
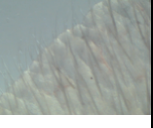
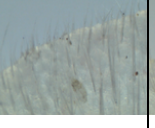
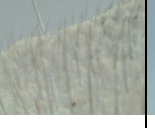
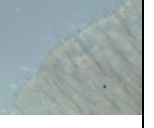
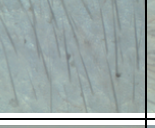
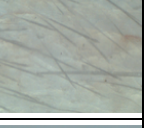
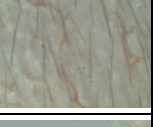
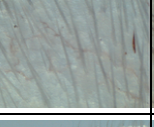
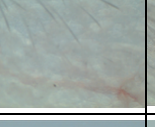
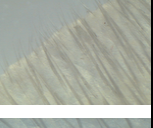
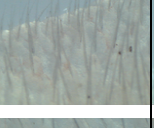
El monitoreo de la progresión del tratamiento y de los grupos control se realizó en los días 3, 7, 11, 15, 19 y 21 del protocolo experimental. En cada uno de estos puntos temporales se procedió al sacrificio de un ratón por grupo mediante dislocación cervical, lo que permitió la toma de muestras. Este esquema de muestreo escalonado permitió la recolección secuencial de los tejidos y la obtención

de datos sobre la evolución temporal de la respuesta inflamatoria, así como el seguimiento cronológico del efecto anti-psoriásico a lo largo del estudio.

En el día 21 no se obtuvo el valor correspondiente para el grupo tratado con el extracto metanólico íntegro **(G4)**, debido a un deceso incidental del ratón asignado a ese punto temporal, el cual estuvo asociado estrictamente al protocolo de manejo anestésico y manipulación experimental, descartando efectos de toxicidad letal por parte del tratamiento fitoquímico, dado que el espécimen no manifestó signos de toxicidad sistémica en los días previos. Al disponerse únicamente de un ejemplar por grupo en cada punto temporal, conforme al criterio bioético de reducción animal (3R), no fue posible recuperar ni estimar el dato correspondiente para dicho día.

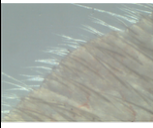
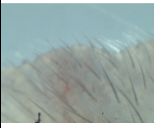
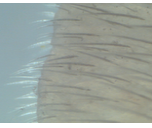
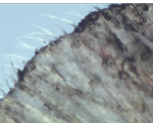
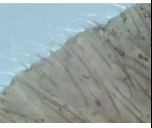
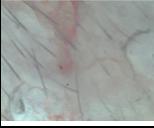
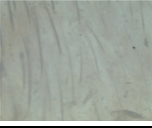
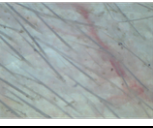
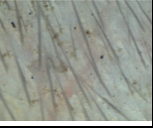
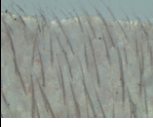
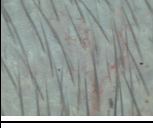
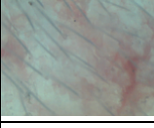
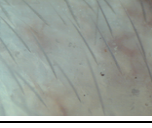
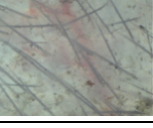
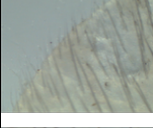
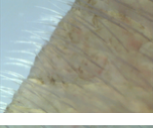
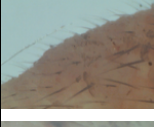
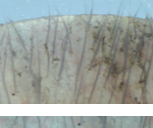
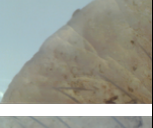
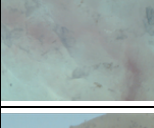
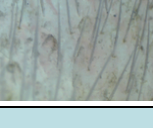
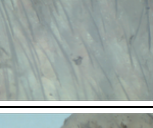
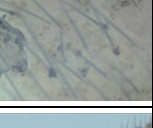
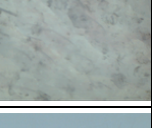
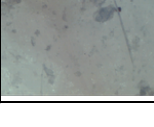
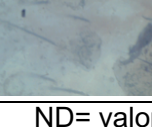
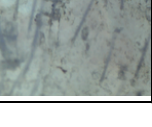
Las imágenes correspondientes a las orejas no tratadas (oreja izquierda) se presentan como referencia visual en la Tabla 10. Los resultados cualitativos del tratamiento se documentaron a través de la observación de los signos macroscópicos, los cuales se presentan en la Tabla 11. Las características evaluadas incluyeron el eritema, la descamación y el engrosamiento de la oreja, aspectos esenciales en la evaluación de la patología.

Tabla 10. Signos macroscópicos observados en las orejas no tratadas (izquierdas).

Grupo	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7
Día 3							
							
Día 7							
							
Día 11							
							
Día 15							
							
Día 19							
							
Día 21				ND			
				ND			

ND= valor no determinado

Tabla 11. Signos macroscópicos observados en las orejas tratadas (derechas).

Grupo	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7
Día 3							
							
Día 7							
							
Día 11							
							
Día 15							
							
Día 19							
							
Día 21				ND			
				ND			

ND= valor no determinado

Control Negativo (-) - Sano: El Grupo 1 (**G1**, ratones sanos) no presentó alteraciones macroscópicas durante el estudio. Las orejas mantuvieron una apariencia normal, con una textura lisa y coloración uniforme, lo que confirmó que la aplicación de los vehículos (acetona y etanol) no generó efectos adversos notables sobre la piel.

Control (+) Psoriásico - TPA: El Grupo 2 (**G2**), expuesto únicamente al TPA sin tratamiento, presentó signos clínicos severos y progresivos de inflamación durante todo el ensayo. Las orejas mostraron eritema intenso, engrosamiento marcado, descamación evidente, hiperpigmentación y formación de costras, sin evidencia de recuperación. Esta evolución confirma la efectividad del TPA para inducir efectos psoriásicos en este modelo murino.

Metotrexato - Referencia: En el Grupo 3 (**G3**), tratado con metotrexato, también se evidenció una respuesta positiva, aunque menos uniforme en comparación con el extracto. A pesar de la presencia de inflamación persistente, especialmente en el borde auricular, se observó una reducción progresiva del eritema, lo que indica una actividad antiinflamatoria moderada.

Extracto metanólico íntegro: El Grupo 4 (**G4**), tratado con el extracto metanólico íntegro, mostró una evolución favorable en los signos asociados a la inflamación inducida por TPA. Se observaron signos iniciales de eritema e irritación; sin embargo, a lo largo del tratamiento estos signos disminuyeron visiblemente. Al finalizar el estudio, tanto el borde como el centro de la oreja presentaban una superficie cutánea uniforme, con menor enrojecimiento y engrosamiento.

Fracción CDDC'-FIV: El Grupo 5 (**G5**), tratado con la fracción **CDDC'-FIV**, presentó una respuesta superior a la observada para el extracto **G4** y para el metotrexato **G3**. Las orejas mostraron una rápida disminución del edema y del eritema a partir de los día 15. Al término del protocolo, la apariencia macroscópica

fue considerablemente más similar a la del control negativo (**G1**), lo que indica que esta fracción concentra los componentes con mayor efecto antiinflamatorio.

Muestra CDDC'-FIV-A: El Grupo 6 (**G6**), tratado con la muestra **CDDC'-IV-A**, demostró el mejor perfil macroscópico de recuperación. Desde los días iniciales, los signos de inflamación fueron mínimos y al día 21, las orejas presentaban una textura suave y una coloración casi indistinguible de la piel sana (**G1**), lo que identifica a este compuesto como el principal agente anti-psoriásico presente en la fracción **CDDC'-FIV**.

Muestra CDDC'-FIV-B: El Grupo 7 (**G7**), tratado con la muestra **CDDC'-FIV-B**, presentó una respuesta positiva, aunque inferior a la observada en los grupos **G5** y **G6**. Se evidenció una disminución de la descamación en comparación con el control psoriásico (**G2**); sin embargo, la reducción del engrosamiento y del eritema fue menos marcada a lo largo del protocolo experimental, lo que indica una menor potencia antiinflamatoria relativa de este compuesto.

Estas observaciones respaldan la capacidad del modelo para evaluar la actividad anti-psoriasis de nuevos tratamientos y sugieren que el extracto de *Cordia dentata* Poir posee un potencial efecto terapéutico. Así mismo, la medida del edema auricular, reportada en la

Tabla 12, se cuantificó como la diferencia en milímetros (mm) entre la oreja tratada (derecha) y la no tratada (izquierda). Para garantizar la máxima reproducibilidad, disminuir el error instrumental y eliminar el sesgo del observador, este parámetro se determinó a través del promedio de un triplicado técnico por cada toma de muestra, ejecutado bajo un estricto protocolo de doble ciego. Este parámetro se utilizó como variable principal en el análisis estadístico, el cual permitió establecer la significancia de las diferencias entre los grupos de tratamiento evaluados, con respecto a la actividad anti-psoriásica.

Tabla 12. Diferencia de grosor auricular (mm) entre la oreja tratada y no tratada de los en grupos en estudio.

Día	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7
3	0.01 ±0.01	0.08 ±0.01	0.12 ±0.01	0.02 ±0.00	0.04 ±0.01	0.03 ±0.00	0.02 ±0.00
7	0.01 ±0.01	0.12 ±0.01	0.19 ±0.02	0.09 ±0.01	0.04 ±0.01	0.05 ±0.01	0.07 ±0.01
11	0.00 ±0.01	0.17 ±0.01	0.13 ±0.01	0.11 ±0.01	0.06 ±0.01	0.06 ±0.00	0.07 ±0.01
15	0.00 ±0.01	0.21 ±0.00	0.25 ±0.01	0.19 ±0.02	0.08 ±0.01	0.09 ±0.01	0.08 ±0.00
19	0.00 ±0.00	0.25 ±0.01	0.30 ±0.01	0.15 ±0.00	0.10 ±0.01	0.11 ±0.00	0.10 ±0.01
21	0.01 ±0.01	0.27 ±0.01	0.26 ±0.00	ND	0.11 ±0.01	0.07 ±0.00	0.11 ±0.01

ND= valor no determinado

La progresión cronológica del engrosamiento auricular a lo largo de los 21 días de tratamiento se ilustra en la Figura 84. Esta representación gráfica visualiza la variación y la reducción del edema obtenida por cada tratamiento experimental a través del tiempo.

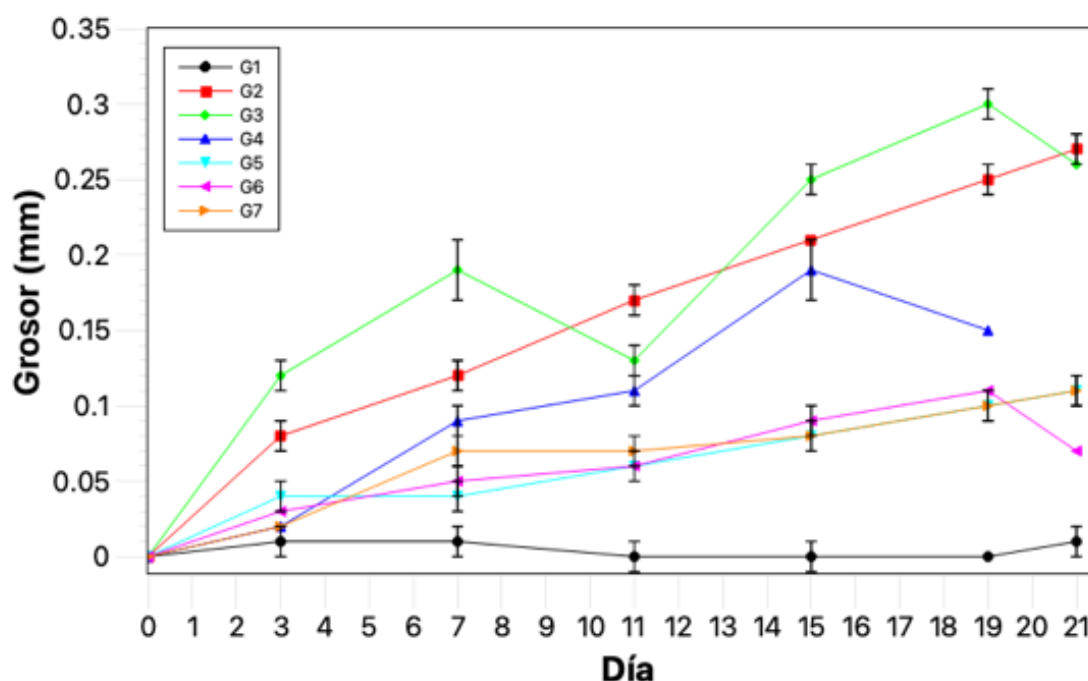


Figura 84. Progresión del grosor auricular en ratones de la cepa Swiss CD-1 tratados con TPA durante 21 días en diferentes grupos de estudio. **G1** (control sano), **G2** (control psoriásico), **G3** (metotrexato), **G4** (extracto metanólico íntegro), **G5** (Fracción **CDDC'-FIV**), **G6** (Muestra **CDDC'-FIV-A**), **G7** (Muestra **CDDC'-FIV-B**). Los valores representan el aumento del grosor (mm) y son presentados como la media ± desviación estándar (mm).

La muestra **CDDC'-FIV A (G6)** presentó el mejor perfil terapéutico entre todos los grupos de tratamiento. Su curva de grosor auricular se mantuvo consistentemente en los valores más bajos, muy cercana a la línea de base del control negativo (**G1**, sano), lo que evidencia una notable eficacia moduladora del proceso inflamatorio desde las etapas iniciales del protocolo, la cual se sostuvo de manera eficaz hasta el día 21.

Se observó, además, una clara correlación entre la actividad biológica y el nivel de pureza química de las muestras. El extracto metanólico íntegro (**G4**) mostró una actividad moderada; sin embargo, la fracción **CDDC'-FIV (G5)** mejoró notablemente la reducción del edema, mientras que las muestras **CDDC'-FIV-A (G6)** y **CDDC'-FIV-B (G7)** se posicionaron como los más eficaces. Este patrón confirma el éxito del enfoque fitoquímico biodirigido empleado en esta investigación, logrando concentrar y potenciar la actividad biológica a medida que se purificaron las muestras.

Por otro lado, el metotrexato (**G3**), usado como referencia terapéutica, presentó una respuesta irregular. Aunque durante los primeros días logró reducir el edema, a partir del día 15 su efecto tendió a disminuir o estabilizarse, manteniéndose por encima de los tratamientos **G5**, **G6** y **G7** hacia la fase final del protocolo experimental.

Para determinar que los tratamientos modifican de manera significativa la progresión del edema auricular a lo largo de los 21 días de inducción, se evaluó estadísticamente la cinética del engrosamiento en todos los grupos experimentales. El objetivo principal fue confirmar que los tratamientos alteran el curso de la enfermedad y posteriormente identificar cuáles de ellos son superiores al control psoriásico (**G2**). Para ello, el análisis estadístico de los datos del grosor auricular se ejecutó utilizando el *software GraphPad Prism* (v8.0.2).

Las diferencias entre las medias poblacionales se evaluaron empleando un análisis de varianza ordinario de dos vías definiendo como factores independientes al factor tratamiento y al factor tiempo. No se recurrió a un diseño de medidas repetidas ya que cada punto temporal representa a un solo animal de experimentación debido al carácter destructivo del muestreo (sacrificio). En su lugar, el modelo matemático empleó la varianza residual de las réplicas técnicas por triplicado (medidas bajo doble ciego) como estimador del error intragrupo. El análisis global arrojó efectos altamente significativos para el factor tiempo ($F_{(2.564, 43.08)} = 610.2, p < 0.0001$), para el factor tratamiento ($F_{(6, 84)} = 1739, p < 0.0001$) y para su interacción tiempo x tratamiento ($F_{(30, 84)} = 59.48, p < 0.0001$).

Al confirmar matemáticamente que existen diferencias significativas globales en la progresión del edema, se procedió a justificar el uso de la prueba *post-hoc* de comparaciones múltiples de Dunnett. Esta prueba fue seleccionada específicamente porque su diseño estadístico permite contrastar las medias de múltiples tratamientos experimentales contra un único grupo de referencia. La prueba comparó las diferencias medias del aumento del grosor auricular a lo largo del protocolo experimental de cada grupo de tratamiento (**G3, G4, G5, G6 y G7**) frente al control psoriásico (**G2**), siendo este el punto de referencia para el 100% de la manifestación de la patología.

En la Tabla 13 se detallan las diferencias de medias, intervalos de confianza del 95% (IC 95%) y los valores *p* ajustados por comparaciones múltiples calculados por la prueba de Dunnett a partir de un nivel de significancia preestablecido de $\alpha = 0.05$. Para esta evaluación específica, se plantearon las siguientes hipótesis: la hipótesis nula (H_0) establece que el tratamiento evaluado no ejerce un efecto clínico, por lo que su media de inflamación será estadísticamente igual a la del control psoriásico (**G2**); por el contrario, la hipótesis alternativa (H_1) postula que el tratamiento reduce el edema presentando una media significativamente menor a la del control psoriásico (**G2**).

Tabla 13. Resultados de las comparaciones múltiples de Dunnett sobre el aumento del grosor auricular (mm).

Comparación	Diferencia Media (mm)	95.00% IC (Lím. Inf.)	95.00% IC (Lím. Sup.)	Valor p Ajustado	Significancia	Conclusión Terapéutica
G2 (Psoriásico) vs. G1 (Sano)	0.1811	0.13410	0.2281	<0.0001	****	Validación del Modelo
G2 (Psoriásico) vs. G3 (MTX)	-0.0244	-0.08753	0.0386	0.7910	ns	No significativo
G2 (Psoriásico) vs. G4 (Extracto)	0.0639	0.00694	0.1208	0.0229	*	Actividad significativa
G2 (Psoriásico) vs. G5 (Fracción)	0.1122	0.06287	0.1616	<0.0001	****	Altamente significativa
G2 (Psoriásico) vs. G6 (CDDC'-FIV-A)	0.1150	0.06612	0.1639	<0.0001	****	Altamente significativa (Líder)
G2 (Psoriásico) vs. G7 (CDDC'-FIV-B)	0.1078	0.05818	0.1574	<0.0001	****	Altamente significativa

La comparación de cada grupo de tratamiento se realizó frente al control psoriásico (**G2**). La significancia estadística se evaluó mediante el análisis *post-hoc* de Dunnett, estableciendo un nivel de significancia de $\alpha = 0.05$. Los valores p presentados corresponden a la significancia calculada ajustada para cada contraste independiente. ns: No significativo ($p \geq 0.05$), * = ($p < 0.05$), **** = ($p < 0.0001$).

La regla de decisión estadística establece que H_0 se rechaza a favor de H_1 únicamente si la significancia calculada (p) es menor a 0.05 ($\alpha = 0.05$). Siguiendo este criterio, y como se detalla en la Tabla 13, las muestras CDDC'-FIV-A (**G6**) y CDDC'-FIV-B (**G7**), así como la fracción CDDC'-FIV (**G5**), rechazaron la hipótesis nula de forma contundente al obtener una significancia de $p < 0.0001$, demostrando una eficacia antiinflamatoria superior a la del control, mientras que el extracto metanólico íntegro (**G4**) exhibió una diferencia significativa ($p = 0.0229$). En contraste el tratamiento con metotrexato (**G3**), no mostró diferencias significativas ($p = 0.7910$) bajo el régimen de aplicación tópica y dosis utilizado en este estudio.

La eficacia terapéutica de los tratamientos se muestra en la Figura 85 y en la Tabla 14 como el porcentaje de inhibición del engrosamiento auricular y su desviación estándar, calculado a partir de la reducción del edema con respecto al

control psoriásico (**G2**). Cabe precisar que para el caso específico del control negativo (**G1**), este valor representa la condición normal de la oreja sin enfermedad. El valor de control negativo se incluye en la tabla para mostrar la variabilidad natural del grosor auricular.

Tabla 14. Porcentaje de inhibición del edema auricular de los tratamientos evaluados en el modelo de psoriasis inducido por TPA.

Muestra evaluada	% Inhibición $\pm$ DE
(G1)- Control Negativo (-) (Sano)	97.5 $\pm$ 3.8
(G2)- Control psoriásico (+) (Enfermo)	-1.2 $\pm$ 2.2
(G3)- Referencia (MTX)	3.7 $\pm$ 29.1
(G4)- Extracto metanólico íntegro	44.4 $\pm$ 21.7
(G5)- Fracción CDDC'-FIV	60.5 $\pm$ 4
(G6)- Muestra CDDC'-FIV-A	74.1 $\pm$ 6.3
(G7)- Muestra CDDC'-FIV-B	58.0 $\pm$ 9.8

La Figura 85 ilustra la clara jerarquía de actividad. Los tratamientos con las muestras CDDC'-FIV-A **G6** y CDDC'-FIV-B **G7** y la fracción CDDC'-FIV **G5** mantuvieron el mayor porcentaje de inhibición del edema auricular, superando el 50%. La muestra CDDC'-FIV-A **G6** confirmó su estatus como líder, alcanzando el porcentaje más alto (~74%) y demostrando la mayor potencia.

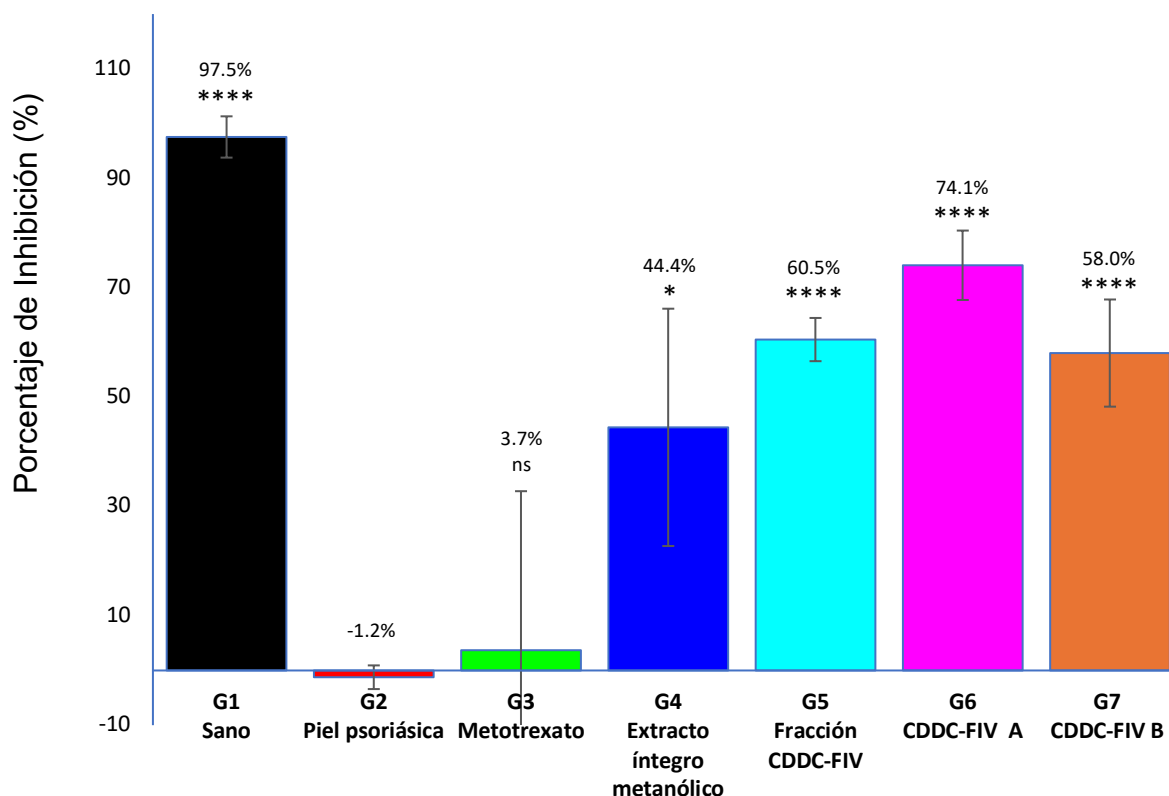


Figura 85. Porcentaje de inhibición del aumento del grosor auricular. La inhibición se calculó con respecto al control psoriásico (**G2**), el cual se normalizó a un 0% de inhibición. Las barras de error representan la desviación estándar. La significancia estadística frente al control psoriásico (**G2**) se determinó mediante la prueba *post-hoc* de Dunnett con un nivel de significancia de $\alpha = 0.05$: ns (no significativo), * ($p < 0.05$), y **** ($p < 0.0001$)."

Por otro lado, la representación gráfica muestra que la actividad del metotrexato (**G3**) utilizado como fármaco de referencia por ser el tratamiento estándar para la psoriasis, no mostró diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.7910$) frente al control psoriásico (**G2**) bajo el régimen de aplicación tópica y dosis utilizado en este estudio.

En el contexto de la química médica, la inclusión de este estándar no tuvo como objetivo evaluar de forma exhaustiva la efectividad óptima del metotrexato comercial, sino establecer un punto de comparación directo para determinar la competitividad de los compuestos aislados a las dosis ensayadas aun cuando se ha

evidenciado que presentan degradación por fotosensibilidad. Bajo las condiciones del presente ensayo, las muestras **CDDC'-FIV-A (G6)** y **CDDC'-FIV-B (G7)** superaron notablemente la actividad anti-psoriasis mostrada por el fármaco de referencia. De acuerdo con los criterios de selección en el desarrollo de agentes anti-psoriásicos, un reajuste en el diseño experimental para optimizar la dosis o el vehículo del metotrexato solo habría sido justificable si los compuestos hubieran mostrado un perfil inferior o no competitivo. Dado que las moléculas aisladas demostraron una eficacia marcadamente superior en la reducción del edema auricular bajo este modelo de aplicación tópica, los resultados validan el potencial anti-psoriasis de la fracción y sus componentes mayoritarios. Esta alta efectividad biológica se respalda con los antecedentes *in vivo* de inflamación aguda inducida con TPA en oreja de ratón, donde **EHCD-FVI-A** y **EHCD-FVI-B** mostraron porcentajes de inhibición de la inflamación del 32.18% y 57.64%, respectivamente (Hernández-Miranda. E. 2011). Asimismo, Okai, Y. & Higashi-Okai, K. (1997) evaluaron el efecto supresor de la feofitina a sobre la formación de edema en orejas de ratones BALB/c de 8 semanas de edad. En dicho estudio, se aplicó feofitina a (80 u 800 nmol/20 µL en acetona; n = 4 por grupo) en la cara interna de la oreja y, transcurridos 30 minutos, se administró una solución de TPA (8 nmol/20 µL en acetona) en la misma zona. Al cabo de 6 horas, se extrajo un disco de tejido de 6 mm de diámetro para determinar su peso, observándose que la inhibición del edema fue dependiente de la concentración utilizada; se obtuvo un peso de 16.5 ± 2.9 mg para la oreja con 100% de inflamación, en comparación con 12.2 ± 1.4 mg y 8.6 ± 1.1 mg para las orejas tratadas con 80 nmol y 800 nmol de feofitina a, respectivamente. Con estos antecedentes se comprueba que las muestras **CDDC'-FIV-A (G6)** y **CDDC'-FIV-B (G7)**, las cuales presentan a la feofitina a como compuesto mayoritario según los datos espectroscópicos, evidencian una alta efectividad *in vivo* como tratamiento anti-psoriásico, haciendo innecesaria la búsqueda de una dosis efectiva para el metotrexato, fármaco comercial de referencia.

7.7. Estudio de toxicidad sobre *Artemia salina*

Para determinar la toxicidad preliminar de la especie vegetal *Cordia dentata* Poir, se realizó un bioensayo sobre nauplios de *Artemia salina*. En este estudio se evaluó el **extracto metanólico íntegro**, seis fracciones representativas (**CDDC'-FIII, CDDC'-FIV, CDDC'-FVI, CDDC'-FVII, CDDC'-FIX y CDDC'-FX**), las muestras **CDDC'-FIV-A y CDDC'-FIV-B** y **quercetina** como control positivo. Se incluyó un grupo blanco (disolución salina con dimetilsulfóxido (DMSO) al 10%) como control negativo que se utilizó como vehículo de disolución en todas las muestras en estudio. Las concentraciones evaluadas fueron de 1000, 100 y 10 ppm para el extracto, las fracciones y la quercetina, y de 100, 10 y 1 ppm para los compuestos aislados (Figura 86).



Figura 86. Selección y transferencia de nauplios de *Artemia salina* para el bioensayo de toxicidad.

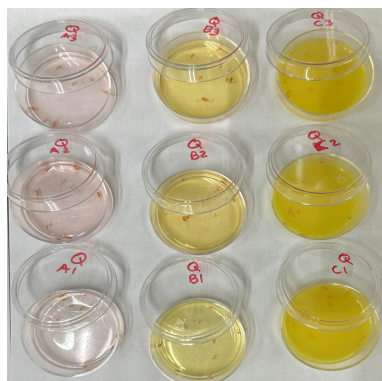
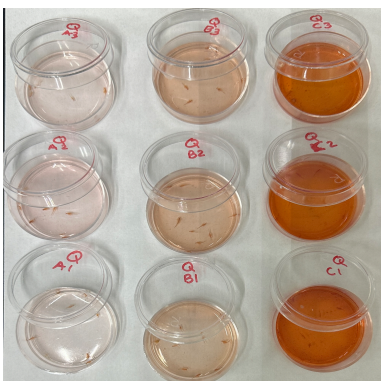
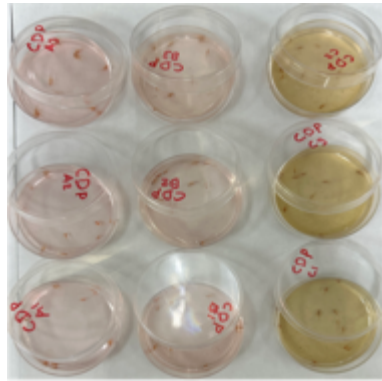
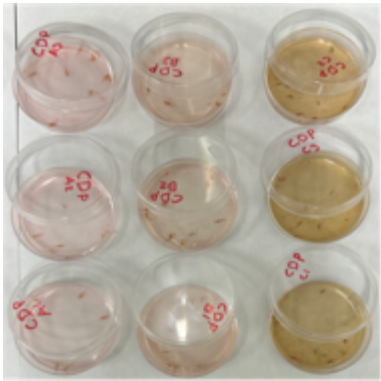
Transcurridas las 24 horas de exposición, se cuantificó el número de nauplios vivos en cada concentración y se determinó el porcentaje de mortalidad para cada muestra. Estos resultados se presentan en la Tabla 15. Adicionalmente, la Tabla 16 ilustra una comparación visual de las condiciones de los nauplios al inicio del estudio (T_0) y el final del estudio (T_{24}).

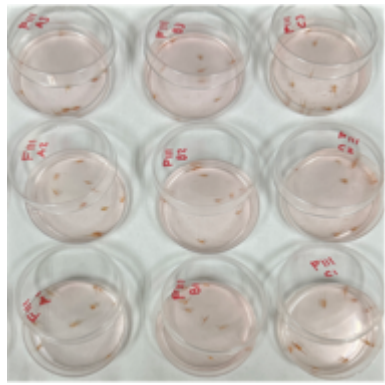
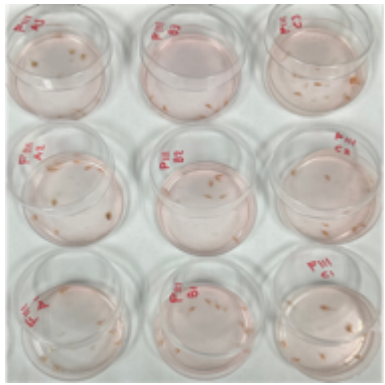
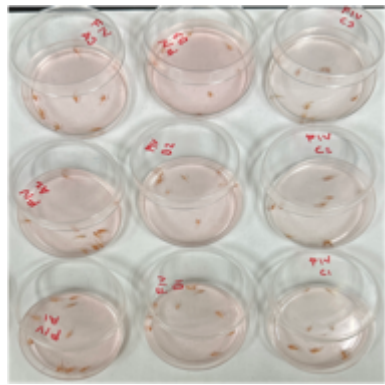
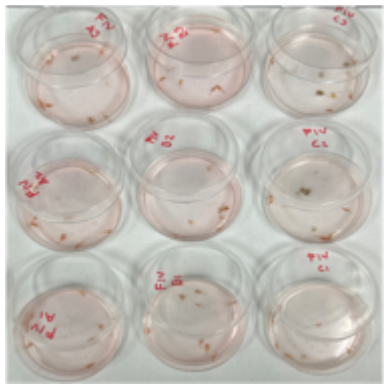
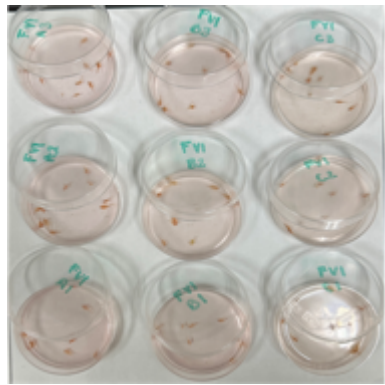
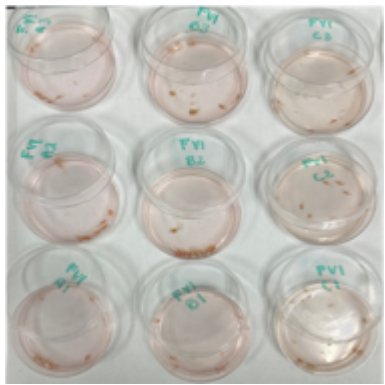
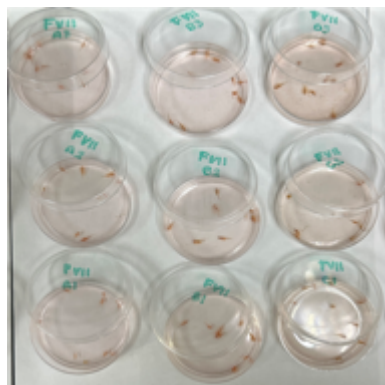
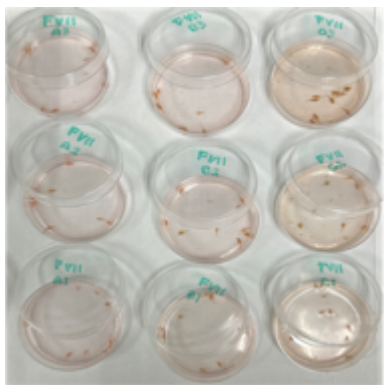
Tabla 15. Valores porcentuales de mortalidad máxima de *Cordia dentata* Poir frente *Artemia salina*.

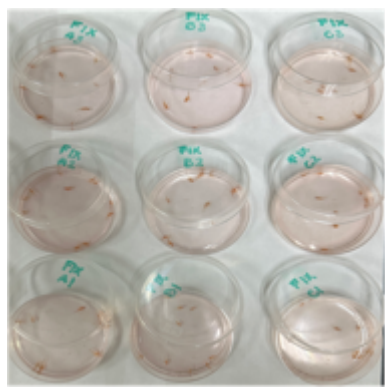
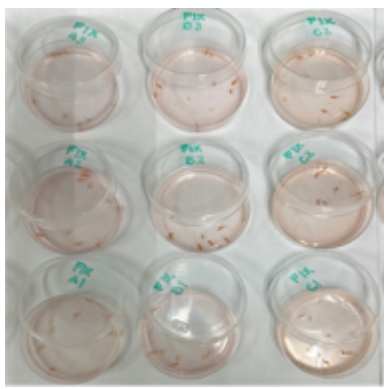
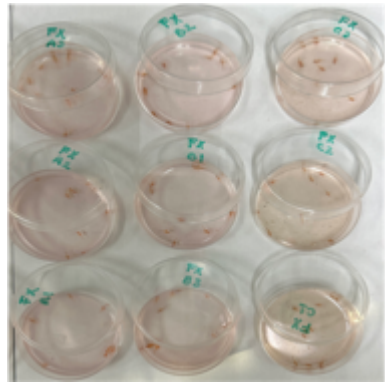
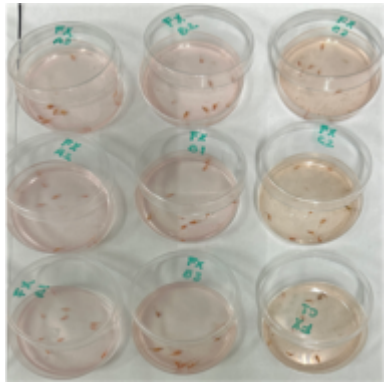
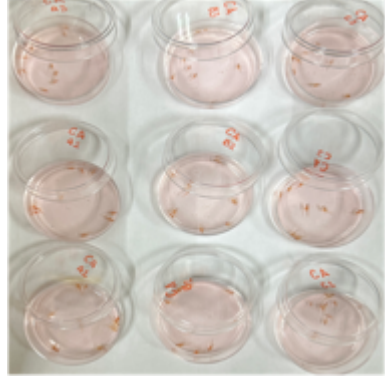
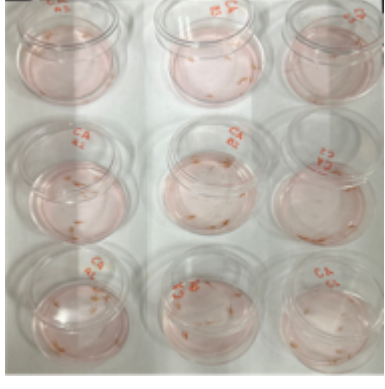
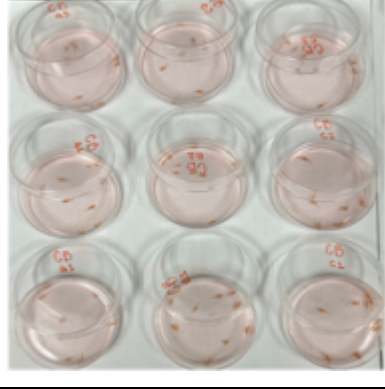
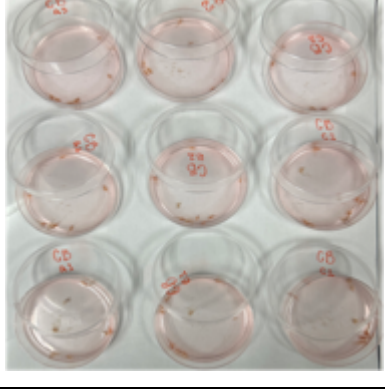
Muestra evaluada	% Mortalidad a 1 ppm	% Mortalidad a 10 ppm	% Mortalidad a 100 ppm	% Mortalidad a 1000 ppm
Quercetina (Control +)	—	26.67%	10.00%	13.33%
Extracto MeOH	—	23.33%	6.67%	13.33%
CDDC'-FIII	—	40.00%	10.00%	33.33%
CDDC'-FIV	—	20.00%	13.33%	36.67%
CDDC'-FVI	—	3.33%	26.67%	33.33%
CDDC'-FVII	—	16.67%	23.33%	46.67%
CDDC'-FIX	—	16.67%	30.00%	13.33%
CDDC'-FX	—	16.67%	16.67%	10.00%
CDDC'-FIV-A	10.00%	16.67%	6.67%	—
CDDC'-FIV-B	23.33%	20.00%	16.67%	—

— : Concentración no evaluada para este grupo experimental

Tabla 16. Comparación visual de los grupos en estudio en T₀ y T₂₄.

Muestra evaluada	T ₀	T ₂₄
Quercetina		
Extracto MeOH		

<i>CDDC'-FIII</i>		
<i>CDDC'-FIV</i>		
<i>CDDC'-FVI</i>		
<i>CDDC'-FVII</i>		

CDDC'-FIX		
CDDC'-FX		
CDDC'-FIV-A		
CDDC'-FIV-B		

El bioensayo sobre nauplios de *Artemia salina* se empleó como un modelo de cribado general de toxicidad preliminar, fundamentado en el principio farmacológico de que los metabolitos secundarios bioactivos suelen manifestar efectos de toxicidad a concentraciones elevadas. Bajo el criterio de Meyer *et al.*, (1982), un extracto o compuesto se denomina como tóxico si presenta una concentración letal media (CL_{50}) inferior a 1000 $\mu\text{g/mL}$ (ppm). Al evaluar los perfiles integrales de mortalidad tras 24 horas de exposición (Tabla 15.), se determinó que ninguna de las muestras evaluadas alcanzó el 50% de letalidad en ninguna de las dosis ensayadas, lo que clasifica tanto al extracto metanólico íntegro como a las fracciones y compuestos de *Cordia dentata* Poir como sustancias de baja toxicidad preliminar bajo este modelo.

El bioensayo mostró que la toxicidad del extracto metanólico íntegro fue baja, con un valor porcentual máximo de mortalidad de 23.33% a 10 ppm. Las pruebas de toxicidad revelaron que las fracciones **CDDC'-FIV**, **CDDC'-FVI** y **CDDC'-FVII** presentaron su mayor porcentaje de mortalidad en la concentración máxima evaluada (1000 ppm), con valores de 36.67%, 33.33% y 46.67% respectivamente. En contraste, las muestras **CDDC'-FIV-A** y **CDDC'-FIV-B** mostraron su mayor porcentaje de mortalidad a una concentración de 10 ppm y 1 ppm con valores de 16.67% y 23.33%, respectivamente.

Este comportamiento de dosis-respuesta no lineal constituye un fenómeno fisicoquímico ampliamente documentado en bioensayos acuáticos para moléculas orgánicas. Al elevar la concentración en el medio, los compuestos puros tienden a alcanzar su límite de saturación, desencadenando procesos de auto-agregación molecular o precipitación (Pohjala, L., *et al.*, 2012). Esta pérdida de homogeneidad reduce drásticamente la fracción de fármaco libre disuelto en el la disolución salina y esto disminuye su biodisponibilidad y su capacidad de absorción a través de las membranas de los nauplios. De este modo, la ausencia de una linealidad directa a concentraciones elevadas no denota una falla metodológica o un error de diseño en

las dosis, sino una restricción biofarmacéutica de solubilidad y accesibilidad celular en el sistema acuoso.

Asimismo, las diferencias cuantitativas entre ambos compuestos, donde **CDDC'-FIV-B** duplicó la mortalidad de **CDDC'-FIV-A** a la concentración de 1 ppm reafirman de manera colateral que se trata de dos entidades químicas estructuralmente diferenciadas en su interacción con el sistema biológico.

7.8. Estudio *in silico* de los componentes del género *Cordia*

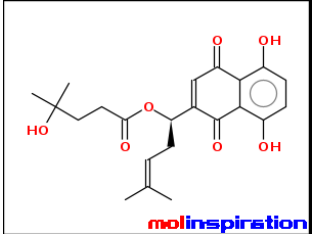
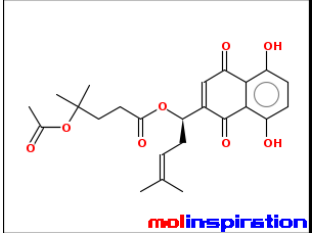
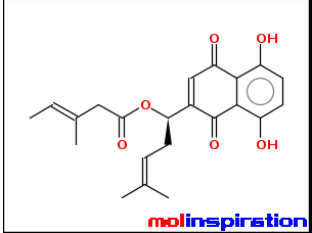
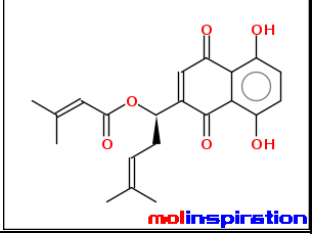
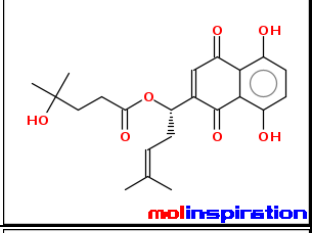
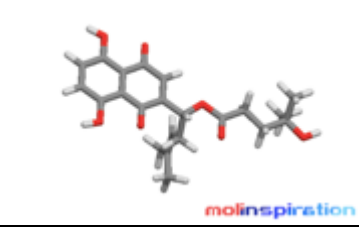
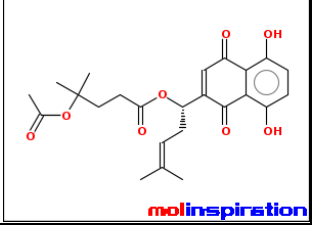
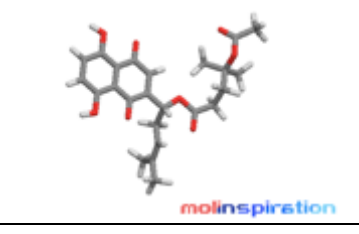
Se realizó un estudio *in silico* de derivados de alkannina y shikonina, así como de las cordiaquinonas A, C y D, asignando una numeración específica para este estudio: β -hidroxi isovaleril shikonino (**1**), β -acetoxi isovaleril shikonino (**2**), Angelil shikonino (**3**), β,β -dimetil acrilshikonino (**4**), β -hidroxi isovaleril alkannino (**5**), β -acetoxi isovaleril alkannino (**6**) y 1-metoxi acetil alkannino (**7**), cordiaquinona A (**8**), cordiaquinona C (**9**) y cordiaquinona D (**10**), metabolitos secundarios que se han aislado de especies del género *Cordia*.

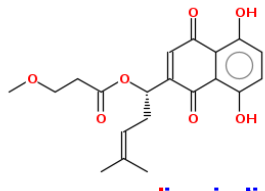
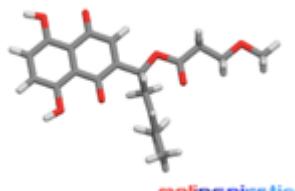
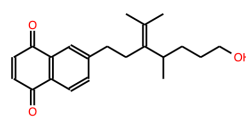
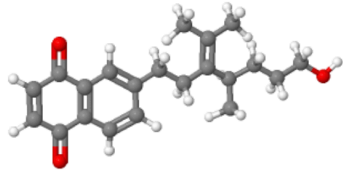
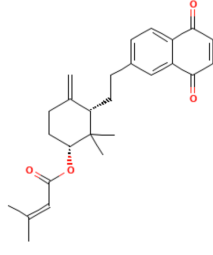
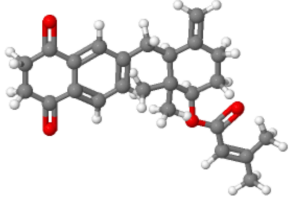
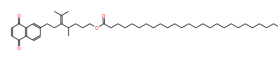
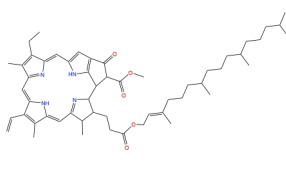
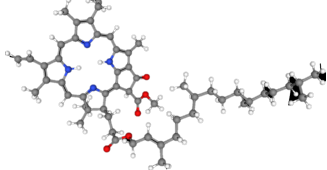
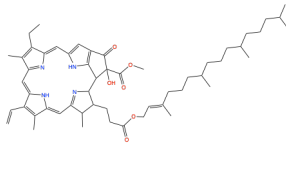
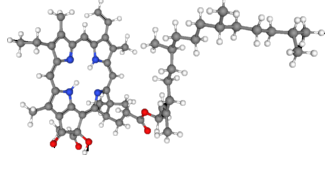
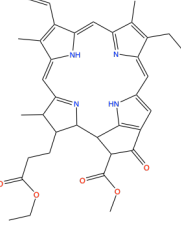
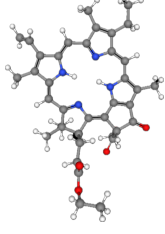
Adicionalmente, se incorporaron estructuras representativas de los macrociclos tetrapirrólicos (de tipo feofitina y feoforbida) propuestos a partir de la caracterización espectroscópica de las fracciones: feofitina a (**11**), 13²-hidroxifeofitina A (**12**), 17³-etoxifeoforbida A (**13**) y 13²-hidroxi-17³-etoxifeoforbida A (**14**).

Como controles de validación y comparación para evaluar el potencial antipsoriásico, se emplearon los fármacos comerciales indometacina (**15**), metotrexato (**16**) y diclofenaco (**17**) para identificar su posible potencial anti-psoriasis. Esto permite evaluar la sensibilidad y especificidad de las plataformas al contrastar las predicciones generadas frente a perfiles farmacofóricos y descriptores moleculares de ligandos con afinidad y actividad biológica experimentalmente consolidadas en bases de datos.

Las estructuras químicas se construyeron empleando la plataforma *Molinspiration*, obteniendo las estructuras tanto en 2D como en 3D, las cuales se muestran en la Tabla 17, mientras que su secuencia SMILES (*Simplified Molecular-Input Line-Entry System*) se presenta en la Tabla 18.

Tabla 17. Estructuras 2D y 3D de las moléculas analizadas en el estudio *in silico*.

Comp.	Nombre	Estructura 2D	Estructura 3D
(1)	β -hidroxi isovaleril shikonino		
(2)	β -acetoxi isovaleril shikonino		
(3)	Angelil shikonino		
(4)	β,β -dimetil acrilshikonino		
(5)	β -hidroxi isovaleril Alkannino		
(6)	β -acetoxi isovaleril Alkannino		

(7)	1-metoxi acetil Alkannino	 molinspiration	 molinspiration
(8)	Cordiaquinona A		
(9)	Cordiaquinona C		
(10)	Cordiaquinona D		
(11)	Feofitina a		
(12)	13 ² -Hidroxifeofitina A		
(13)	17 ³ -Etoxifeoforobida A		

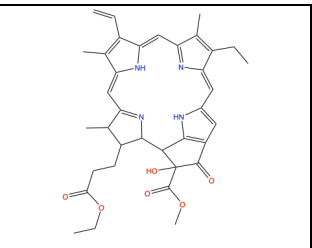
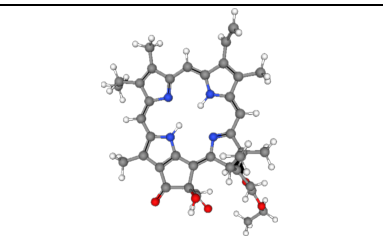
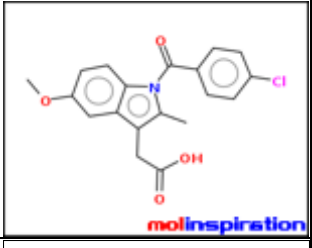
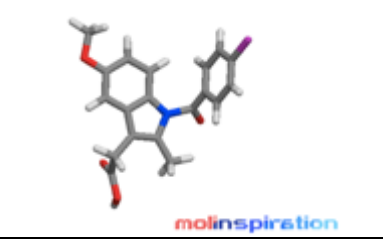
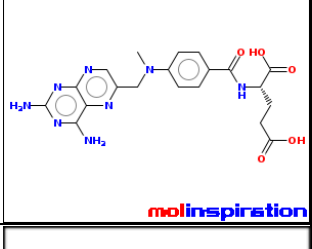
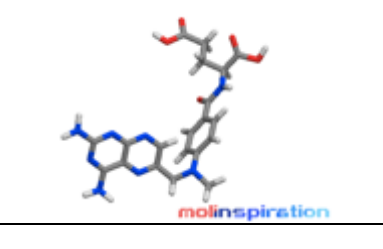
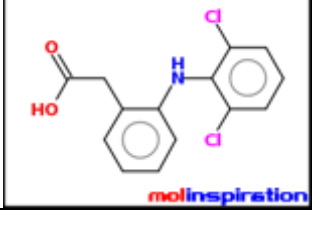
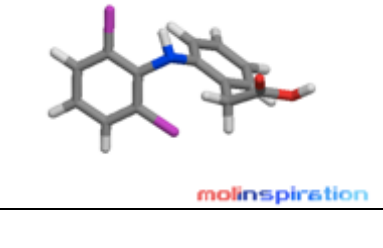
(14)	13 ² -hidroxi-17 ³ -etoxifeoforbida A		
(15)	Indometacina		
(16)	Metotrexato		
(17)	Diclofenaco		

Tabla 18. Secuencia SMILES de las moléculas analizadas en el estudio *in silico*.

Comp.	Nombre	SMILES
(1)	β-hidroxi isovaleril shikonino	<chem>CC(C)=CC[C@@H](OC(=O)CCC(C)(C)O)C1=CC(=O)c2c(O)ccc(O)c2C1=O</chem>
(2)	β-acetoxi isovaleril shikonino	<chem>CC(=O)OC(C)(C)CCC(=O)O[C@H](CC=C(C)C)C1=CC(=O)c2c(O)ccc(O)c2C1=O</chem>
(3)	Angelil shikonino	<chem>CC=C(C)CC(=O)O[C@H](CC=C(C)C)C1=CC(=O)c2c(O)ccc(O)c2C1=O</chem>
(4)	β,β-dimetil acrilshikonino	<chem>CC(C)=CC[C@@H](OC(=O)C=C(C)C)C1=CC(=O)c2c(O)ccc(O)c2C1=O</chem>

(5)	β-hidroxi isovaleril Alkannino	<chem>CC(C)=CC[C@H](OC(=O)CCC(C)(C)O)C1=CC(=O)c2c(O)ccc(O)c2C1=O</chem>
(6)	β-acetoxi isovaleril Alkannino	<chem>CC(=O)OC(C)(C)CCC(=O)O[C@@H](CC=C(C)C)C1=CC(=O)c2c(O)ccc(O)c2C1=O</chem>
(7)	1-metoxi acetil Alkannino	<chem>COCCC(=O)O[C@@H](CC=C(C)C)C1=CC(=O)c2c(O)ccc(O)c2C1=O</chem>
(8)	Cordiaquinona A	<chem>CC(C)=C(CCC1ccc2c(c1)C(=O)C=CC2=O)C(C)CCCO</chem>
(9)	Cordiaquinona C	<chem>C=C(C)C1CCC(CCC2=CC(=O)c3ccccc3C2=O)C(C)(C)C1OC(=O)C=C(C)C</chem>
(10)	Cordiaquinona D	<chem>C=c1ccc(=C)c2cc(CCC(=C(C)C)C(C)CCCOCC(=O)CCCCCCCCCCCCCCCCCCCC)ccc12</chem>
(11)	Feofitina a	<chem>C=Cc1c(C)c2cc3nc(c4c5[nH]c(cc6nc(cc1[nH]2)C(C)=C6C)C(C)c5C(=O)[C@@H]4C(=O)OC)[C@@H](CCC(=O)OC/C=C(\C)CCCC(C)CCCC(C)CCCC(C)C)C3C</chem>
(12)	13 ² -Hidroxifeofitina A	<chem>C=Cc1c(C)c2cc3nc(c4c5[nH]c(cc6nc(cc1[nH]2)C(C)=C6C)C(C)c5C(=O)[C@@H]4(O)C(=O)OC)[C@@H](CCC(=O)OC/C=C(\C)CCCC(C)CCCC(C)CCCC(C)C)C3C</chem>
(13)	17 ³ -Etoxifeoforbida A	<chem>C=Cc1c(C)c2cc3nc(c4c5[nH]c(cc6nc(cc1[nH]2)C(C)=C6C)C(C)c5C(=O)[C@@H]4C(=O)OC)[C@@H](CCC(=O)OC)C3C</chem>
(14)	13 ² -hidroxi-17 ³ -etoxifeoforbida A	<chem>C=Cc1c(C)c2cc3nc(c4c5[nH]c(cc6nc(cc1[nH]2)C(C)=C6C)C(C)c5C(=O)[C@@H]4(O)C(=O)OC)[C@@H](CCC(=O)OC)C3C</chem>
(15)	Indometacina	<chem>COc1ccc2c(c1)c(CC(=O)O)c(C)n2C(=O)c1ccc(Cl)cc1</chem>
(16)	Metotrexato	<chem>CN(Cc1cnc2nc(N)nc(N)c2n1)c1ccc(C(=O)N[C@@H](CCC(=O)O)C(=O)O)cc1</chem>
(17)	Diclofenaco	<chem>O=C(O)Cc1ccccc1Nc1c(Cl)cccc1Cl</chem>

El análisis *in silico* de la totalidad de las estructuras en estudio, abarcando los metabolitos 1 a 14 y los fármacos de referencia 15 a 17, permitió evaluar sus propiedades fisicoquímicas y prever sus perfiles de actividad farmacológica, cuyos resultados se presentan en la Tabla 19. Las propiedades fisicoquímicas fueron calculadas utilizando la plataforma *Molinspiration*.

Tabla 19. Propiedades fisicoquímicas de las moléculas analizadas en el estudio *in silico*.

Comp.	A)	B)	C)	D)	E)	F)	G)
(1)	C ₂₂ H ₂₆ O ₇	402.44	7	3	121.13	368.06	3.22
(2)	C ₂₄ H ₂₈ O ₈	444.48	8	2	127.2	404.3	3.79
(3)	C ₂₂ H ₂₄ O ₆	384.43	6	2	100.9	353.58	4.03
(4)	C ₂₁ H ₂₂ O ₆	370.40	6	2	100.9	336.63	3.64
(5)	C ₂₂ H ₂₆ O ₇	402.44	7	3	121.13	367.64	3.22
(6)	C ₂₄ H ₂₈ O ₈	444.48	8	2	127.2	405	3.79
(7)	C ₂₀ H ₂₂ O ₇	374.39	7	2	110.13	336.72	2.71
(8)	C ₂₁ H ₂₆ O ₃	326.44	3	1	54.37	324.33	4.3
(9)	C ₂₈ H ₃₄ O ₄	434.58	4	0	60.44	424.3	6.28
(10)	C ₄₉ H ₈₀ O ₂	701.18	2	0	26.30	772.57	14.27
(11)	C ₅₅ H ₇₄ N ₄ O ₅	871.22	7	2	127.03	862.1	13.96
(12)	C ₅₅ H ₇₄ N ₄ O ₆	887.22	8	3	147.26	873.46	13.07
(13)	C ₃₇ H ₄₀ N ₄ O ₅	620.75	7	2	127.03	572.95	7.6
(14)	C ₃₇ H ₄₀ N ₄ O ₆	636.75	8	3	147.26	579.86	6.7
(15)	C ₁₉ H ₁₆ ClNO ₄	357.79	3	1	68.53	304.82	3.93
(16)	C ₂₀ H ₂₂ N ₈ O ₅	454.45	10	5	210.54	390.53	0.27
(17)	C ₁₄ H ₁₁ Cl ₂ NO ₂	296.15	2	2	49.33	242.04	4.36

A) Fórmula molecular, **B)** Peso molecular (g/mol), **C)** Núm. de aceptores de hidrógeno (nOH), **D)** Núm. de donadores de hidrógeno (nOHNH), **E)** Área de superficie polar molecular (Å²), **F)** volumen molecular (Å³) y **G)** LogP.

Con respecto a los descriptores fisicoquímicos (Tabla 19), destaca que la cordiaquinona D **(10)** excede los límites de masa molecular (701.18 g/mol) y lipofiliidad (LogP = 14.27) de la regla de los cinco de Lipinski. Si bien esta transgresión predice una nula biodisponibilidad por la vía oral, este perfil resulta biofarmacéuticamente favorable para el diseño de agentes tópicos, ya que favorece la retención selectiva del ligando en la matriz lipídica de la epidermis.

Por otro lado, se utilizó la plataforma *PASS Online* para estimar las probabilidades de bioactividad de los compuestos, cuyos resultados se presentan en la Tabla 20. Para el análisis de los derivados de shikonina, alkannina, cordiaquinonas y feofitinas, se estableció un criterio de selección utilizando únicamente aquellas bioactividades predictivas que exhibieran un índice de probabilidad de actividad mayor a 0.5 ($P_a > 0.5$). Bajo este umbral se estima la

probabilidad química de manifestar la actividad biológica en modelos experimentales. Como segundo filtro de selección, el análisis se enfocó de manera dirigida y exclusiva en los descriptores vinculados con la fisiopatología de la psoriasis y las cascadas de inflamación crónica cutánea, tales como la inhibición de la citocina proinflamatoria factor de necrosis tumoral Alfa (TNF- α), la inducción de apoptosis, los índices de actividad anti-inflamatoria general y la actividad antipsoriática específica (antipsoriasis), descartando aquellos valores predictivos ajenos al espectro terapéutico de interés para este estudio.

Tabla 20. Propiedades farmacológicas y bioactividad de las moléculas analizadas en el estudio *in silico*.

Comp.	I	II	III	IV	V
(1)	0.95	0.81	0.77	0.68	0.69
(2)	0.96	0.83	0.78	0.67	0.62
(3)	0.96	0.81	0.81	0.63	0.44
(4)	0.96	0.83	0.78	0.68	0.64
(5)	0.95	0.81	0.77	0.68	0.69
(6)	0.96	0.83	0.78	0.67	0.62
(7)	0.92	0.71	0.70	0.62	0.44
(8)	0.32	NPV	0.23	NPV	0.32
(9)	0.37	NPV	0.74	0.47	0.54
(10)	NPV	NPV	0.24	0.37	0.54
(11)	NPV	0.29	0.72	NPV	0.39
(12)	NPV	0.38	0.75	0.26	0.39
(13)	NPV	0.35	0.71	NPV	0.35
(14)	NPV	0.26	0.75	NPV	0.35
(15)	0.20	NPV	0.25	0.71	NPV
(16)	NPV	NPV	0.46	NPV	0.23
(17)	0.31	NPV	0.39	0.79	0.21

I. Inhibidor de la expresión TNF- α , II. Agonista de la apoptosis, III. Antineoplásico, IV. Antiinflamatorio, V. Antipsoriásico NPV = no presentan valores.

El análisis mostró que los derivados de shikonina y alkannina **(1-7)** obtuvieron consistentemente valores de bioactividad superiores a 0.9 como inhibidores de la expresión de TNF- α y con actividad Antiinflamatoria (superiores a 0.6). Estas proyecciones computacionales complementan la notable actividad anti-psoriasis observada experimentalmente en el modelo *in vivo* (Sección 7.6) sugiriendo que

tanto el grupo de las naftoquinonas como el de los macrociclos tetrapirrólicos **(11-14)** poseen características estructurales idóneas para contribuir, de manera individual o mediante efectos sinérgicos, a la modulación de los procesos inflamatorios y proliferativos de la patología. Asimismo, la inclusión de los fármacos de referencia **(15-17)** funcionó como un control de validación interna para evaluar la sensibilidad del espacio predictivo algorítmico, demostrando una correspondencia robusta entre sus perfiles farmacodinámicos consolidados experimentalmente y las proyecciones teóricas del modelo.

Por su parte, los macrociclos tetrapirrólicos de feofitinas y feoforbidas **(11-14)** exhibieron perfiles predictivos sobresalientes en la inducción de apoptosis y especialmente como agentes antineoplásicos. Estos resultados teóricos se alinean con la literatura científica, donde se reporta que los derivados de la clorofila, específicamente la feofitina a **(11)**, actúan como fotosensibilizadores altamente eficaces en modelos celulares de la piel, induciendo citotoxicidad, autofagia y muerte celular programada (apoptosis) (Yoon *et al.*, 2014; Saide *et al.*, 2020). En el contexto de la psoriasis, una patología caracterizada por la hiperproliferación desmedida y la resistencia a la muerte celular en los queratinocitos, la estimulación de esta vía de apoptosis representa un blanco terapéutico prioritario; de este modo, la inducción de la muerte celular ordenada promueve la eliminación controlada del exceso celular y la consecuente reducción de la hiperplasia epidérmica, minimizando el grosor de las placas cutáneas sin desencadenar cascadas proinflamatorias secundarias.

Para las cordiaquinonas **(8)-(10)**, el análisis reveló un perfil distinto, donde la cordiaquinona C **(9)** destacó con una alta probabilidad como antineoplásico (superior a 0.7), superando incluso a los fármacos de referencia, lo cual es consistente con la citotoxicidad reportada en la literatura para esta familia de compuestos. Cabe precisar que la aclaración NPV (No Presenta Valor) en las columnas de la Tabla 30 indica que el algoritmo de *PASS Online* procesó las

estructuras, pero no estimó una probabilidad de actividad relevante para esa categoría específica en la estructura evaluada.

Asimismo, se evaluaron los posibles riesgos de toxicidad utilizando la plataforma *PASS Online*, mientras que el potencial de sensibilización de la piel se analizó mediante la plataforma *NERDD* (Tabla 21)

El análisis del potencial de sensibilización cutánea reveló un comportamiento altamente favorable para la mayoría de los metabolitos secundarios evaluados, clasificándolos como "No sensibilizadores", lo cual constituye un requisito indispensable para el desarrollo de principios activos de uso tópico destinados al tratamiento de la psoriasis.

Respecto a las predicciones de toxicidad sistémica y efectos adversos estimadas por *PASS Online* (Columnas **II** a **VII**), los derivados de shikonina y alkannina (**1-7**) presentaron valores de probabilidad (P_a) relativamente elevados para efectos como diarrea, somnolencia, embriotoxicidad y hepatotoxicidad. En un escenario de administración sistémica (vía oral o parenteral), estos índices representarían riesgos significativos de toxicidad. No obstante, en el diseño de agentes terapéuticos dirigidos contra la psoriasis, este riesgo sistémico se encuentra mitigado al formularse para su entrega a través de vía tópica. Por su parte, los macrociclos tetrapirrólicos (**11-14**) y las cordiaquinonas A (**8**) y C (**9**) exhibieron perfiles de seguridad aceptables, con una prevalencia de rubros sin toxicidad estimada (NPV) y valores moderados o bajos en categorías clave como hematotoxicidad y toxicidad. Cabe destacar que el diclofenaco (**17**), un antiinflamatorio comercial ampliamente utilizado, reportó probabilidades elevadas de hepatotoxicidad ($P_a = 0.841$), somnolencia ($P_a = 0.755$) y toxicidad gastrointestinal ($P_a = 0.651$), lo cual coincide plenamente con sus efectos adversos consolidados en la clínica y valida internamente la sensibilidad predictiva del modelo algorítmico utilizado.

Tabla 21. Evaluación de riesgos de toxicidad y potencial de sensibilización de la piel de las moléculas analizadas en el estudio *in silico*.

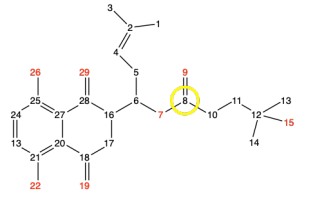
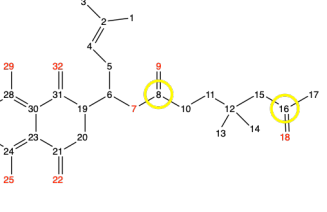
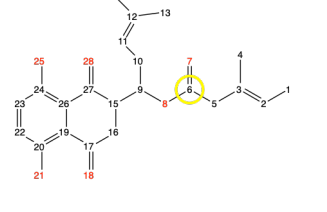
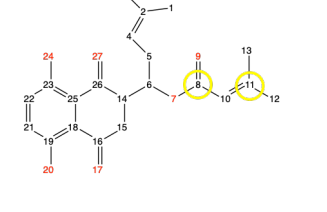
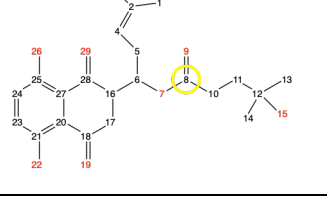
Comp.	I	II	III	IV	V	VI	VII
(1)	No sensibilizador	0,827	0,878	0,645	0,825	0,767	0,773
(2)	No sensibilizador	0,803	0,825	0,627	0,743	0,637	0,624
(3)	NPV	0,606	0,558	NPV	0,747	NPV	NPV
(4)	NPV	0,824	0,737	0,609	0,771	0,677	0,667
(5)	No sensibilizador	0,827	0,878	0,645	0,825	0,767	0,773
(6)	No sensibilizador	0,803	0,825	0,627	0,743	0,637	NPV
(7)	No sensibilizador	0,719	0,728	0,694	NPV	NPV	NPV
(8)	No sensibilizador	0,386	NPV	0,264	0,440	0,417	0,323
(9)	No sensibilizador	0,479	NPV	0,444	0,485	NPV	0,429
(10)	Sensibilizador	0,383	NPV	0,491	0,484	0,406	NPV
(11)	No sensibilizador	NPV	NPV	NPV	NPV	0,423	0,477
(12)	No sensibilizador	NPV	NPV	NPV	NPV	0,505	0,533
(13)	No sensibilizador	NPV	NPV	NPV	NPV	0,263	0,374
(14)	No sensibilizador	NPV	NPV	NPV	NPV	0,333	0,417
(15)	No sensibilizador	0,329	NPV	NPV	NPV	NPV	0,265
(16)	No sensibilizador	0,553	NPV	NPV	NPV	NPV	0,318
(17)	No sensibilizador	0,646	0,755	0,544	0,841	0,717	0,651

I. Potencial de sensibilización de la piel II. Diarrea, III. Somnolencia, IV. Embriotóxico, V. Hepatotóxico, VI. Hematotóxico, VII. Tóxico, gastrointestinal, NPV=no presentan valores.

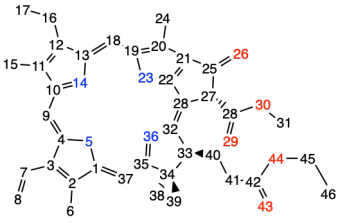
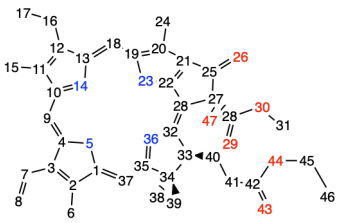
Finalmente, se utilizó el módulo *FAME 3* de la plataforma *NERDD* para predecir el sitio de metabolismo más probable (*S_oM*, por *Site of Metabolism*). Este análisis computacional se utilizó para determinar el destino metabólico inicial de un compuesto y prever la propensión atómica a sufrir biotransformaciones de fase I. La Tabla 22 presenta los datos obtenidos de la plataforma *NERDD* para predecir el *S_oM*, en esta tabla se presentan los 7 derivados de shikonina y alkannina, los 3 derivados de cordiaquinonas, así como las 4 feofitinas analizadas en el estudio *in silico*, en los cuales a cada átomo se le asigna una identificación única dentro de la molécula. La tabla se ordena de acuerdo con la probabilidad de *S_oM* asignada por el modelo (columna “*Probability*”), por último, la columna “*FAMEscore*” representa una métrica del dominio de aplicabilidad que evalúa que tan similar es el entorno en

el conjunto del entrenamiento del modelo, por lo general, un valor superior a 0.6 indica que la predicción debe estar bien respaldada por el modelo.

Tabla 22. Fame y sitio de metabolismo (S_oM)

Comp.	Molécula	S _o M		
(1)		Atom	Probability	FAMEscore
		C.8	0.44	0.549
		O.15	0.271	0.533
		C.3	0.248	0.5
		C.1	0.248	0.5
(2)		Atom	Probability	FAMEscore
		C.16	0.792	0.452
		C.8	0.456	0.508
		C.3	0.287	0.5
		C.1	0.287	0.5
(3)		Atom	Probability	FAMEscore
		C.6	0.532	0.516
		C.14	0.248	0.477
		C.13	0.248	0.477
		C.4	0.168	0.482
(4)		Atom	Probability	FAMEscore
		C.8	0.488	0.498
		C.11	0.44	0.509
		C.3	0.284	0.464
		C.1	0.284	0.464
(5)		Atom	Probability	FAMEscore
		C.8	0.44	0.549
		O.15	0.271	0.533
		C.3	0.248	0.5
		C.1	0.248	0.5
(6)		C.12	0.166	0.546
		Atom	Probability	FAMEscore
(6)		C.16	0.792	0.452

		C.8	0.456	0.508
		C.3	0.287	0.5
		C.1	0.287	0.5
		C.20	0.152	0.517
(7)		Atom	Probability	FAMEscore
		C.5	0.392	0.495
		C.1	0.29	0.481
		C.13	0.248	0.484
		C.12	0.248	0.484
		C.20	0.16	0.502
(8)		Atom	Probability	FAMEscore
		O.1	0.48	0.92
		O.24	0.44	0.86
		O.6	0.37	0.86
		C.3	0.37	0.92
		C.23	0.33	0.75
(9)		Atom	Probability	FAMEscore
		C.26	0.45	0.77
		O.6	0.27	0.89
		C.23	0.25	0.71
		C.25	0.24	0.60
		C.29	0.23	0.84
(10)		Atom	Probability	FAMEscore
		C.25	0.68	0.82
		O.6	0.34	0.78
		O.1	0.29	0.76
		C.3	0.25	0.78
		C.31	0.22	0.97
(11)		Atom	Probability	FAMEscore
		C.15	0.13	1.00
		C.11	0.13	1.00
		C.8	0.16	0.89
		C.64	0.07	0.88
		C.7	0.04	0.87
(12)		Atom	Probability	FAMEscore
		C.6	0.13	1.00
		C.2	0.13	1.00
		C.8	0.16	0.89
		C.31	0.07	0.88
		C.7	0.04	0.87

(13)		Atom	Probability	FAMEscore
		C.15	0.04	0.96
		C.11	0.10	0.81
		C.16	0.13	0.76
		C.17	0.13	0.76
		C.22	0.20	0.75
(14)		Atom	Probability	FAMEscore
		C.6	0.04	0.96
		C.2	0.10	0.81
		C.38	0.13	0.76
		C.39	0.13	0.76
		C.22	0.30	0.75

Para la interpretación se evaluó la probabilidad de iniciar una reacción catalizada por enzimas metabólicas. El análisis sugiere que el sitio de metabolismo más probable se localiza en el carbono carbonílico y los carbonos vecinales de los sustituyentes éster para el caso de los derivados de shikonina y alkannina, así como en las regiones metoxiladas y carbonos olefínicos de las cordiaquinonas. Este resultado es de gran utilidad, ya que orienta el diseño racional de futuros análogos de shikonina, alkannina y cordiaquinona con el objetivo de modificar la región metabólicamente inestable y, por lo tanto, aumentar la estabilidad y la vida media de los candidatos farmacofóricos.

El estudio teórico *in silico* realizado sobre los grupos de metabolitos secundarios más representativos del género *Cordia* (derivados de shikonina y alkannina, cordiaquinonas y feofitina a) permitió evaluar su afinidad predictiva frente a diversos blancos terapéuticos, sugiriendo nuevos enfoques de estudio. Por un lado, los valores predictivos obtenidos para los derivados de shikonina y alkannina sugieren que estas estructuras son candidatas prometedoras para el desarrollo de agentes terapéuticos debido a su perfil farmacocinético y farmacodinámico, orientado principalmente a aplicaciones dermatológicas, antiinflamatorias u oncológicas (Song, Y., *et al.*, 2023; Sun, Q., *et al.*, 2022; Pandey, P., *et al.*, 2025). Por su parte, los derivados de cordiaquinonas muestran un perfil bioactivo prometedor como agentes antimicrobianos, antiinflamatorios y antineoplásicos (Thite, V., *et al.*, 2025;

Dongmo Zeukang, R., *et al.*, 2023). Finalmente, la feofitina a y sus derivados sobresalen por su potencial predictivo en esquemas de fotoprotección dermatológica, así como en el abordaje de patologías inflamatorias y neoplásicas (Lin, C.-Y., *et al.*, 2014; Shailaja, V. L., *et al.*, 2019; Poveda Abril, S. P., *et al.*, 2025).

8. CONCLUSIONES

A partir de 868 g de material vegetal fresco colectado de hojas de *Cordia dentata* Poir se obtuvieron 328 g de material seco, mismos que al ser extraídos por maceración con metanol resultaron en 48 g de extracto metanólico íntegro, lo cual representa un rendimiento del 14.63% con respecto del material vegetal seco.

El extracto metanólico íntegro de las hojas de *Cordia dentata* Poir fue fraccionado mediante procesos cromatográficos permitiendo la obtención de 14 fracciones, de las cuales se seleccionó la fracción **CDDC'-FIV** por su antecedente de actividad antiinflamatoria. A partir de esta fracción, mediante CCFP, se aislaron dos muestras denominadas **CDDC'-FIV-A** y **CDDC'-FIV-B**. El análisis espectroscópico por RMN (^1H , ^{13}C , HSQC y HMBC), IR y el uso de herramientas de simulaciones teóricas de espectros, permitió identificar que ambas muestras **CDDC'-FIV-A** y **CDDC'-FIV-B** contienen mayoritariamente feofitina a, además de diferentes derivados de degradación por fotosensibilidad. Esto se demostró por la aparición de señales adicionales de intensidad variable en los espectros de RMN ^1H y de ^{13}C .

En la evaluación *in vivo* se determinó que la fracción **CDDC'-FIV** y las muestras **CDDC'-FIV-A** y **CDDC'-FIV-B** presentaron una actividad anti-psoriásica altamente significativa al obtener una significancia calculada de $p < 0.0001$ frente al umbral preestablecido de $\alpha = 0.05$, se rechazó de forma contundente la hipótesis nula, demostrando matemáticamente su eficacia en la reducción del edema y la hiperplasia a las concentraciones ensayadas. La muestra **CDDC'-FIV-A** fue identificada como la muestra más activa del extracto, ya que mostró la mayor potencia anti-psoriasis, con un porcentaje de inhibición superior al 74%. Esta muestra superó la respuesta del fármaco de referencia (metotrexato) en las concentraciones ensayadas, el cual resultó ser estadísticamente no significativo bajo el régimen de aplicación tópica evaluado. La evaluación toxicológica preliminar mediante el bioensayo frente a nauplios de *Artemia salina* demostró que el extracto

metanólico íntegro, las fracciones cromatográficas y las muestras CDDC'-FIV-A y CDDC'-FIV-B poseen una baja toxicidad general, ya que ninguna de las concentraciones ensayadas alcanzó el 50% de mortalidad tras 24 horas de exposición. Estos resultados confirman un perfil favorable que respalda la seguridad de su aplicación tópica en los modelos evaluados.

Los estudios computacionales *in silico* a través de las plataformas *Molinspiration*, *PASS Online* y *NERDD* corroboraron el potencial farmacológico de los derivados de shikoninas, alkanninas, cordiaquinonas y de feofitinas, en diferentes perspectivas los cuales cumplen con los criterios de biodisponibilidad tópica y presentaron alta bioactividad predicha como inhibidores del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y como agentes antiproliferativos. Este perfil quimioinformático sustenta la acción terapéutica observada *in vivo* y justifica la viabilidad de los componentes presentes en **CDDC'-FIV-A** y **CDDC'-FIV-B** reconociendo que el compuesto mayoritario en ambas muestras corresponde a la feofitina a y abre el interés para futuras investigaciones orientadas al desarrollo de terapias anti-psoriásicas.

El estudio fitoquímico y biodirigido realizado permitió aislar componentes del extracto metanólico íntegro de *Cordia dentata* Poir y demostrar su actividad anti-psoriasis mediante un modelo *in vivo*, cumpliendo así el objetivo general planteado. En conjunto el extracto metanólico íntegro, la fracción y las muestras evaluadas presentaron inhibiciones significativas de edema y daño tisular auricular y la muestra **CDDC'-FIV-A** destacó como la muestra con la mayor potencia anti-psoriásica. Estos resultados confirman la hipótesis inicial de que *Cordia dentata* Poir posee metabolitos con actividad anti-psoriasis relevante y justifican su potencial como fuente para el desarrollo de nuevos agentes tópicos con aplicaciones terapéuticas.

9. PERSPECTIVAS

- Dada la presencia de uno o varios compuestos adicionales a feofitina a en la composición de las muestras **CDDC'-FIV-A** y **CDDC'-FIV-B**, y considerando la fotosensibilidad intrínseca del macrociclo de la feofitina a, se propone optimizar las condiciones de conservación e implementar protocolos de aislamiento en ausencia de luz para minimizar los procesos de foto-oxidación. Asimismo, se contempla profundizar en la caracterización fitoquímica mediante espectrometría de masas de alta resolución para determinar con precisión las masas exactas y los patrones de fragmentación, considerando optimizar el tiempo de análisis para disminuir su degradación.
- Se propone la síntesis o semisíntesis de análogos estructurales simples basados en los esqueletos tipo shikonina, alkinina, cordiaquinona y feofitina a con el propósito de confirmar la identidad estructural de los compuestos aislados y profundizar en el estudio de la relación estructura-actividad sobre psoriasis, a fin de identificar los descriptores moleculares asociados con su potencial terapéutico.

10. ANEXOS

ANEXO A

En este apartado se presentan los datos experimentales obtenidos de los espectros analizados.

Tabla A. 1. Datos experimentales de IR de **CDDC'-FIV-A**

CDDC'-FIV-A (cm⁻¹)	
3350	1260
2952	1220
2922	1161
2852	1089
1736	1035
1697	983
1605	896
1540	799
1522	729
1499	669
1456	611
1377	571
1348	538
1297	533

Tabla A. 2. Parámetros **experimentales** espectroscópicos de Resonancia Magnética Nuclear de Protón (RMN-¹H) de **CDDC'-FIV-A** en CDCl₃.

δH	H	Integral	Mult.	J
9.89	1	1	<i>s</i>	
9.64	1	1.34	<i>s</i>	
9.57	3	2.7	<i>d</i>	15.41
9.44	2	1.96	<i>s</i>	
8.62	2	1.98	<i>s</i>	
7.94	6	5.58	<i>ddd</i>	4.88, 11.64, 17.87
7.64	1	0.96	<i>dd</i>	3.35, 5.67
7.45	1	1.02	<i>dd</i>	3.31, 5.71
6.29	3	2.68	<i>dd</i>	1.29, 17.81
6.24	6	5.95	<i>m</i>	
6.15	6	5.79	<i>m</i>	
5.28	3	3.32	<i>m</i>	
5.10	5	4.57	<i>m</i>	
4.70	2	1.6	<i>d</i>	9.05
4.44	5	4.62	<i>m</i>	
4.40	4	4.16	<i>t</i>	6.01
4.24	2	2.28	<i>t</i>	6.74
3.88	11	11.11	<i>d</i>	6.84
3.82	9	8.53	<i>s</i>	
3.76	2	2.18	<i>s</i>	
3.65	9	9.05	<i>s</i>	
3.53	8	8.23	<i>s</i>	
3.39	8	7.99	<i>s</i>	

3.35	7	7.31	<i>s</i>	
3.25	5	5.41	<i>s</i>	
3.20	8	7.99	<i>s</i>	
2.43	7	6.7	<i>dt</i>	7.18, 13.43
1.82	8	8.19	<i>t</i>	7
1.77	6	6.48	<i>d</i>	7.48
1.63	20	19.65	<i>td</i>	2.33, 7.65
1.57	5	4.83	<i>m</i>	
1.51	17	16.87	<i>dd</i>	1.30, 3.28
1.18	224	223.71	<i>s</i>	
0.80	19	19.35	<i>m</i>	
0.78	51	50.94	<i>d</i>	6.73
0.73	24	23.93	<i>dd</i>	6.53, 8.25

Tabla A. 3. Parámetros **experimentales** del desplazamiento Químico de Carbono (RMN ^{13}C) de **CDDC'-FIV-A** en CDCl_3 .

δC (ppm)		
211.77	60.39	23.98
171.92	52.36	23.75
143.94	52.18	23.40
141.86	51.90	21.68
141.57	50.39	21.59
137.06	49.53	18.69
135.90	49.25	18.63
129.90	38.79	16.22
127.97	38.33	15.27
122.33	36.23	13.10
116.89	35.62	12.71
116.72	31.74	11.67
103.51	29.02	11.28
96.54	28.68	11.13
64.55	28.35	10.24
63.74	26.94	
60.50	26.07	

Tabla A. 4. Correlaciones Directas ^1H - ^{13}C de **CDDC'-FIV-A** obtenidas del espectro **experimental** HSQC.

δH	δC	δH	δC
9.89	103.52	3.76	18.69
9.58	103.51	3.65	18.63
9.44	96.54	3.53	51.9
7.94	127.98	3.39	11.14
7.64	127.97	3.35	11.14
7.45	129.9	3.25	10.24
6.3	122.31	3.2	10.24

6.24	63.74	2.43	30.92
6.15	122.34	1.82	38.78
5.28	127.97	1.77	21.69
5.1	116.89	1.63	16.23
4.7	52.36	1.57	21.69
4.44	49.25	1.51	15.27
4.4	60.5	1.18	28.68
4.24	64.55	0.81	13.09
3.88	52.18	0.78	21.67
3.82	51.9	0.73	18.68

Tabla A. 5. Correlaciones a dos y tres enlaces ^1H - ^{13}C de **CDDC'-FIV-A** obtenidas del espectro **experimental** HMBC.

δH (ppm)	$\delta\text{C}(\text{ppm})$	δH (ppm)	$\delta\text{C}(\text{ppm})$	δH (ppm)	$\delta\text{C}(\text{ppm})$	δH (ppm)	$\delta\text{C}(\text{ppm})$
7.94	135.9	3.88	143.92	3.25	11.28	1.57	49.57
	129.9		141.52		135.87		52.31
7.64	129.9		96.55		143.96		171.95
6.29	127.97		129.9		127.98	1.51	13.1
	137.07		122.34		141.57		63.76
6.24	103.51	3.82	103.51	3.2	129.9		16.22
	171.92		171.92		127.98		38.27
	137.07	3.76	15.26		16.22		141.55
	135.9		11.27	143.96	116.73		
	127.96		135.9	129.9	28.59		
6.15	135.24		143.93	1.18	137.06	13.08	
5.28	26.08	171.92	171.92		36.25		
		18.69			21.7		
5.1	38.79	3.65	15.27		2.43	31.73	0.8
	15.26		143.94	26.95			
	18.63		137.06	38.35			
4.7	31.74			129.24	1.82	141.58	0.78
		137.08		116.74		31.73	
4.44		3.53	171.91	35.55		21.58	
			171.92	15.25		38.35	
			21.69	23.74	26.95		
			141.57	171.93	21.64		
4.4		3.39	141.55	1.77	50.39	0.73	31.73
			116.72		15.26		16.21
			171.92		10.24		18.68
			4.24	3.35	129.91		63.76
21.59	141.58	15.24					
29.03	135.91	143.91					

Tabla A. 6. Datos experimentales de IR de **CDDC'-FIV-B**

CDDC'-FIV-B (cm⁻¹)	
3374	1159
2953	1100
2922	1049
2852	984
1740	958
1710	904
1620	851
1556	833
1497	796
1456	746
1377	732
1347	672
1260	608
1220	579

Tabla A. 7. Parámetros **experimentales** espectroscópicos de Resonancia Magnética Nuclear de Protón (RMN-¹H) de **CDDC'-FIV-B** en CDCl₃

δH (ppm)	H	Integral	Mult.	J
9.56	1	1.03	s	
9.41	1	0.93	s	
8.59	1	0.96	s	
7.94	1	1.01	dd	11.56, 17.82
6.23	1	1.00	dd	1.39, 17.76
6.12	1	0.99	dd	1.37, 11.56
5.46	1	0.80	s	
5.14	1	0.73	td	1.42, 7.20
4.49	2	1.69	p	6.72
4.43	1	1.04	q	7.58
4.10	1	1.11	m	
3.66	3	2.63	s	
3.63	1	1.16	d	7.63
3.54	3	2.86	s	
3.35	3	2.96	s	
3.18	3	3.03	s	
2.85	1	0.68	ddd	2.70, 5.40, 10.42
2.48	1	0.77	m	
2.20	2	2.09	dt	3.20, 5.29, 15.19
1.84	2	1.69	h	7.50
1.63	4	3.93	t	7.69
1.52	2	1.76	s	
1.42	1	1.25	dq	6.56, 6.48
1.18	15	14.95	s	
0.80	9	9.21	m	
0.77	12	11.76	d	6.62
0.73	6	5.97	dd	6.57, 8.08

Tabla A. 8. Parámetros **experimentales** del desplazamiento de Carbono (RMN ^{13}C) de **CDDC'-FIV-B** en CDCl_3 .

δC (ppm)		
190.96	60.55	26.19
172.57	52.40	26.07
171.72	50.86	25.72
171.52	49.35	24.00
161.73	38.81	23.86
148.95	38.33	23.75
144.16	36.37	23.45
141.75	36.30	23.40
141.09	36.24	21.68
136.82	36.08	21.65
135.39	35.63	21.59
135.26	33.39	18.70
130.86	32.68	18.63
128.70	31.74	18.49
128.03	31.61	18.10
126.05	30.91	16.39
121.97	30.57	15.31
116.86	30.13	13.4
106.82	29.02	13.1
103.24	28.68	12.72
96.95	28.34	11.32
92.86	28.11	11.11
87.96	26.94	10.26
75.80	26.41	

Tabla A. 9. Correlaciones Directas ^1H - ^{13}C de **CDDC'-FIV-B** obtenidas del espectro **experimental** HSQC.

δH (ppm)	δC (ppm)	δH (ppm)	δC (ppm)	δH (ppm)	δC (ppm)
9.56	103.13	4.1	50.85	1.52	21.66
9.41	96.81	3.66	11.33	1.42	28.68
8.58	92.77	3.63	18.7	1.19	36.37
7.94	128.03	3.54	52.41	1.19	28.69
6.23	121.97	3.35	11.11	0.81	13.09
6.12	121.97	3.18	10.26	0.77	21.67
5.14	116.86	2.21	30.57	0.73	18.64
4.49	60.54	1.84	38.82		
4.43	49.33	1.63	16.39		

Tabla A. 10. Correlaciones a dos y tres enlaces $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ de **CDDC'-FIV-B** obtenidas del espectro **experimental** HMBC.

δH (ppm)	δC (ppm)	δH (ppm)	δC (ppm)	δH (ppm)	δC (ppm)
9.56	96.94	4.1	172.57	1.84	141.14
	128.07		21.64		116.85
	136.83		30.57		15.32
	144.16	3.66	128.02		23.39
9.41	141.73		126.05		36.13
	135.4		136.81	1.63	144.15
	103.26	3.54	171.73		18.69
8.59	141.09		11.31	1.52	172.58
	130.88	3.35	130.86		141.72
	49.35		97.11		116.87
	106.54		130.86		49.35
7.94	135.4		141.1		38.83
	121.97	3.18	135.28	1.42	14.73
	130.85		16.7		22.13
6.23	135.27		135.37		169.61
	128.02		144.18	1.18	35.64
6.12	128.02		153.74		28.65
	135.25		102.68		21.69
5.14	16.38	2.48	30.4	0.82	30.86
	60.56		50.84	0.77	30.93
	38.8		172.58		21.69
4.49	141.74	2.2	172.5		38.32
	172.57		23.48		26.93
	116.86		26.91	0.73	35.69
	115.55		50.84		31.76
4.43	171.72				
	161.74				
	30.13				
	21.66				

ANEXO B

En esta sección se presentan las figuras de superposición espectral utilizadas como soporte analítico para el estudio de los esqueletos macrocíclicos de las fracciones obtenidas. Las simulaciones teóricas permiten discriminar las señales pertenecientes al esqueleto de la feofitina a de aquellas bandas y picos que corresponden a los homólogos minoritarios o componentes co-eluidos de la matriz.

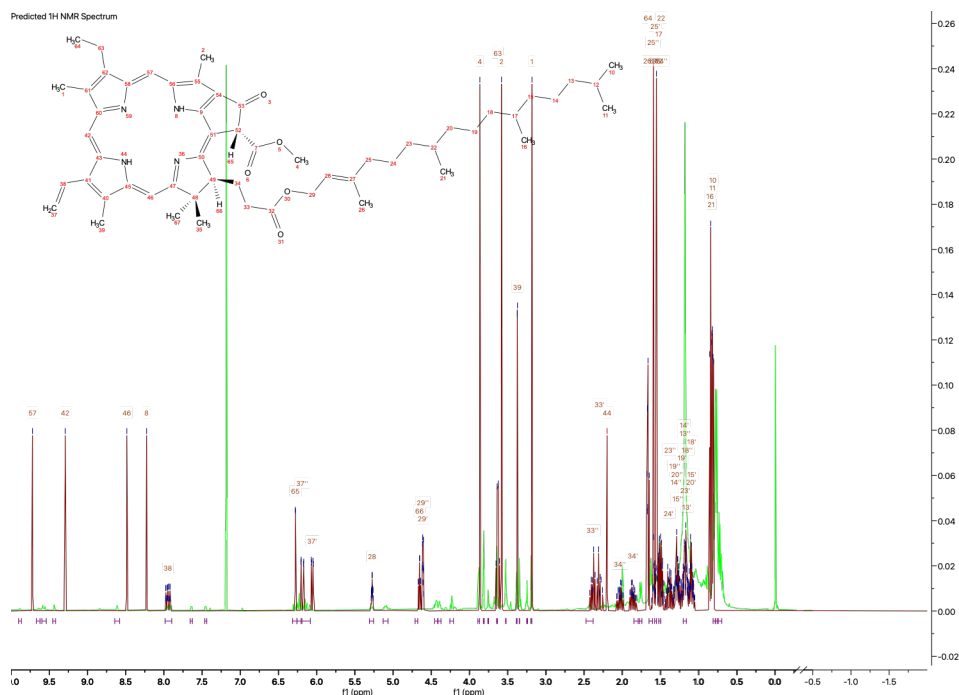


Figura A. 1. Superposición del espectro de RMN ^1H **simulado** en *MestReNova* de Feofitina A (**Rojo**) y el espectro **experimental** de CDDC'-FIV-A (**Verde**)

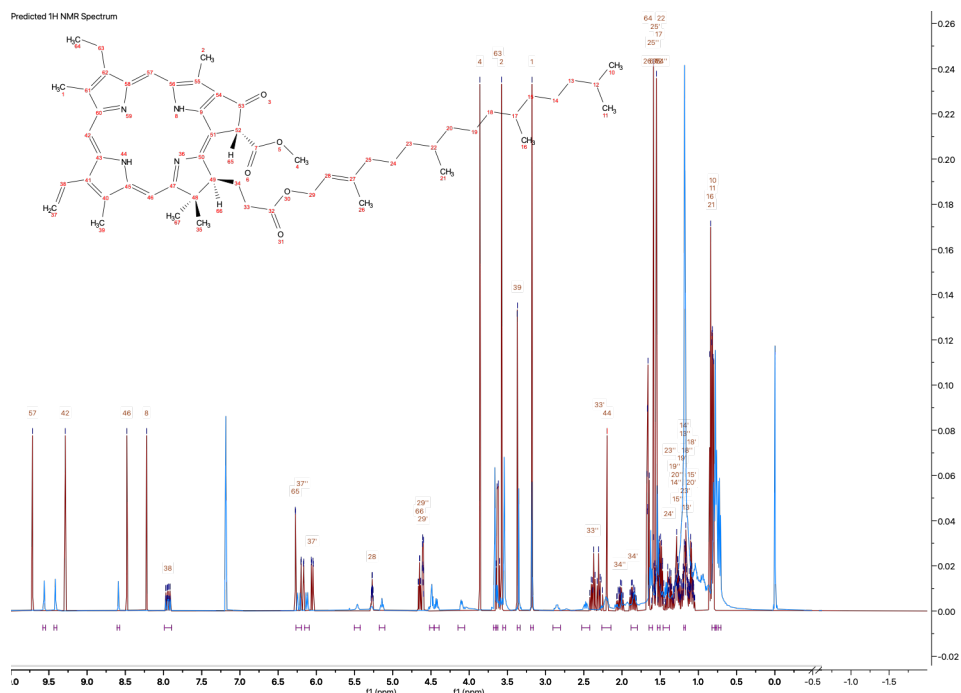


Figura A. 2. Superposición del espectro RMN ^1H simulado en *MestReNova* de Feofitina A (Rojo) y el espectro experimental de CDDC'-FIV-B (Azul)

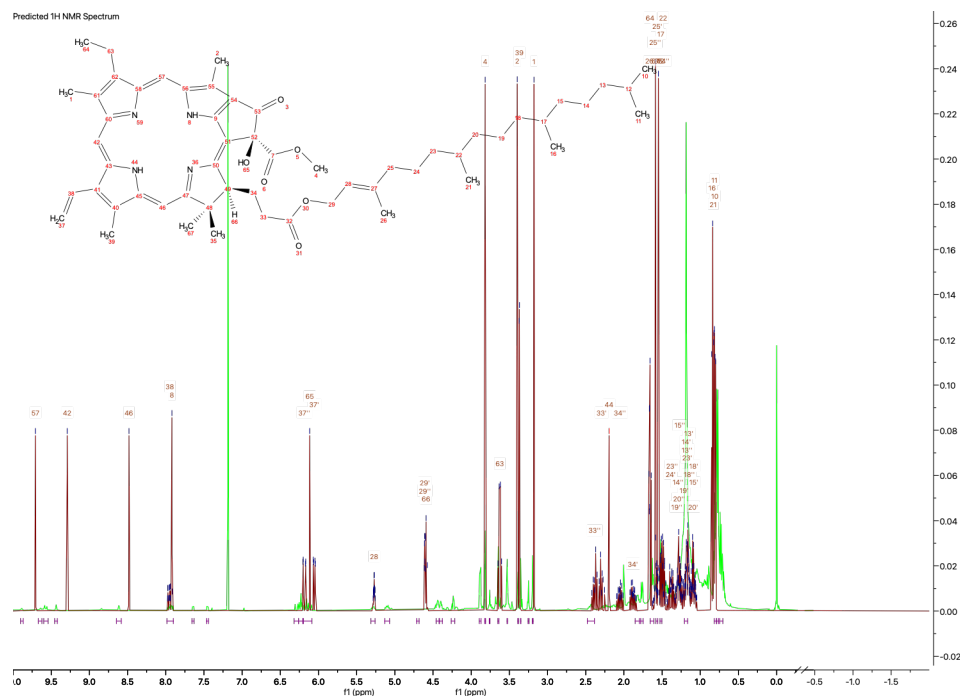


Figura A. 3. Superposición del espectro de RMN ^1H simulado en *MestReNova* de 132-Hidroxifeofitina A (Rojo) y el espectro experimental de CDDC'-FIV-A (Verde)

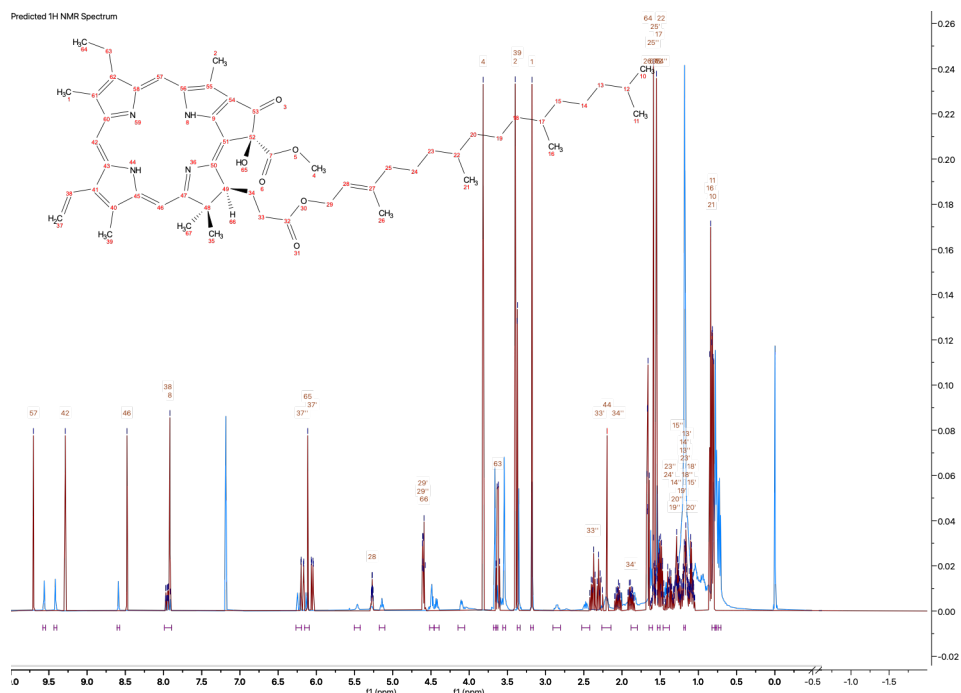


Figura A. 4. Superposición del espectro RMN ^1H simulado en *MestReNova* de **132-Hidroxifeofitina A (Rojo)** y el espectro experimental de **CDDC'-FIV-B (Azul)**

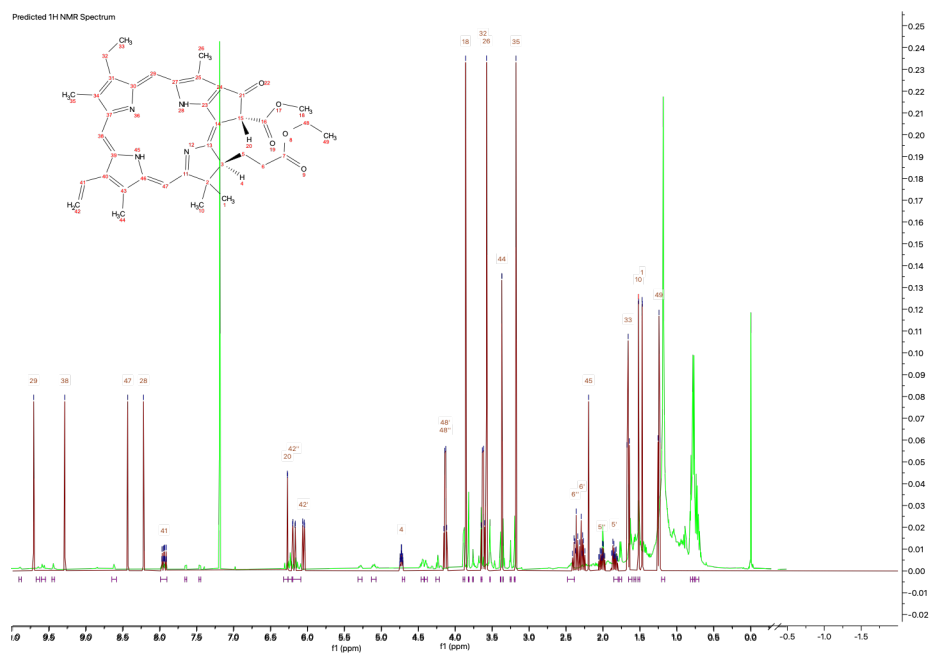


Figura A. 5. Superposición del espectro de RMN ^1H simulado en *MestReNova* de **173-Etoxifeoforobida A (Rojo)** y el espectro experimental de **CDDC'-FIV-A (Verde)**

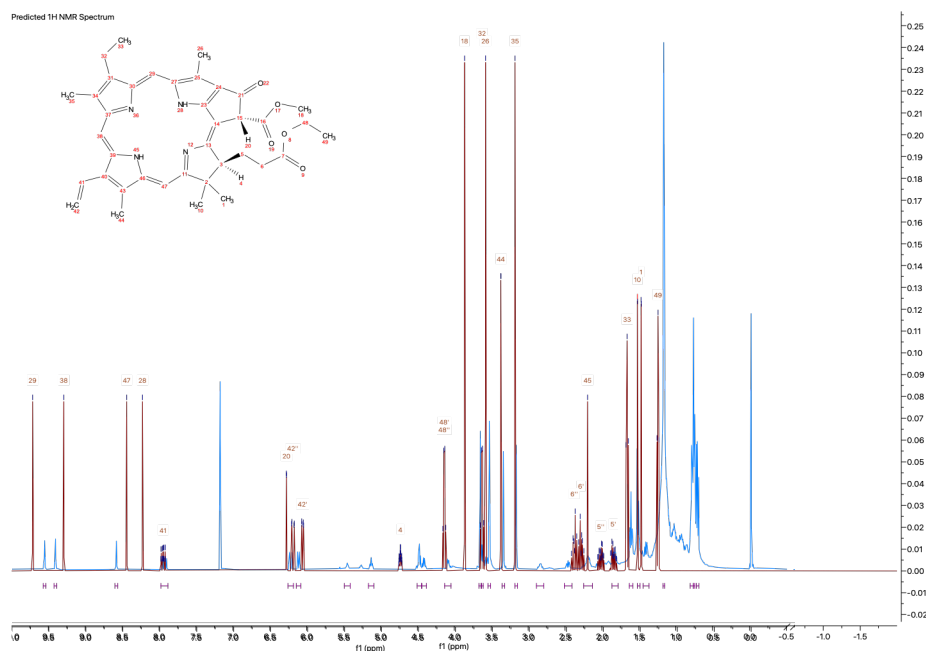


Figura A. 6. Superposición del espectro RMN ^1H **simulado** en *MestReNova* de 17³-Etoxifeoforbida A (**Rojo**) y el espectro **experimental** de CDDC'-FIV-B (**Azul**)

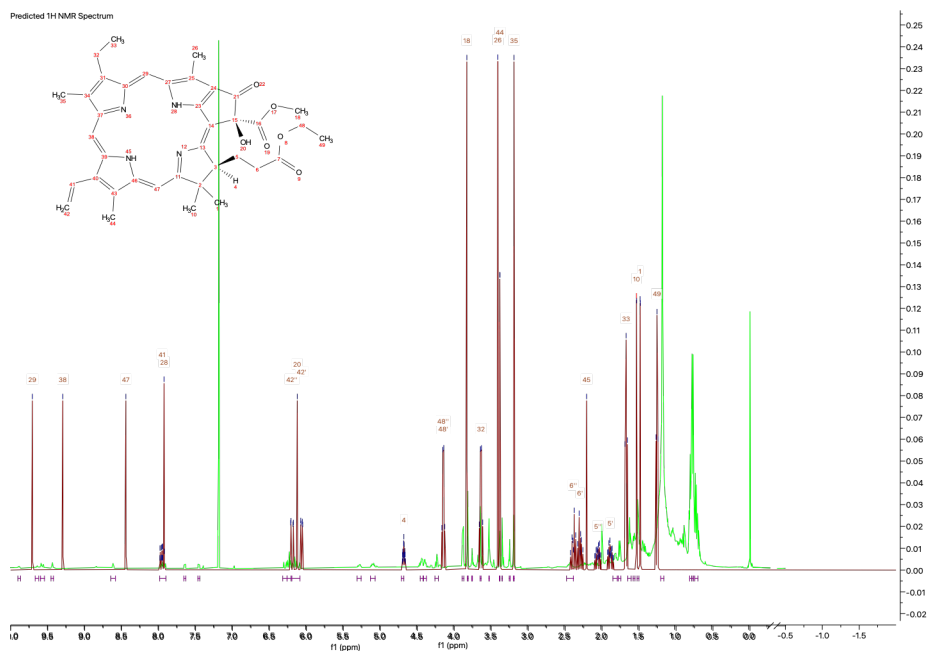


Figura A. 7. Superposición del espectro de RMN ^1H **simulado** en *MestReNova* de 13²-hidroxi-17³-etoxifeoforbida A (**Rojo**) y el espectro **experimental** de CDDC'-FIV-A (**Verde**)

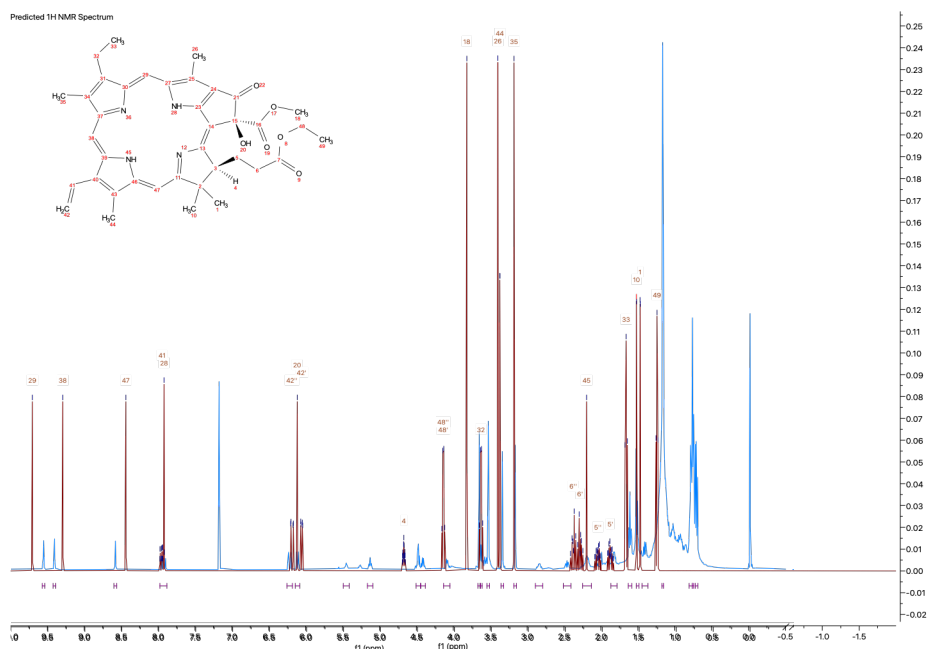


Figura A. 8. Superposición del espectro RMN ^1H **simulado** en *MestReNova* de **132-hidroxi-173-etoxifeoforbida A (Rojo)** y el espectro **experimental** de **CDDC'-FIV-B (Azul)**

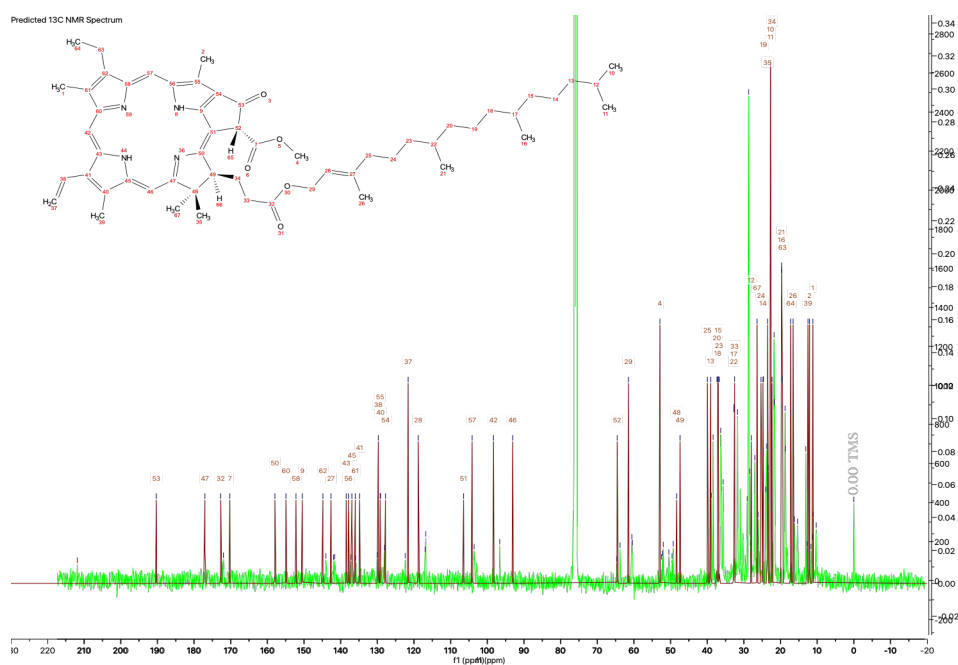


Figura A. 9. Superposición del espectro de RMN ^{13}C **simulado** en *MestReNova* de **Feofitina A (Rojo)** y el espectro **experimental** de **CDDC'-FIV-A (Verde)**

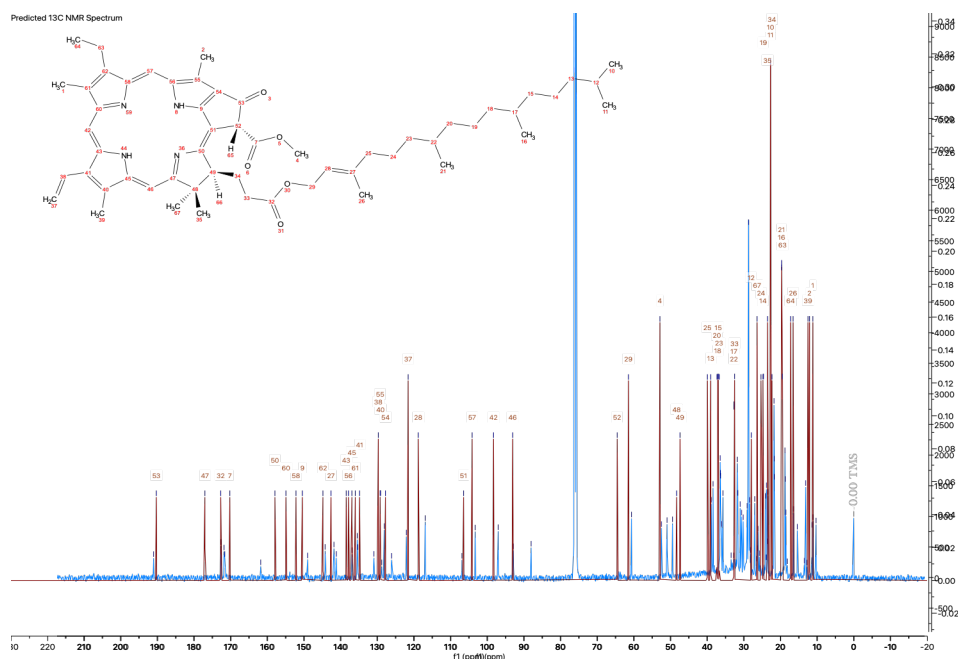


Figura A. 10. Superposición del espectro RMN ^{13}C **simulado** en *MestReNova* de Feofitina A (**Rojo**) y el espectro **experimental** de CDC'-FIV-B (**Azul**)

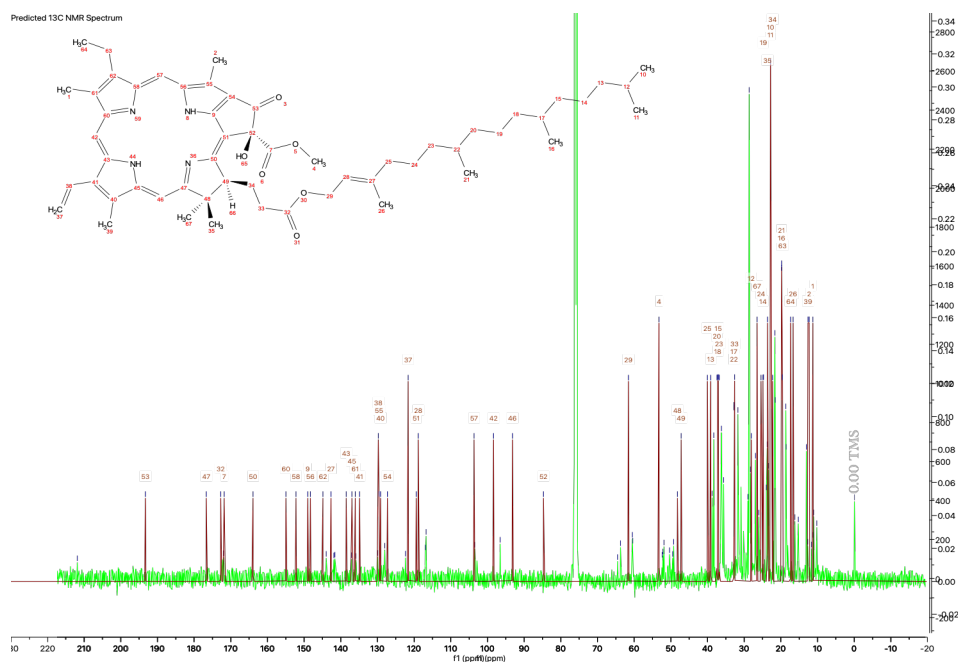


Figura A. 11. Superposición del espectro de RMN ^{13}C **simulado** en *MestReNova* de 132 -Hidroxifeofitina A (**Rojo**) y el espectro **experimental** de CDC'-FIV-A (**Verde**)

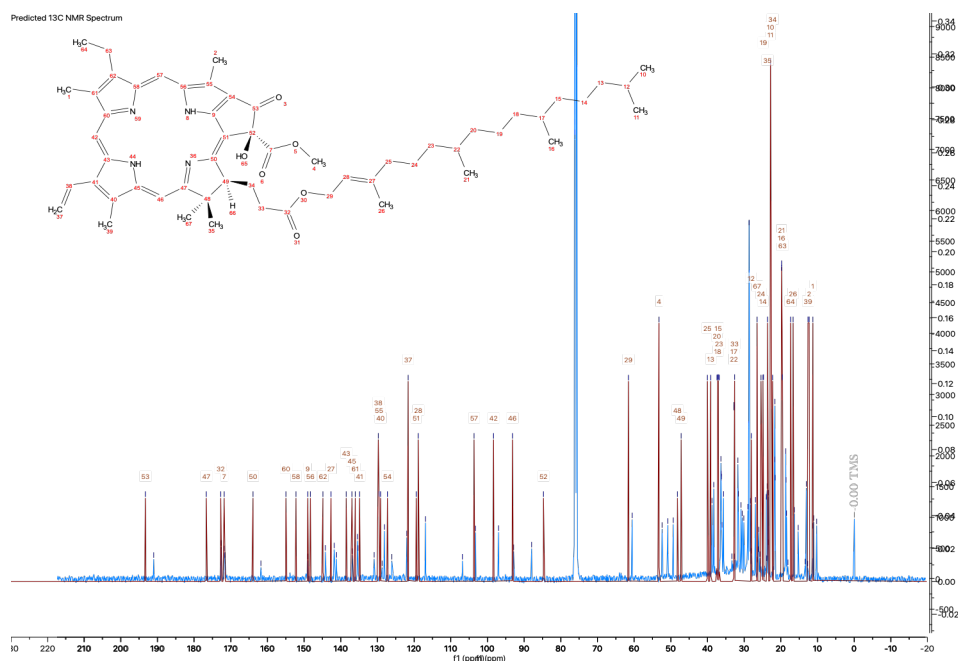


Figura A. 12. Superposición del espectro RMN ^{13}C **simulado** en *MestReNova* de **13²-Hidroxifeofitina A (Rojo)** y el espectro **experimental** de **CDC'-FIV-B (Azul)**

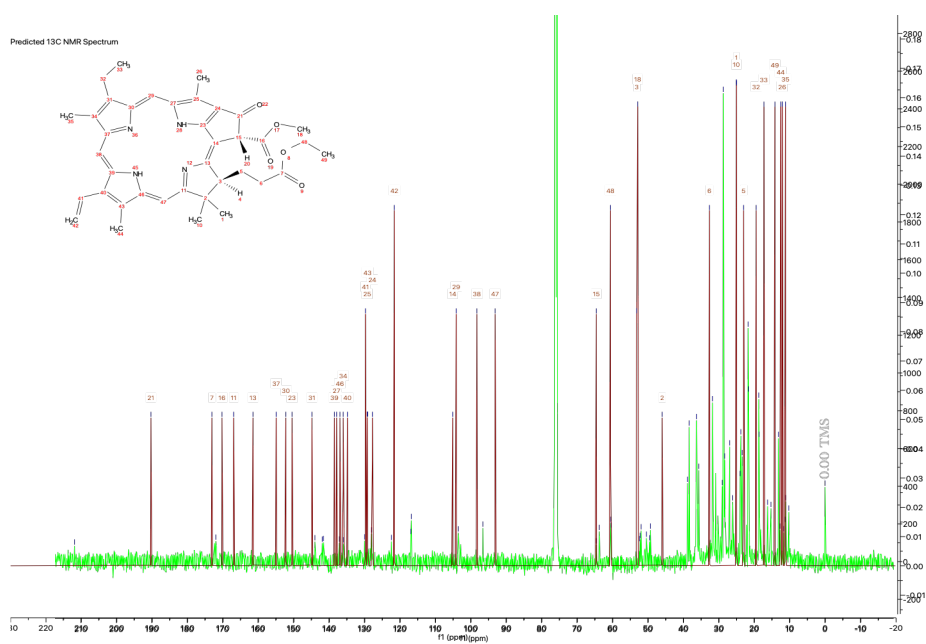


Figura A. 13. Superposición del espectro de RMN ^{13}C **simulado** en *MestReNova* de **17³-Etoxifeoforbida A (Rojo)** y el espectro **experimental** de **CDC'-FIV-A (Verde)**

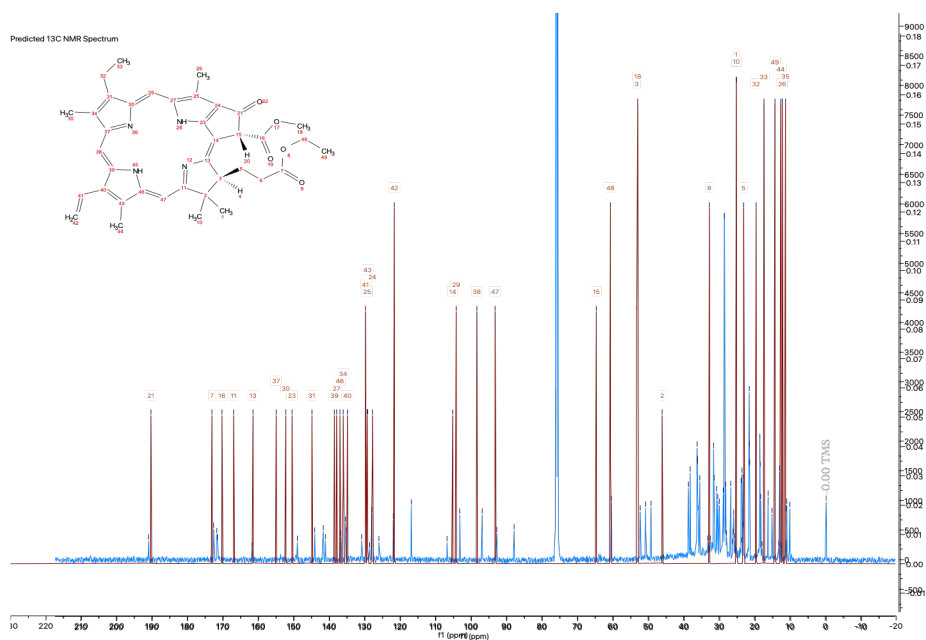


Figura A. 14. Superposición del espectro RMN ^{13}C **simulado** en *MestReNova* de 17³-Etoxifeoforbida A (**Rojo**) y el espectro **experimental** de CDDC'-FIV-B (**Azul**)

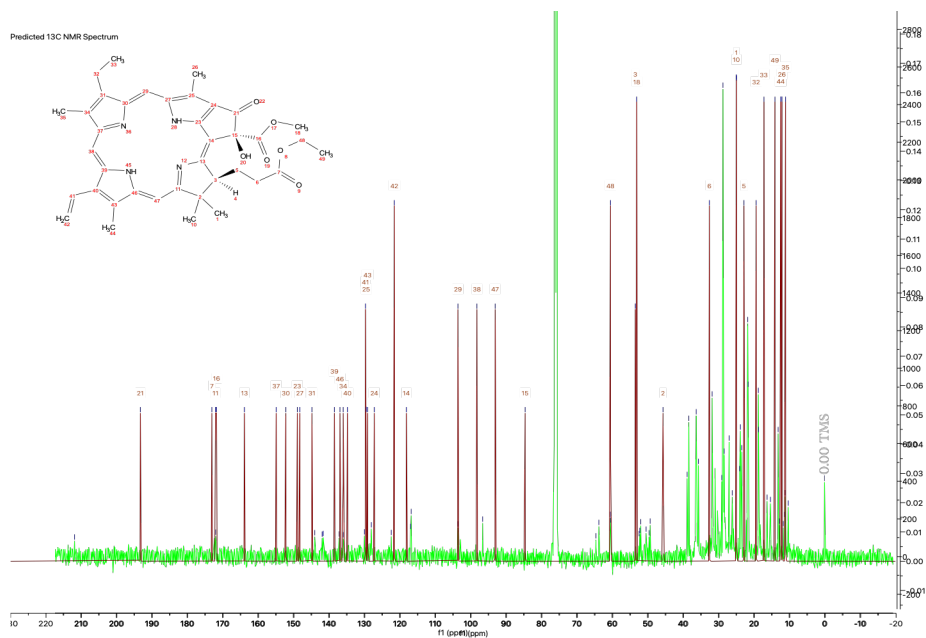


Figura A. 15. Superposición del espectro de RMN ^{13}C **simulado** en *MestReNova* de 13²-hidroxi-17³-etoxifeoforbida A (**Rojo**) y el espectro **experimental** de CDDC'-FIV-A (**Verde**)

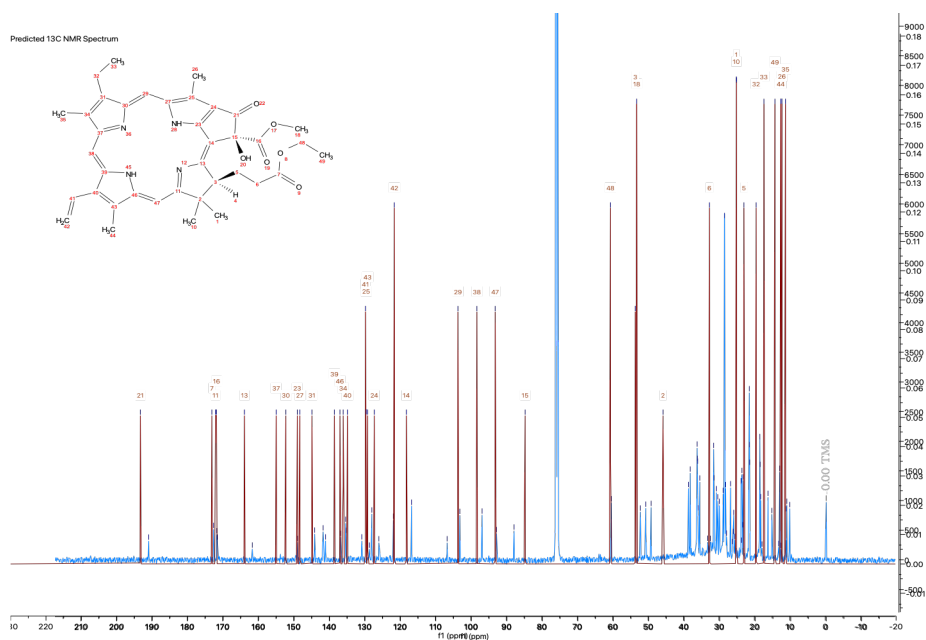


Figura A. 16. Superposición del espectro RMN ^{13}C **simulado** en *MestReNova* de **13²-hidroxi-17³-etoxifeoforbida A (Rojo)** y el espectro **experimental** de **CDDC'-FIV-B (Azul)**

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Abdo, J. M., Sopko, N. A., & Milner, S. M. (2020). The applied anatomy of human skin: A model for regeneration. *Wound Medicine*, 28, 100179. <https://doi.org/10.1016/j.wndm.2020.100179>
2. Aloe Plus Lanzarote. (s.f.). Aloe Barbadensis Miller: el mejor Aloe Vera. Aloe Plus Lanzarote. Recuperado de <https://aloepluslanzarote.com/blog/aloe-barbadensis-miller-el-mejor-aloe-vera>
3. Azra, M. N., Noor, M. I. M., Burlakovs, J., Abdullah, M. F., Abd Latif, Z., & Yik Sung, Y. (2022). Trends and New Developments in Artemia Research. *Animals*, 12(18), 2321. <https://doi.org/10.3390/ani12182321>
4. Baroni, A., Buommino, E., de Gregorio, V., Ruocco, E., Ruocco, V., & Wolf, R. (2012). Structure and function of the epidermis related to barrier properties. *Clinics in Dermatology*, 30(3), 257–262. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2011.08.007>
5. Cerón, E. L., Flores, A. A., Bonilla, R., Vichi, L. J., & Gómez, A. K. (2020). Abordaje diagnóstico y manejo de psoriasis en atención primaria. *Aten Fam.*, 28(1), 54-61
6. Chen, Q.-F., Wang, Y.-N., Wang, L., Jian, X.-X., Chen, D.-L., Zhao, M., & Wang, F.-P. (2014). Full Assignments of the ^1H , ^{13}C and ^{15}N Magnetic Resonance Spectra of Two Porphyrin Compounds. *Natural Product Communications*, 9(4). <https://doi.org/10.1177/1934578X1400900432>
7. Chuang, S.-Y., Lin, C.-H., Sung, C. T., & Fang, J.-Y. (2018). Murine models of psoriasis and their usefulness for drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 13(6), 551–562. <https://doi.org/10.1080/17460441.2018.1463214>

8. Cisneros, P. (2018). *Cordia dentata* Poir. En Recursos arbóreos y arbustivos tropicales para una ganadería bovina sustentable (pp. 35-39). Colima, México: Dirección General de Publicaciones de la Universidad de Colima.
9. Colleyville Dermatology. (s.f.). Psoriasis. Colleyville Dermatology. Recuperado de <https://www.colleyvilledermatology.com/dermatology-services/medical-dermatology/psoriasis/>
10. Computational Biology & Drug Design Group. (n.d.). ADMETlab 2.0. Retrieved June 3, 2024, from <https://admetmesh.scbdd.com>
11. Daina, A., & Zoete, V. (2016). A BOILED-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules. *ChemMedChem*, 11(11), 1117–1121. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201600182>
12. Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7(1), 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
13. Dantas, D. L., Araújo, C. A. D., Souza Neto, P. R. D., Freitas, J. J., Câmara, C. A., Oliveira, R. N. D., ... & Freitas Filho, J. R. D. (2021). Advances in the synthesis, biological activities and applications of cordiaquinones in the *Cordia* genus: a review. *Revista Virtual de Química*, 13(6), 1353-1371.
14. Deng, Y., Chang, C., & Lu, Q. (2016). The inflammatory response in psoriasis: a comprehensive review. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 50, 377-389. doi:10.1093/bioinformática/btz695
15. Departamento de Botánica, Instituto de Biología (IBUNAM), *Cordia dentata* Poir., ejemplar de: Herbario Nacional de México (MEXU), Plantas

Vasculares. En *Portal de Datos Abiertos UNAM* (en línea), México, Universidad Nacional Autónoma de México. Disponible en: <http://datosabiertos.unam.mx/IBUNAM:MEXU:563599>
Fecha de actualización: 24/11/2019, 9:17:25 p.m.

16. Domínguez, N. (febrero 2016). *Cordia dentata* Poir., 1806 válido. Enciclovida. <https://enciclovida.mx/especies/154933-cordia-alba>
17. Dongmo Zeukang, R., Kalinski, J. C., Tembeni, B., Goosen, E. D., Tembu, J., Tabopda Kuiate, T., ... & Siwe-Noundou, X. (2023). Quinones from *Cordia* species from 1972 to 2023: isolation, structural diversity and pharmacological activities. *Natural Products and Bioprospecting*, 13(1), 52.
18. Ekalu, A., Gbekele-Oluwa Ayo, R., Habila, J., & Hamisu, Í. (2019). Bioactivity of Phaeophytin a, α -Amyrin and lupeol from *Brachystelma togoense* Schltr. *Journal of the Turkish Chemical Society Section A: Chemistry*, 6(3), 411–418. <https://doi.org/10.18596/jotcsa.571770>
19. Elkhawaga, O. Y., Ellety, M. M., Mofty, S. O., Ghanem, M. S., & Mohamed, A. O. (2023). Review of natural compounds for potential psoriasis treatment. *Inflammopharmacology*, 31(3), 1183-1198.
20. Elmets, C. A., Lim, H. W., Stoff, B., Connor, C., Cordoro, K. M., Lebwohl, M., ... & Menter, A. (2019). Joint American Academy of Dermatology–National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with phototherapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 81(3), 775-804.
21. Fathurrohmah, N. N., Murti, S. T. C., & Suryani, C. L. (2023). Effect of Zn–chlorophyll Complexes Formation on the Color Stability of Pandan (*Pandanus*

amaryllifolius) Leaf Extract. Food Science and Technology, 11(3), 161–167.
<https://doi.org/10.13189/fst.2023.110304>

22. Filimonov, D. A., Lagunin, A. A., Glorizova, T. A., Rudik, A. v., Druzhilovskii, D. S., Pogodin, P. v., & Poroikov, V. v. (2014). Prediction of the Biological Activity Spectra of Organic Compounds Using the Pass Online Web Resource. Chemistry of Heterocyclic Compounds, 50(3), 444–457.
<https://doi.org/10.1007/s10593-014-1496-1>
23. Flohr, C., & Hay, R. (2021). Putting the burden of skin diseases on the global map. British Journal of Dermatology, 184(2), 189–190.
<https://doi.org/10.1111/bjd.19704>
24. Freitas, S., Silva, N. G., Sousa, M. L., Ribeiro, T., Rosa, F., Leão, P. N., Vasconcelos, V., Reis, M. A., & Urbatzka, R. (2019). Chlorophyll Derivatives from Marine Cyanobacteria with Lipid-Reducing Activities. Marine Drugs, 17(4), 229. <https://doi.org/10.3390/md17040229>
25. Gjuroski, I., Furrer, J., & Vermathen, M. (2021). Probing the Interactions of Porphyrins with Macromolecules Using NMR Spectroscopy Techniques. Molecules, 26(7), 1942. <https://doi.org/10.3390/molecules26071942>
26. Global Psoriasis Atlas. (2023). Mapa de prevalencia de la psoriasis [Mapa]. Global Psoriasis Atlas.
<https://www.globalpsoriasisatlas.org/es/explora/mapa-de-prevalencia>
27. Gonçalves, G. M., Wenceslau, L. R., & Mendonça, J. A. (2023). The use of medicinal plants for the treatment of psoriasis: A systematic review and meta-analysis. Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology, 89(4), 543-548.

28. González, K. F. & Garduño-Ramírez, M. L. (2021) Estudio *in silico* de flavanonas naturales con posible potencial anti-psoriasis. *Revista Mexicana de Investigación en Productos Naturales* 1, 292.
29. Grimm, H., & Dusseldorp, M. (2025). The (re)turn of the 3Rs: an inquiry into the normative nature of Russell and Burch's principles of humane experimental technique – their misunderstanding, reform and implementation through an ethics tool. *Laboratory Animals*, 59(5), 556–569. <https://doi.org/10.1177/00236772251326352>
30. Guo, H., Xu, X., Zhang, J., Du, Y., Yang, X., He, Z., Zhao, L., Liang, T., & Guo, L. (2024). The Pivotal Role of Preclinical Animal Models in Anti-Cancer Drug Discovery and Personalized Cancer Therapy Strategies. *Pharmaceuticals*, 17(8), 1048. <https://doi.org/10.3390/ph17081048>
31. Gusev, E., & Zhuravleva, Y. (2022). Inflammation: A New Look at an Old Problem. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(9), 4596. <https://doi.org/10.3390/ijms23094596>
32. Hawkes, J. E., Adalsteinsson, J. A., Gudjonsson, J. E., & Ward, N. L. (2018). Research Techniques Made Simple: Murine Models of Human Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*, 138(1), e1–e8. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.10.013>
33. Hernández-Miranda, E., Castillo-España, P. & Garduño-Ramírez, M. L. (2011) Memorias de IX Jornada. de Ciencias Biológicas FCB-UAEM, 129.
34. Hussein, R. A., Salama, A. A., Halawa, E. M., Ali, G. H., & Afifi, A. H. (2026). Pheophytin a from *Microcystis aeruginosa* exerts antidiabetic activity in streptozotocin-induced diabetes in rat model. *AMB Express*, 16(1), 44. <https://doi.org/10.1186/s13568-026-02043-3>

35. Iannone, L. F., Bennardo, L., Palleria, C., Roberti, R., De Sarro, C., Naturale, M. D., ... & De Sarro, G. (2020). Safety profile of biologic drugs for psoriasis in clinical practice: An Italian prospective pharmacovigilance study. *PLoS One*, 15(11), e0241575.
36. iNaturalist. (s.f.). *Cordia dentata*. iNaturalist. Recuperado de <https://www.inaturalist.org/taxa/283139-Cordia-dentata>
37. iNaturalist. (s.f.). *Matricaria recutita* L. iNaturalist. Recuperado de https://www.inaturalist.org/guide_taxa/1325099
38. Kang, Y.-R., Park, J., Jung, S. K., & Chang, Y. H. (2018). Synthesis, characterization, and functional properties of chlorophylls, pheophytins, and Zn-pheophytins. *Food Chemistry*, 245, 943–950. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.11.079>
39. Kaur, K., Sharma, R., Singh, A., Attri, S., Arora, S., Kaur, S., & Bedi, N. (2022). Pharmacological and analytical aspects of alkannin/shikonin and their derivatives: An update from 2008 to 2022. *Chinese Herbal Medicines*, 14(4), 511-527.
40. L. Kiss, A. (2022). Inflammation in Focus: The Beginning and the End. *Pathology and Oncology Research*, 27. <https://doi.org/10.3389/pore.2021.1610136>
41. Limón, D., Domínguez, K. T., Garduño-Ramírez, M. L., Andrade, B., Calpena, A. C., & Pérez-García, L. (2019). Nanostructured supramolecular hydrogels: Towards the topical treatment of Psoriasis and other skin diseases. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 181, 657-670.

42. Lin, C.-Y., Lee, C.-H., Chang, Y.-W., Wang, H.-M., Chen, C.-Y., & Chen, Y.-H. (2014). Pheophytin a Inhibits Inflammation via Suppression of LPS-Induced Nitric Oxide Synthase-2, Prostaglandin E2, and Interleukin-1 β of Macrophages. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(12), 22819–22834. <https://doi.org/10.3390/ijms151222819>
43. López, L. I., Leyva, E., & García de la Cruz, R. F. (2011). Las naftoquinonas: más que pigmentos naturales. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 42(1), 6-17.
44. Lotfollahi, Z. (2024). The anatomy, physiology and function of all skin layers and the impact of ageing on the skin. *Wound Practice and Research*, 32(1). <https://doi.org/10.33235/wpr.32.1.6-10>
45. Madsen, M., Hansen, P. R., Nielsen, L. B., Hartvigsen, K., Pedersen, A. E., Christensen, J. P., Aarup, A., & Pedersen, T. X. (2016). Effect of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced psoriasis-like skin lesions on systemic inflammation and atherosclerosis in hypercholesterolaemic apolipoprotein E deficient mice. *BMC Dermatology*, 16(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s12895-016-0046-1>
46. Maliar, T., Maliarová, M., Purdešová, A., Jankech, T., Gerhardtová, I., Beňovič, P., Dvořáček, V., Jágr, M., & Viskupičová, J. (2023). The Adapted POM Analysis of Avenanthramides In Silico. *Pharmaceuticals*, 16(5), 717. <https://doi.org/10.3390/ph16050717>
47. Matias, E. F. F., Alves, E. F., Silva, M. K. D. N., Carvalho, V. R. D. A., Coutinho, H. D. M., & Costa, J. G. M. D. (2015). The genus *Cordia*: botanists, ethno, chemical and pharmacological aspects. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 25, 542-552.

48. Matza, L. S., Brazier, J. E., Stewart, K. D., Pinto, L., Bender, R. H., Kircik, L., ... Menter, A. (2019). Developing a preference-based utility scoring algorithm for the Psoriasis Area Severity Index (PASI). *Journal of Medical Economics*, 22(9), 936–944.
49. McGrath, J. A., & Uitto, J. (2024). Structure and Function of the Skin. In *Rook's Textbook of Dermatology* (pp. 1–50). Wiley.
<https://doi.org/10.1002/9781119709268.rook002>
50. Meena, D. K., Sahoo, A. K., Swain, H. S., Borah, S., Srivastava, P. P., Sahu, N. P., & Das, B. K. (2020). Prospects and perspectives of virtual in-vitro toxicity studies on herbal extracts of *Terminalia arjuna* with enhanced stratagem in *Artemia salina* model: a panacea to explicit the credence of solvent system in brine shrimp lethality bioassay. *Emirates Journal of Food and Agriculture*, 25. <https://doi.org/10.9755/ejfa.2020.v32.i1.2055>
51. Mendez-Ramírez, J. *et al.*, (2004) *Revista de la Sociedad Química de México*, México, (Num. Especial 1), 48, 34.
52. Menter, A., Gelfand, J. M., Connor, C., Armstrong, A. W., Cordoro, K. M., Davis, D. M., ... & Elmetts, C. A. (2020). Joint American Academy of Dermatology–National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 82(6), 1445-1486.
53. Meyer, B., Ferrigni, N., Putnam, J., Jacobsen, L., Nichols, D., & McLaughlin, J. (1982). Brine Shrimp: A Convenient General Bioassay for Active Plant Constituents. *Planta Medica*, 45(05), 31–34. <https://doi.org/10.1055/s-2007-971236>

54. Molinspiration Cheminformatics. (n.d.). Molinspiration. Retrieved April, 2024, from <https://www.molinspiration.com>
55. Ntungwe N, E., Domínguez-Martín, E. M., Roberto, A., Tavares, J., Isca, V. M. S., Pereira, P., Cebola, M.-J., & Rijo, P. (2020). Artemia species: An Important Tool to Screen General Toxicity Samples. *Current Pharmaceutical Design*, 26(24), 2892–2908. <https://doi.org/10.2174/1381612826666200406083035>
56. Okai, Y. & Higashi-Okai, K. (1997) Potent anti-inflammatory activity of pheophytin a derived from edible green alga, *Enteromorpha prolifera* (sujiao-nori) *Int. J. Immunopharmac.*, Vol. 19, No. 6, pp. 355-358.
57. Oza, M. J., & Kulkarni, Y. A. (2017). Traditional uses, phytochemistry and pharmacology of the medicinal species of the genus *Cordia* (Boraginaceae). *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 69(7), 755-789.
58. Pandey, P., Lakhanpal, S., Jamuna, K. v., Singh, A., Abohassan, M., Park, M. N., Shin, S.-W., Kang, H. N., Zahera, M., Saeed, M., Khan, F., & Kim, B. (2025). Review projecting shikonin as a therapeutic candidate in female carcinomas: a preclinical perspective. *Frontiers in Pharmacology*, 16. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1627124>
59. Pandit, V., Kumar, A., Sharma, T. K., Verma, C. P., & Kushawaha, S. K. (2021). Development and evaluation of herbo synthetic gel: A novel treatment for psoriasis. *Int. J. Pharm. Sci. Res*, 12(9), 4745-4752.
60. PASITRAINING. (n.d.). PASI Calculator: Step 1. PASITRAINING. http://www.pasitraining.com/calculator/step_1.php
61. Petersen, T. K. (2006). *In vivo Pharmacological Disease Models for Psoriasis and Atopic Dermatitis in Drug Discovery**. *Basic & Clinical Pharmacology &*

Toxicology, 99(2), 104–115. https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2006.pto_298.x

62. Petit, R. G., Cano, A., Ortiz, A., Espina, M., Prat, J., Muñoz, M., Severino, P., Souto, E. B., García, M. L., Pujol, M., & Sánchez-López, E. (2021). Psoriasis: From pathogenesis to pharmacological and nano-technological-based therapeutics. *International journal of molecular sciences*, 22(9), 4983.
63. Pirintsos, S., Panagiotopoulos, A., Bariotakis, M., Daskalakis, V., Lionis, C., Sourvinos, G., Karakasiliotis, I., Kampa, M., & Castanas, E. (2022). From Traditional Ethnopharmacology to Modern Natural Drug Discovery: A Methodology Discussion and Specific Examples. *Molecules*, 27(13), 4060. <https://doi.org/10.3390/molecules27134060>
64. Pohjala, L., & Tammela, P. (2012). Aggregating Behavior of Phenolic Compounds — A Source of False Bioassay Results? *Molecules*, 17(9), 10774–10790. <https://doi.org/10.3390/molecules170910774>
65. Poveda Abril, S. P., Rubiano-Buitrago, P., Ramos, F. A., & Castellanos Hernández, L. (2025). Photoprotective Capacity of Pheophytin a isolated from Caribbean Sea brown algae. *Vitae*, 32(2). <https://doi.org/10.17533/udea.vitae.v32n2a359623>
66. Prieto-Martínez, F. D., & Medina-Franco, J. L. (2019). Diseño de fármacos asistido por computadora: cuando la informática, la química y el arte se encuentran. *TIP Revista especializada en ciencias químico-biológicas*, 21(2), 124-134.
67. Pucci, C., Martinelli, C., Degl’Innocenti, A., Desii, A., de Pasquale, D., & Ciofani, G. (2021). Light-Activated Biomedical Applications of Chlorophyll

Derivatives. Macromolecular Bioscience, 21(9).
<https://doi.org/10.1002/mabi.202100181>

68. Rendon, A., & Schäkel, K. (2019). Psoriasis pathogenesis and treatment. *International journal of molecular sciences*, 20(6), 1475.
69. Romano, J. D., & Tatonetti, N. P. (2019). Informatics and Computational Methods in Natural Product Drug Discovery: A Review and Perspectives. *Frontiers in Genetics*, 10. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00368>
70. Saide, A., Lauritano, C., & Ianora, A. (2020). Pheophorbide a: State of the Art. *Marine Drugs*, 18(5), 257. <https://doi.org/10.3390/md18050257>
71. Salazar-Gómez, A., & Alonso-Castro, A. J. (2022). Medicinal Plants from Latin America with Wound Healing Activity: Ethnomedicine, Phytochemistry, Preclinical and Clinical Studies—A Review. *Pharmaceuticals*, 15(9), 1095. <https://doi.org/10.3390/ph15091095>
72. Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación (SAGARPA). (2001). Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. Diario Oficial de la Federación, México.
73. Shailaja, V. L., Christina, V. S., Mohanapriya, C. D., Sneha, P., Lakshmi Sundaram, R., Magesh, R., George Priya Doss, C., & Gnanambal, K. M. E. (2019). A natural anticancer pigment, Pheophytin a, from a seagrass acts as a high affinity human mitochondrial translocator protein (TSPO) ligand, in silico, to reduce mitochondrial membrane Potential ($\Delta\psi$) in adenocarcinomic A549 cells. *Phytomedicine*, 61, 152858. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.152858>

74. Shekhar Mishra, S., Sharma, C. S., Singh, H. P., Pandiya, H., & Kumar, N. (2016). In silico ADME, Bioactivity and Toxicity Parameters Calculation of Some Selected Anti-Tubercular Drugs. *International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research*, 6(6), 77. <https://doi.org/10.24896/eijppr.2016661>
75. SIB Swiss Institute of Bioinformatics. (n.d.). SIB Swiss Institute of Bioinformatics. Retrieved June 3, 2024, from <https://www.sib.swiss>
76. Šícho, M., Stork, C., Mazzolari, A., de Bruyn Kops, C., Pedretti, A., Testa, B., Vistoli, G., Svozil, D., & Kirchmair, J. (2019). FAME 3: Predicting the Sites of Metabolism in Synthetic Compounds and Natural Products for Phase 1 and Phase 2 Metabolic Enzymes. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 59(8), 3400–3412. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.9b00376>
77. Sieminska, I., Pieniawska, M. & Grzywa, T.M. La inmunología de la psoriasis: conceptos actuales en la patogénesis. *Clinic Rev Allerg Immunol* (2024). <https://doi.org/10.1007/s12016-024-08991-7>
78. Song, Y., Ding, Q., Hao, Y., Cui, B., Ding, C., & Gao, F. (2023). Pharmacological Effects of Shikonin and Its Potential in Skin Repair: A Review. *Molecules*, 28(24), 7950. <https://doi.org/10.3390/molecules28247950>
79. Stone, W. L., Basit, H., Zubair, M., *et al.* (2025). Patología, inflamación. In StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534820/>
80. Stork, C., Embruch, G., Šícho, M., de Bruyn Kops, C., Chen, Y., Svozil, D., & Kirchmair, J. (2020). NERDD: a web portal providing access to in silico tools

- for drug discovery. *Bioinformatics*, 36(4), 1291–1292.
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btz695>
81. Sun, D., Wu, S., Li, X., Ge, B., Zhou, C., Yan, X., Ruan, R., & Cheng, P. (2024). The Structure, Functions and Potential Medicinal Effects of Chlorophylls Derived from Microalgae. *Marine Drugs*, 22(2), 65.
<https://doi.org/10.3390/md22020065>
 82. Sun, Q., Gong, T., Liu, M., Ren, S., Yang, H., Zeng, S., Zhao, H., Chen, L., Ming, T., Meng, X., & Xu, H. (2022). Shikonin, a naphthalene ingredient: Therapeutic actions, pharmacokinetics, toxicology, clinical trials and pharmaceutical researches. *Phytomedicine*, 94, 153805.
<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153805>
 83. Tiucă, O. M., Morariu, S. H., Mariean, C. R., Tiucă, R. A., Nicolescu, A. C., & Cotoi, O. S. (2023). Research hotspots in psoriasis: a bibliometric study of the top 100 most cited articles. In *Healthcare* (Vol. 11, No. 13, p. 1849). MDPI.
 84. Thite, V.; Khemnar, S., Thete, S, Zagade, A. (2025) Exploring the Therapeutic Arsenal of *Cordia sinensis* Lam.: An Integrated Review of Bioactive Compounds and Pharmacological Properties, *Int. J. of Pharm. Sci.*, 2025, Vol 3, Issue 9, 2836-2848 <https://doi.org/10.5281/zenodo.17193107>
 85. Tran, T. T. V., Tayara, H., & Chong, K. T. (2023). Recent studies of artificial intelligence on *in silico* drug distribution prediction. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 1815.
 86. Valipour, M. (2022). Recent advances of antitumor shikonin/alkannin derivatives: A comprehensive overview focusing on structural classification, synthetic approaches, and mechanisms of action. *European journal of medicinal chemistry*, 235, 114314.

87. Vazquez, J. D. C., MELENDEZ, N. M., & SOTO, J. F. R. (2019). La cosa pegajosa Aspectos etnobotánicos del gulaber (*Cordia alba*) en el Istmo de Tehuantepec, Oaxaca. Desde El Herbario CICY, 11, 26–29, 2019.
88. Way2Drug. (n.d.). PASS Online. Retrieved June 3, 2024, from <https://www.way2drug.com/passonline/>
89. Xie, J., Huang, S., Huang, H., Deng, X., Yue, P., Lin, J., ... & Zhang, D. K. (2021). Advances in the application of natural products and the novel drug delivery systems for psoriasis. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 644952.
90. Xiong, G., Wu, Z., Yi, J., Fu, L., Yang, Z., Hsieh, C., Yin, M., Zeng, X., Wu, C., Lu, A., Chen, X., Hou, T., & Cao, D. (2021). ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties. *Nucleic Acids Research*, 49(W1), W5–W14. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab255>
91. YOON, H.-E., OH, S., KIM, S., YOON, J., & AHN, S.-G. (2014). Pheophorbide a-mediated photodynamic therapy induces autophagy and apoptosis via the activation of MAPKs in human skin cancer cells. *Oncology Reports*, 31(1), 137–144. <https://doi.org/10.3892/or.2013.2856>
92. Zhang, P., & Wu, M. X. (2018). A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers in medical science*, 33, 173-180.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



Instituto de
Investigación en
Ciencias
Básicas y
Aplicadas



INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

POSGRADO EN CIENCIAS

Cuernavaca, Mor., a 25 de Septiembre del 2026

DRA. LINA ANDREA RIVILLAS ACEVEDO
COORDINADORA DEL POSGRADO EN CIENCIAS
PRESENTE

Atendiendo a la solicitud para emitir DICTAMEN sobre la revisión de la tesis titulada: Estudio químico y biodirigido de la especie vegetal *Cordia dentata* Poir sobre su potencial anti-psoriasis que presenta el I.Q. Diego Castañeda Recilla (10015145), para obtener el título de Maestro en Ciencias.

Dirección de tesis: Dra. María Luisa del Carmen Garduño Ramírez

Codirección de tesis: Dra. Valeri Domínguez Villegas

Unidad Académica: Instituto de Investigación en Ciencias Básicas y Aplicadas (IICBA)

Nos permitimos informarle que nuestro voto es:

NOMBRE	DICTAMEN
Dra. Laura Patricia Álvarez Berber CIQ – UAEM	APROBADO
M.C. Silvia Marquina Bahena CIQ – UAEM	APROBADO
Dra. Cercis Morera Boado SECIHTI – CIQ – UAEM	APROBADO
Dra. Sandra Ignacia Ramírez Jiménez CIQ – UAEM	APROBADO
Dr. José Luis Viveros Ceballos CIQ - UAEM	APROBADO





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento con firma electrónica UAEM, soportada por el certificado vigente a la fecha de su elaboración y con efectos plenos de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS PUBLICADOS en el ÓRGANO INFORMATIVO UNIVERSITARIO "ADOLFO MENÉNDEZ SAMARÁ" número 117 de fecha 20 de abril de 2021.

Sello electrónico

CERCIS MORERA BOADO | Fecha:2026-09-26 15:02:29 | FIRMANTE

ddugGDxNXhLw1no9AU+RnV19z0j6LSnyFm9x5a+W9OrKEdU4kLDD3LT2QPwKuWnc7zjy5zCxKhQvvr/Maa85DaT2z4sSWveTfTJ8FuS8pdb+iM+zmn6+RoRMwxJ4v1oRcal
algWjxdcmalKQ7cDDVSlpHpEkMkYVXKVT+z941T43csGRzZDGTy8T5Y4UFAflbRVJhcRPhv7fphk3uqS7JHMTv/JVP01OSi7b5SxgaUacul3e3NUCoX7qEtcMa0V1eNQOoo/UiG
DRlj1lCe+XyNRwscX0hOpcl7BR6yBF1OL6MZUcaokuy2bVbprozD5ky6vzSPEly3Tj/4aaa9g==

LAURA PATRICIA ALVAREZ BERBER | Fecha:2026-09-26 17:07:12 | FIRMANTE

dAs22miVLelb+XXZjL3KQOjcm3MttphAAd7bTCOVH6UFm7vBiDx3uAju9gezTh3uW4d7sh7uVBjK5PHR3S9HmS6DSgCel6/uVEYiCiV8SwPHx3MC6Gv1wu6bjZ86EQ597QdGur
rlx63iU2Zn3bT9Guc2QyMQAMdmPvj9zq5Vqmmj6z1kt5L0R9TIsMQY9VfO8q8JoLbK8gCdcezibNQ/m6o6o/BH80RY03XBTfye3xM2dl2GwmLeOZBi7/QxkzHr10EB1Nj69wJXsa
WPZt5xqrSIP2cPrpZOnOsYPUuF8uaK553UTk2Q9877ZsvAAU5EiJs2HwD8gsJ1CTyBnBw==

JOSE LUIS VIVEROS CEBALLOS | Fecha:2026-09-28 11:02:51 | FIRMANTE

rr01vbC78n3IN5SsNpnOMPpK+vfPpPa+sST2gLc1JL94L3nWVH22PyYqvlmtvsU+qylaFDcuC0QV0tVNEOOYLdNbwpAZyU7UCbi2TkQO5nKvsnoKoBWP/DLC32JH1srk3Bvjcoo
x48d6Be5wNH6DcGiWJGr1uljpDWiPynflrRlmr4rG+Dq4CR3nwbneJ5w1iX7+O67msSs17jY15u1iAzwMyjQPjDNas03RoHwldczuJyMMpH2eM2Lq4wT6Jz5obg/Qb58Huyno2JD2
AjrKw24J69Z/XL5U5BzL6KRf5B2PjbnGccXgYBqjAo/hB/zUQklUm2Bz8korjZKXN+E3eQ==

SILVIA MARQUINA BAHENA | Fecha:2026-09-28 11:36:54 | FIRMANTE

plGyLrfB7iu7QirJD1uAq7Zi4KFug6WjrmhZNAL3JVbeYMiXZ4LHqjtuhShteEWBEI2a1ba3Jz7RKcG466UUs0ng93eLDVvjT/ArK64UsfmzNFDjynKsbjJqxRzAED2fxYo6RHnZB1BX
KZhvi0ucqxsXODk+nvW3+EgpiTsnlulMoY95B/eMi90GgHJNDEMlpUgy/9Yu7ss9JEJoCXXYM3yoZmBiHnRT08NPqxBIYUeKEEjeFHMj13LQpLyzt/AzZliGHRloGbWcoOltUaeQ
S42TD6Q8e/Dx1OyN9LpuD7K3FIKwVhsYnbU9x/IVexM5JjRMulf7Rew0sQDYg6yg==

SANDRA IGNACIA RAMIREZ JIMENEZ | Fecha:2026-09-28 12:12:53 | FIRMANTE

2CLoInWVzHsJr81KE3UBTV9h8ZatHwOC8RKFg4ZKEOYlWOWVdL1LHM3oGQ+PyE5G0z6XfBHudu/zcu3yDp/F4HPaiYayPRATyAio/GxmwXUjms/5ERL+bSCLMFn1EtbZWT5
c/xQm1fHpoBpZw5ldoU+eyJIYoS8H8idkpKOr0iFpkAmqZU06OBGzhvMmK43EQFjZjcgPt4y2uZfRIm4Ghe9cjzGBRH7QYIKpslVmzqTFYz7bIONvFtCYfiyWYuSRBetNxZERdkPv
gyT95klxdCsJ5SG8EQH/KKlBgtONwfv/mgEUw4Ujblo79tCFzOTOiwHvKnh3leZl3OWsJJNNg==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



1IU8NLk4a

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/xUfi3OkuhRsWISdXjeG2r6YBDMIHnbcn>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029