

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

CARRERA DE FARMACIA

**EVALUACIÓN DE ANÁLOGOS DE LA
MOLÉCULA DELFINIDINA Y SU POTENCIAL
MECANISMO DE ACCIÓN TERAPÉUTICO EN LA
PREDIABETES MEDIANTE MÉTODOS *IN SILICO***

DANIELA JUDITH SOLANO BRENES

TUTOR

M.Sc. DENNIS JIMÉNEZ VARGAS

SAN JOSÉ, COSTA RICA, 2021

Tabla de contenido

<i>CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN</i>	11
<i>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</i>	11
<i>HIPÓTESIS</i>	14
<i>OBJETIVOS</i>	15
Objetivo General	15
Objetivos Específicos	15
<i>JUSTIFICACIÓN</i>	16
<i>ANTECEDENTES</i>	18
Antecedentes Históricos	18
Antecedentes Internacionales	19
Antecedentes Nacionales	27
<i>PROYECCIONES</i>	28
<i>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</i>	29
Generalidades de la prediabetes	29
Páncreas y su función endocrina	29
Regulación secretora de la insulina y su actividad en el metabolismo de carbohidratos	31
Fisiopatología de la prediabetes.....	37
Diagnóstico de la prediabetes	39
Complicaciones asociadas a la prediabetes	40
Tratamiento farmacológico y no farmacológico para la prediabetes	40
<i>Diabetes mellitus</i> tipo 2 como consecuencia de prediabetes	45
Pruebas diagnósticas de DM2	46
Tratamiento farmacológico de la DM2.....	48
Complicaciones de la diabetes mellitus tipo 2	49
Generalidades de metabolitos secundarios, antocianidinas y antocianinas	53
Estructura y origen biosintético de las antocianidinas y antocianinas.....	55
Propiedades fisicoquímicas de antocianidinas y antocianinas.....	58

Farmacocinética de las antocianinas y antocianidinas.....	59
Actividad biológica de las antocianidinas en la prediabetes y diabetes.....	62
Métodos <i>in silico</i> y dianas moleculares relacionadas con la prediabetes	64
Métodos <i>in silico</i> para el desarrollo de fármacos.....	64
Generalidades de asociación entre ligandos y macromoléculas.....	68
Propiedades adecuadas para un prototipo farmacológico	68
Principales dianas farmacológicas.....	72
Generalidades de síntesis orgánica química	78
Síntesis orgánica química	78
Tipos de síntesis orgánica.....	79
Mecanismo de reacción química.....	84
Retrosíntesis y su relación con el proceso de síntesis orgánica	86
IBM RXN for Chemistry.....	88
Biomoléculas y su relación con los grupos funcionales.....	88
Principales transformaciones moleculares y estrategias	93
<i>CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO</i>	<i>97</i>
<i>ENFOQUE DE LA INVESTIGACIÓN.....</i>	<i>97</i>
<i>DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN</i>	<i>97</i>
<i>VARIABLES DE LA INVESTIGACIÓN.....</i>	<i>98</i>
<i>FUENTES DE INFORMACIÓN</i>	<i>101</i>
<i>INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.....</i>	<i>102</i>
<i>PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS</i>	<i>103</i>
Procedimiento de Recolección de Datos.....	103
Diseño de los análogos	103
Anclaje molecular	103
Metodología de síntesis química.....	104
Análisis de Datos	104
Diseño de análogos	104
Anclaje molecular	105
Metodología de síntesis	105

<i>CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS.....</i>	<i>106</i>
Diseño de análogos	106
Anclaje molecular	110
Metodología de síntesis del análogo de delfinidina candidato terapéutico de la prediabetes	121
<i>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</i>	<i>130</i>
Conclusiones.....	130
Recomendaciones	131
<i>REFERENCIAS</i>	<i>132</i>
<i>ANEXOS</i>	<i>150</i>

Contenido Figuras

Figura 1. Ubicación anatómica del páncreas.....	29
Figura 2. Islote de Langerhans.....	30
Figura 3. Representación estructural de la insulina.....	32
Figura 4. Esquema representativo del receptor de insulina y sus efectos al activarse ...	35
Figura 5. Procesos fisiopatológicos presentes en la prediabetes	37
Figura 6. Diagrama de los procesos fisiopatológicos hacia la resistencia a la insulina...38	
Figura 7. Patogénesis de la DM tipo 2.....	45
Figura 8. Elementos básicos del metabolismo primario y relación con el metabolismo secundario de plantas.....	54
Figura 9. Esquema resumido de la ruta de biosíntesis de compuestos fenólicos y sus derivados.....	56
Figura 10. Estructura básica de antocianidina.....	56
Figura 11. Ruta de biosíntesis de las antocianinas	57
Figura 12. Esquema de posibles vías de metabolismo de antocianinas y antocianidinas en condiciones fisiológicas.....	61
Figura 13. Representación esquemática del proceso de cribado virtual.....	65
Figura 14. Diagrama del proceso de Docking molecular	66
Figura 15. Ecuación de la relación energía libre de Gibbs y la concentración ligando-proteína	67
Figura 16. Influencia de las propiedades determinadas en las reglas de Lipinski en la absorción.....	70
Figura 17. Activación del GPR40 por medio de FFA.....	75
Figura 18. Vía de señalización de insulina donde participa PTP-1B	76
Figura 19. Resumen de las flechas y su significado.....	¡Error! Marcador no definido.
Figura 20. Ejemplos de reacciones de sustitución, eliminación, adición y reordenamiento	¡Error! Marcador no definido.
Figura 21. Ejemplo de reacción SN2.....	¡Error! Marcador no definido.
Figura 22. Ejemplo de reacción electrofílica	¡Error! Marcador no definido.

Figura 23. Patrones de polaridad en algunos grupos funcionales comunes	83
Figura 24. Tipos de rompimiento y formación de enlaces	84
Figura 25. Representación de coordenada de reacción	85
Figura 26. Representación del análisis retrosintético.....	86
Figura 27. Comparación de reacción con su transformada retrosintética.....	87
Figura 28. Visualización de las posiciones de los sustituyentes en un benceno.....	92
Figura 29. Ejemplos de bioisómeros clásicos y no clásicos en la naturaleza	94
Figura 30. Farmacóforo unificado para compuestos antidiabéticos.....	95
Figura 31. Visualización bidimensional de la delfinidina	107
Figura 32. Visualización de los pseudoenlaces de delfinidina con el receptor GPR40 ..	112
Figura 33. Estructura del análogo 6	116
Figura 34. Visualización del análogo 6 de las pseudoenlaces con los restos de aminoácidos	116
Figura 35. Estructura del análogo 13 con numeración según IUPAC	117
Figura 36. Visualización de los pseudoenlaces del análogo 13 en unión con GPR40 ..	118
Figura 37. Resultados de la retrosíntesis del análogo 13 por medio de IBM RXN	121
Figura 38. Visualización del análisis retrosintético corte	122
Figura 39. Reacción de adición nucleofílica formando imina	124
Figura 40. Mecanismo de reacción de la formación de molécula intermediaria imidina.	125
Figura 41. Segunda parte de la síntesis reducción de la imina	126
Figura 42. Reducción de la Imina	127
Figura 43. Imagen Visualización pseudoenlaces delfinidina y GPR40	157
Figura 44. Visualización de análogo 6 y su unión con GPR40	158
Figura 45. Imagen visualización del análogo 13 en unión al GPR40	159

Contenido de tablas

Tabla 1. Acciones principales de la insulina	34
Tabla 2. Principales transportadores de glucosa en mamíferos.....	36
Tabla 3. Datos diagnósticos para prediabetes	39
Tabla 4. Frecuencia, intensidad, tiempo y ejercicios para la población general	41
Tabla 5. Fármacos recomendados en el tratamiento de prediabetes	44
Tabla 6. Relación hemoglobina A1C y glucosa plasmática promedio.....	47
Tabla 7. Resumen de los antidiabéticos prescritos habitualmente	48
Tabla 8. Complicaciones crónicas de la diabetes	49
Tabla 9. Resumen comparativo de los aspectos epidemiológicos en la CAD y SHH.....	50
Tabla 10. Propiedades químicas de delfinidina.....	59
Tabla 11. Datos obtenidos por medio del anclaje molecular.....	63
Tabla 12. Típicos rangos de los parámetros relacionados con drug-likeness	69
Tabla 13. Definiciones de los filtros.....	71
Tabla 14. Clases principales de biomoléculas.....	89
Tabla 15. Operacionalización de variables que se manipularán	98
Tabla 16. Resultados de parámetros drogabilidad de delfinidina.....	107
Tabla 17. Datos físicos y químicos de los análogos vs. la delfinidina	109
Tabla 18. Residuos de GPR40 que interaccionan con delfinidina	112
Tabla 19. Visualización de los resultados mejor y peor vs. la delfinidina	113
Tabla 20. Resumen de las afinidades resultantes y los análogos	114
Tabla 21. Solubilidad de los análogos con menor afinidad con el receptor GPR40	115
Tabla 22. Residuos de GPR40 que interacciona con el análogo 6.....	117
Tabla 23. Residuos de GPR40 que interacciona con el análogo 13	119
Tabla 24. Residuos con los que interactuaron las moléculas estudiadas.....	120
Tabla 25. Cambios en la molécula y grupos presentes	150
Tabla 26. Propiedades físicas y químicas.....	155
Tabla 27. Datos afinidad.....	156

Pensamiento

“Hay más en él de lo que imagináis y mucho más de lo que él mismo se imagina”

J.R.R. Tolkien

Agradecimientos

En primer lugar, quiero dar las gracias a la Divinidad por ayudarme a materializar unas de mis metas, y a todas las personas que directamente e indirectamente fueron parte de este proceso de formación. A mi tutor Dennis Jiménez, por fomentar aún más mi interés por la química medicinal y por aportarme parte de sus conocimientos.

A mis padres, por darme la oportunidad de cumplir una de mis metas, por apoyarme en cada decisión que me ha llevado hasta donde estoy; gracias, mami por enseñarme a ser fuerte ante las adversidades y gracias a mi hermana por inspirarme siempre a ser mejor; mis triunfos son los de ustedes también; las amo.

A Clau la cual ha sido una de las personas más importantes en los últimos años de carrera, te agradezco infinitamente por tu cariño; gracias por cuidarme cuando estaba enferma, por acompañarme en cada aventura que se me ocurría. No cabe en mi corazón el amor y cariño que siento por vos.

A mis babies Eli, Su y Naza por ser pacientes, aconsejarme, por hacerme reír tanto; gracias por todos los momentos que compartimos, espero siempre ser parte de sus vidas. Sin duda, una de las mejores cosas que me dejó la universidad.

A Jessi, que fue a la primera persona con la que me encontré en el temido curso de química general; te agradezco por ser honesta, aunque a veces muy cruel: esas dosis de realidad me ayudaron a madurar algunos aspectos; gracias por ser una figura de inspiración para mí y brindarme tu inusual amistad; siempre recordaré los momentos que vivimos, las desveladas, las llamadas para estudiar.

Agradezco a Mari, quien fue como una hermana mayor; gracias por siempre darme apoyo y regañarme cuando desconfiaba de mis capacidades; gracias siempre por ser tan linda persona y preocuparte por mí; espero siempre poder contar contigo y viceversa.

Finalmente, quiero agradecer a la persona que más ha creído en mi potencial, la que me ha sacado de mis estados de depresión, la que más me ha tenido paciencia y la que me ha brindado su amistad incondicional; no hay palabras para describir toda la gratitud que siento; gracias, Mile, por aparecer en mi vida; sin duda alguna tus consejos han sido indispensables para lograr concretar esta meta.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La *Diabetes Mellitus* (DM) es una enfermedad crónica, la cual se caracteriza por un deterioro en la síntesis y liberación de insulina por parte del páncreas, o por una insensibilización de los tejidos a la insulina. En consecuencia, la glucosa en el organismo humano no se regula de manera óptima, causando estados de hiperglucemia, los cuales son graves para el organismo. Además, altera la regulación del metabolismo, proteínas y lípidos, siendo definida como un trastorno metabólico (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2016).

La prediabetes es también conocida como hiperglucemia intermedia o disglucemia; encasilla personas con niveles que se salen del rango normal de glicemia en ayuno (entre 100 y 125 mg/dl) y glucemia poscarga (entre 140 y 199 mg/dl) (Caja Costarricense de Seguro Social [CCSS], 2020), y se considera un potencial factor para desarrollar *Diabetes mellitus* tipo 2 (DM2). Sin embargo, estos pacientes no poseen los criterios para ser diagnosticados como diabéticos. La prediabetes incluye alteraciones en la glucemia basal (GBA) o intolerancia a la glucosa (ITG); en algunos casos, puede presentar ambas alteraciones. Es importante mencionar que la prediabetes puede estar acompañada con otras alteraciones como la obesidad. Diagnosticar la prediabetes, es crucial para un eficaz abordaje, y reducir el desarrollo de DM2. Para esto, es importante tomar en cuenta algunos cambios, como el estilo de vida, especialmente en la dieta y ejercicios, así como el uso de medicamentos (Sociedad Española de Diabetes, 2014).

Según la OMS, para el año 2016 la DM fue la causa directa de la muerte de 1,6 millones de personas, y para el 2012 cerca de 2,2 millones fueron atribuibles a estado de hiperglucemia. La prevalencia de esta patología en mayores de 18 años aumentó de un 4,7% en 1980 a un 8,5% en el 2014. Los datos previstos para el año 2045 serán de alrededor de 629 millones de personas que van a desarrollar diabetes. Estos datos son alarmantes, por lo que se han convertido en una problemática de salud y económica, tanto para los países como para sus habitantes (Organización Mundial de la Salud (OMS), 2016).

En Costa Rica, el escenario de la patología DM2, se considera una problemática de salud pública, así como en los demás países del Tercer Mundo. El perfil epidemiológico de esta patología ha ido variando a lo largo de la historia: se considera que entre un 5% y un 6 % de la población de 20 y más años tiene diabetes, según un censo realizado en el año 2000, de aproximadamente 134,000 habitantes (Lacié y Peralta, 2006).

Los tratamientos para la prediabetes se enfocan en revertir la condición y evitar que se progrese a DM. Una de las recomendaciones es el cambio en estilo de vida, principalmente mediante cambios en la alimentación, y la actividad física. La Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) menciona que la prevalencia es alta de pacientes que no se apegan a la terapia, ya sea farmacológica o no farmacológica. Los factores que inducen a una menor adherencia son variados: se toman en cuenta la edad, el sexo, la complejidad del tratamiento, entre otros. La primera opción de intervención farmacológica recomendada actualmente es a la metformina, ya sea para prevenir o interferir el desarrollo de DM2 por ser segura, tolerable y económica. Sin embargo, como existe diversidad de pacientes, la tolerabilidad es individual (Asociación Latinoamericana de Diabetes [ALAD], 2019).

Las antocianidinas y antocianinas se clasifican como una subclase de los flavonoides; estas se encuentran ampliamente en alimentos de origen vegetal; proporcionan diversas coloraciones según el pH y de la presencia de iones metálicos en la molécula; estas coloraciones van desde azules, violeta y rojos. Debido a esto, los alimentos (frutos) que las contienen presentan estas coloraciones: por ejemplo, el azul de las bayas como los arándanos y el rojo de las cerezas. La palabra antocianina hace referencia a las moléculas unidas a glucósidos (azúcares); una vez que se elimina esta unión, las antocianinas pasan a ser antocianidinas o aglicones. La delfinidina es una aglicona de antocianinas, y esta representa una de las antocianinas más abundante en las plantas (Meiers *et al.*, 2001).

La molécula delfinidina, según un estudio que se llevó a cabo en un modelo animal en ratas por Jankowski *et al.*, (2000), presenta potencial acción terapéutica contra la DM; sin embargo, los mecanismos por los cuales actúa no están totalmente esclarecidos. Otro estudio ha demostrado que esta molécula inhibe la absorción de glucosa por medio del receptor GRP40. Por lo tanto, se debe evaluar como una candidata como tratamiento farmacológico alternativo contra la diabetes y prediabetes (Hidalgo, 2016).

Los métodos computacionales figuran un nuevo horizonte en la ciencia, brindando nuevas posibilidades en el diseño de fármacos. En la actualidad, ha aumentado su eficiencia gracias al desarrollo de nuevas herramientas computacionales, por lo que han optimizado los procesos de producción e investigación (Macalino, Gosu, Hong y Choi, 2015).

Con respecto a lo mencionado anteriormente, se da a conocer la necesidad de enriquecer los conocimientos en métodos *in silico* en la investigación de moléculas que presentan posibles

acciones terapéuticas en la patología de la prediabetes. Por lo anterior se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Los análogos obtenidos de la delfinidina por medio de métodos *in silico*, podrían tener un potencial mecanismo de acción terapéutico en la prediabetes?

HIPÓTESIS

Los análogos de la molécula delfinidina obtenidos por métodos *in silico* tienen un potencial mecanismo terapéutico en la prediabetes.

OBJETIVOS

Objetivo General

Evaluar las moléculas análogas de la molécula delfinidina y su potencial mecanismo de acción terapéutico en la prediabetes por medio de métodos *in silico*.

Objetivos Específicos

Generar una biblioteca de análogos de la molécula delfinidina por medio de métodos *in silico*, considerando propiedades fisicoquímicas de un prototipo farmacológico para la prediabetes.

Analizar el anclaje molecular de los análogos de la molécula delfinidina con posibles blancos moleculares, para definir su potencial mecanismo de acción terapéutico en la prediabetes.

Diseñar una metodología de la síntesis química del análogo de la molécula delfinidina, que cumpla con un perfil adecuado de candidato terapéutico de la prediabetes.

JUSTIFICACIÓN

La prediabetes se considera como un estado en el que las concentraciones sanguíneas de azúcar (glucosa) sobrepasan el rango 140 mg/dL (7,8 mmol/L), el cual se considera normal, debido a un déficit o resistencia a la acción de la insulina; esta precede a la DM2 y se asocia al incremento en la mortalidad y morbilidad (Khokhar, Umpaichitra, Chin y Perez, 2017). Epidemiológicamente esta patología, a nivel mundial, se ha mantenido y va en aumento, y para el 2013 se diagnosticaron en el mundo alrededor de 382 millones de personas en edades de 20 a 79 años; si se mantiene este aumento se espera que, en menos de 25 años, el total de personas afectadas aumentará a 592 millones. Por lo anterior, el diagnóstico temprano de la prediabetes es fundamental, pues permite que los profesionales en Salud puedan identificar pacientes con mayor riesgo de adquirir DM2, y de la mano con la terapia se puede obtener resultados positivos, ya sea en retrasar o en prevenir la DM2, y sus complicaciones (Mora, 2014).

Los tratamientos para la diabetes son variados; el recomendado para la etapa previa (prediabetes) es la metformina, la cual pertenece a la familia de las biguanidas; este fármaco reduce la resistencia a la insulina y disminuye la absorción de glucosa a nivel de intestino, por lo que puede ayudar a perder peso. Además, tiene la ventaja de no inducir hipoglucemias. No obstante, el apego terapéutico es discutible, ya que su principal efecto adverso gastrointestinal afecta de manera marcada la vida de los pacientes, además de que la anatomía y fisiología de los pacientes es variante, por lo que la intensidad o frecuencia también varía (Arocha, Navas, Aure y Palacios, 2017).

Según datos de la Agencia de Alimentos y Drogas de EE.UU. (Food and Drug Administration [FDA], 2016), menciona que está contraindicada en los pacientes con tasa de filtración glomerular (TFG) estimada por debajo de los 30 mL/minuto/1,73 m²; por ello, debido a la diversidad de pacientes, sus efectos gastrointestinales inducen a que un porcentaje de estos no se apegue al tratamiento, lo que se traduce en el progreso hacia la diabetes (Carrasco *et al.*, 2011).

Los métodos *in silico* son utilizados en el desarrollo de fármacos como herramientas que proporcionan la ventaja de reducir el costo y el tiempo, porque los resultados obtenidos pueden ser extrapolados a métodos *in vivo*, facilitando el proceso de selección de las moléculas con mejor actividad farmacológica. Además, estos permiten visualizar la unión más probable entre el ligando y el receptor, aumentando las probabilidades de que el fármaco sea más seguro y eficaz (Scior, Martínez y Salinas, 2007).

El proceso del desarrollo de fármacos tiende a ser complejo; no obstante, las nuevas herramientas permiten disminuir esta complejidad. Una de las herramientas implementadas actualmente es el cribado virtual *in silico*; este consiste en analizar de manera computacional las bases de datos de los compuestos que se pretenden usar. Su funcionalidad es permitir seleccionar los candidatos más adecuados que actúen sobre el blanco terapéutico y con la respuesta biológica esperada. Cabe mencionar que esta herramienta permite evaluar grandes cantidades de moléculas a la misma vez; por ello, se reduce el tiempo y el gasto económico que conllevaría el ser estudiado por otros medios (Rivera *et al.*, 2013).

La delfinidina ha demostrado tener actividad farmacológica en la diabetes y en otras patologías (Jankowski *et al.*, 2000). Una de las limitantes en la formulación de este tipo de moléculas (antocianidinas) es su baja solubilidad en agua y en mezclas hidroalcohólicas, viéndose afectada la farmacocinética en mayor relevancia la biodisponibilidad. Existen estrategias que se podrían usar para optimizar la molécula que se desea estudiar; una de ellas es la modificación química, o también llamada variación molecular, cuyo fin es mejorar propiedades fisicoquímicas de la molécula original; en consecuencia, afecta directamente en la biodisponibilidad, menor toxicidad y reacciones secundarias mínimas (Escalona, Carrasco y Padrón, 2008).

La presente investigación se enfoca en evaluar la molécula delfinidina y su potencial mecanismo terapéutico en la prediabetes, con el fin de obtener nuevas alternativas para combatir esta patología que va en aumento.

ANTECEDENTES

Antecedentes Históricos

El término antocianina se describió por primera vez en el año 1835 por Marquart, haciendo referencia a los pigmentos azules de las flores. Estos son pigmentos polifenólicos pertenecientes a los metabolitos flavonoides; en las plantas (frutas, flores y hojas) las antocianidinas son responsables de los colores rojo-naranja a azul-violeta. A lo largo de la historia se han identificado alrededor de 700 derivados de antocianinas estructuralmente diferentes de 27 aglicones conocidos como antocianidinas. Debido a sus componentes estructurales (fenilo), las antocianinas rara vez se encuentran en forma de agliconas. Las antocianidinas normalmente se unen a restos de azúcares (carbohidratos); estos se conjugan con el grupo hidroxilo del carbono 3 (C3) en el anillo C. Las conjugaciones a carbohidratos son las responsables de la denominación de glucósidos. Con respecto a la absorción, dependen en gran medida de sus estructuras (Wallace y Giusti, 2015).

Las antocianinas se extrajeron por primera vez en 1903, demostrando para el año 1906 que presentaban uniones con azúcares, conociéndoseles como glucósidos. En cuanto a su aislamiento y purificación, estas se aislaron en forma de cloruros en soluciones fuertemente ácidas; por ello, se les representan como cationes de flavilio. Sin embargo, para 1958 Haborner y colaboradores utilizaron métodos como la cromatografía en papel, con el fin de optimizar el proceso de purificación e indentificación.

En cuanto a su distribución, las antocianinas se encuentran en diversos tejidos vegetales (hojas, tallos, raíces y frutos); su estructura se compone por dos anillos aromáticos unidos por medio de un anillo heterocíclico oxigenado. Estas, en la naturaleza, como se menciona en el párrafo anterior, rara vez se encuentran en su forma aglicona, comúnmente conocida como antocianidinas, por lo que predomina su contraparte antocianina, la cual se encuentra conjugada con azúcares y grupos acilantes. Se conocen seis antocianidinas; entre las principales están: cianidina, delphinidina, petunidina, peonidina, pelargonidina y malvidina; dichas agliconas pueden presentar glicosilaciones o acilaciones inducidas por ácidos aromáticos o alifáticos, así como por azúcares, proporcionando alrededor de 600 antocianinas diferentes entre sí (Bueno *et al.*, 2012).

Según la investigación realizada por Friege *et al.*, (2009), en 1965, el comité de expertos de la OMS utilizó el término de prediabetes haciendo mención a pacientes con antecedentes o factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus. Esta se consideraba como la fase temprana, y solo se

podía sospechar sin poder diagnosticarla. No obstante, fue hasta el 27 de marzo del 2003 que la American Diabetes Association (ADA) definió lo que se considera como prediabetes:

Es un estado que precede al diagnóstico de diabetes tipo 2. Esta condición es común, está en aumento epidemiológico y se caracteriza por elevación en la concentración de glucosa en sangre más allá de los niveles normales, sin alcanzar los valores diagnósticos de diabetes. Se puede identificar a través de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (Tolerancia a la Glucosa Alterada, TGA) o a través de la glucemia en ayunas (glucosa alterada de ayuno, GAA). La mayoría de las personas con cualquiera de las dos condiciones desarrollará diabetes manifiesta dentro de un período de 10 años. (p. 147).

Antecedentes Internacionales

Jankowski, Jankowska y Niedworok (2000), realizaron un estudio basado en “The effect of anthocyanin dye from grapes on experimental diabetes”, con el fin de evaluar el efecto sobre el curso e intensidad de los síntomas de la diabetes en modelo animal en ratas. Para el desarrollo del estudio se tomaron como población 80 ratas con pesos de 200-250 g; estas ratas fueron divididas en cuatro grupos: el grupo I fue tomado como control; el grupo II recibió 70 mg/kg m.c. (masa corporal) de estreptozotocina intraperitoneal; el grupo III recibió 10 mg/kg m.c. de colorante de antocianina natural de vino; finalmente, el grupo IV recibió 70 mg/kg m.c. intraperitoneal de estreptozotocina y simultáneamente 1 mg/kg m.c de colorante de antocianina natural. Ellos concluyeron que el grupo II mostró importante concentración de glucosa en orina después de la inyección; además, el grupo III mostró disminución sustancial de glucosa en orina y concentraciones séricas.

Jayaprakasam, Vareed, Olson y Nair (2005), en su trabajo “Insulin secretion by bioactive anthocyanins and anthocyanidins present in fruits”, analizan la actividad secretora de insulina de manera *in vitro* en células beta pancreáticas de roedores (INS-1 832/13). En esta actividad, al ser estimulada por concentraciones de glucosa de 4mM y 10 mM, los componentes de antocianidinas utilizados en el análisis fueron: cianidina, delfinidina y glucósidos pelargonidina. En los resultados obtenidos figuraron: la pelargonidina, que demostró mayor actividad secretora de insulina en ambas concentraciones, mientras que la delfinidina no demostró una secreción a una concentración de 10 mM. Concluyen que se deben realizar estudios *in vivo* y de evaluación clínica para validar los resultados.

Abdel-Aal y Shipp (2010), en su investigación “Food applications and physiological effects of anthocyanins as functional food ingredients”, sugirieron que las antocianinas son compuestos dietéticos, los cuales tienen un papel importante en la salud humana. Además, mencionan que estas tienen efectos antioxidantes, antiinflamatorios, antitumorales, antidiabéticos, entre otros. Los autores mencionan que las dietas ricas en polifenoles pueden reducir el riesgo de obesidad y *diabetes mellitus* tipo 2. Además, llegaron a la conclusión de que es importante conocer la biodisponibilidad más enfática en la absorción y distribución de estas moléculas, ya que permitiría desarrollar productos a base de estas.

Aguilera, Reza, Chew y Meza (2011), en su publicación “Propiedades funcionales de las antocianinas”, tenían como objetivo brindar información actualizada de las propiedades de las antocianinas; en consecuencia, su potencial uso como ingredientes alimenticios y su impacto sobre la salud. En esta se menciona que las antocianinas son glucósidos de las antocianidinas, donde la parte de aglicona hace referencia a la antocianidina; dicha unión es por medio de enlaces β -glucosídico. Además, aluden que estas tienen propiedades antidiabéticas, antiinflamatorias, antitumorales, entre otras.

Miguel (2011), en su investigación “Anthocyanins: antioxidant and/or anti-inflammatory activities” realizó una breve revisión sobre las estructuras químicas, la biodisponibilidad, actividad antioxidante, antiinflamatoria de las antocianinas. Menciona que su actividad inhibitoria de enzimas digestiva es el objetivo de estudio para controlar la *diabetes mellitus* tipo 2 y la obesidad. Concluye que, al no haber evaluaciones de las actividades biológicas por parte de la FDA, impiden que estas se consideren actos para el uso humano, por lo que ellos sugieren que se deben realizar más investigaciones con el fin de evaluar: la dosis terapéutica y los beneficios reales, porque así los profesionales de Salud pueden asesorar a pacientes que pretenden incorporar dichos productos como suplementos y nutraceuticos.

Rojo *et al.*, (2012), en su investigación “*In vitro* and *in vivo* anti-diabetic effects of anthocyanins from maqui berry (*aristotelia chilensis*)”, realizaron un estudio con el objetivo de observar la respuesta de los niveles de glucosa en sangre en ayunas y la tolerancia en ratones obesos hiperglucémicos ante la administración oral de antocianinas. Los investigadores implementaron un método murino (C57BL/6J) de DM2 y un modelo celular (células hepáticas de rata (H4IIE)). Entre los resultados obtenidos, obtuvieron que a una dosis oral de antocianina mejora los niveles de glucosa en sangre en ayunas, y mejora la tolerancia de glucosa en ratones obesos hiperglucémicos

C57BL/6J. En cuanto al modelo celular, se observó una disminución en la gluconeogénesis, por medio de una disminución de la actividad de la enzima glucosa 6-fosfatasa. Finalmente, concluyeron que las formulaciones eran ricas en antocianinas, de la baya maki berry, la hiperglucemia y la resistencia en ratones. Sugieren que el mecanismo por el cual actúan estas moléculas se debe a la modulación en el metabolismo de la glucosa, en el músculo esquelético y en el hígado.

Patel, Jain y Patel (2013), realizaron una revisión titulada “Medicinal significance, pharmacological activities, and analytical aspects of anthocyanidins ‘delphinidin’: a concise report”. En dicha revisión se menciona que las antocianinas son derivados de los flavonoides, por lo que en su estructura se encontrarán dos anillos aromáticos bencénicos unidos por un puente de tres átomos de carbono, con la estructura general C6-C3-C6, los cuales pueden formar o no un tercer anillo; esta estructura brinda propiedades farmacológicas como antiinflamatoria, antidiabética, entre otras. Reiteran que la antocianina es la que se encuentra en combinación con moléculas de carbohidratos. Además, sugieren que un mecanismo por el cual actúa la delfinidina es la inhibición de fosforilación del receptor del factor del crecimiento endotelial vascular. Concluyen que la delfinidina podría utilizarse para el desarrollo de nuevas moléculas como posible tratamiento en la *diabetes mellitus* tipo 2, las enfermedades coronarias, los anticancerígenos, antitumorales, antiinflamatorios. Además, que podrían ser utilizadas como suplemento nutracéutico y alimenticio en el futuro.

Gharib, Faezizadeh y Godarzee (2013), realizaron la investigación “Treatment of diabetes in the mouse model by delphinidin and cyanidin hydrochloride in free and liposomal forms”, en la cual investigaron los efectos inhibidores *in vitro* e *in vivo* de manera libre y liposómica de la delfinidina y el cloruro de cianidina. Los investigadores usaron un método de extrusión para lograr encapsular en liposomas la delfinidina y el cloruro de cianidina. Por medio del método *in vivo*, evaluaron la antiglicación de delfinidina y cloruro de cianidina; para ello usaron un modelo animal (ratones diabéticos).

Con respecto a los resultados, la administración libre a una concentración de 100 mg/mL de delfinidina y de cloruro de cianidina redujo la tasa de glicación de la albúmina a un $30,50 \pm 3,46$ y $46,00 \pm 2,50\%$ respectivamente, mientras que de manera encapsulada con cloruro de delfinidina 100 mg / kg a ratones diabéticos a las ocho semanas podría disminuir la tasa de glicación de albúmina y HbA1c a $46,35 \pm 1,20$ y $3,60 \pm 0,25\%$, y con cloruro de cianidina podrían disminuir la

tasa de glicación de albúmina y HbA1c a $55,56 \pm 1,32$ y $4,95 \pm 0,20\%$. Finalmente, con los resultados obtenidos, concluyeron que la forma liposomal de ambas moléculas podría usarse como tratamiento de las complicaciones de la *diabetes mellitus* (Gharib *et al.*, 2013).

Molina (2013), en su investigación “Delfinidina estimula el consumo de glucosa a través de la vía de señalización de PI3K/AKT”, analizó la acción de la delfinidina en el consumo de glucosa por medio de la vía PI3K/AKT, utilizando células adenocarcinoma colorrectal humana (HT-29). El estudio lo dividió en dos fases; en la primera fase se estudió la citotoxicidad del compuesto (delfinidina) en las células antes mencionadas; para ello, se utilizó el ensayo MTT, posteriormente marcaje con IP. Los resultados de dicha fase fueron: a las 4 horas se observó que a una concentración de 50 y 100 μM de delfinidina todavía existía una alta actividad celular, a las 8 horas se obtuvieron los mismos resultados con la diferencia que la concentración fue de 100 μM ; por último, a las 48 horas se pudo confirmar que en determinado tiempo la delfinidina comenzaba a alterar las funciones celulares básicas.

Mediante análisis de *western blot* se estudió la actividad de la proteína AKt, donde se observó una alta fosforilación de dicha proteína a los 120 minutos de exposición a una concentración de 50 μM de delfinidina, por lo que permite verificar que la delfinidina sí estimula esta vía. Para poder determinar la concentración de delfinidina con mayor actividad estimuladora, se utilizó el mismo método; las concentraciones que se evaluaron fueron: 10 μM , 50 μM y 100 μM . Por medio de la técnica antes mencionada, se evaluó la participación de la vía PI3K/Akt; en este caso se utilizó el inhibidor LY294002, donde las células fueron expuestas por un periodo de 120 minutos al inhibidor y a una combinación de inhibidor más delfinidina 50 μM . Los resultados obtenidos fueron: con el inhibidor solo no hubo actividad, mientras que con la combinación se pudo obtener una marcada fosforilación. La investigadora sugiere, con los resultados obtenidos, que esta actividad puede atribuirse a que la delfinidina podría incrementar el número de transportadores de glucosa (GLUT-2) en la membrana celular de las células HT29; por ende, aumenta el consumo intracelular de glucosa, disminuyendo las concentraciones de glucosa en el medio (Molina, 2013).

Kato, Tani, Terahara y Tsuda (2015), en su investigación “The anthocyanin delphinidin 3-rutinoside stimulates glucagon-like peptide-1 secretion in murine GLUTag cell line via the Ca^{2+} /calmodulin-dependent kinase ii pathway”, proporcionan un posible mecanismo molecular de secreción de péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) en células L intestinales mediado por

antocianinas. Ellos plantearon que las antocianinas inducen la secreción de la GLP-1, por lo cual contribuye significativamente a la prevención y el tratamiento de la diabetes. Según los resultados, mostraron que la delfinidina 3-rutinósido (D3R) aumenta la secreción de GLP-1 en las células GLUTag L murina (línea celular usada en el estudio). Además, estos mismos autores sugieren que es esencial que la molécula posea tres hidroxilos o dos metoxilos en el anillo aromático, para lograr la estimulación de la secreción de GLP-1. Sin embargo, el residuo de rutinosa en combinación con tres hidroxilos en el anillo aromático tiene un efecto más potente. Además, sugieren que hay movilización de Ca^{2+} intracelular, el cual está mediada por el receptor de inositol 1,4,5-trifosfato. Finalmente, mencionan que esta respuesta podría estar mediada por el receptor acoplado a proteína G40 (GPR40) e independiente de las vías cAMP / PKA, PKC y MEK-ERK (Kato *et al.*, 2015).

Mancini y Poitout (2015), en su trabajo “GPR40 agonists for the treatment of type 2 diabetes: life after “taking” a hit. Diabetes”, tenían el objetivo de brindar información de conceptos previamente establecidos y nuevos relacionados con la farmacología básica del receptor GPR40 y la perspectiva de la posibilidad de desarrollar fármacos basados en el antes mencionado receptor, como tratamiento en la *diabetes mellitus* tipo 2. Para el desarrollo de la investigación, se basaron según los datos que recopilaron de estudios preclínicos y clínicos. Estos autores concluyeron que se ha demostrado que la activación de GPR40 mejora el control glucémico al estimular la secreción de insulina dependiente de la glucosa.

Hidalgo (2016), realizó su tesis doctoral “Delfinidina modula la homeostasia de la glucosa a través del receptor GPR40 en células intestinales”, con el fin de explicar que el mecanismo de acción por el que actúa la molécula en la regulación de la glucosa. El autor propone que dicho mecanismo se debe a la activación del receptor GPR40. Para medir los efectos, empleó el modelo animal ratones RF/J y C57BL6/J: la parte utilizada fue el yeyuno; además, usó líneas celulares intestinales HT-29, Caco-2 y NCM460. Los ensayos realizados para determinar lo antes mencionado fueron electrofisiológicos en cámara de Ussing, esto para evaluar el cotransportador sodio-glucosa SGLT1 en intestino; captación de análogos de glucosa radioactivos, con el propósito de medir la captación total de glucosa; por medio de fluorimetría determinó las concentraciones de calcio intracelular Ca^{2+} ; en el AMPc intracelular utilizó western-blot. Finalmente, analizó la activación de la vía proteína-quinasa en enterocitos.

Según sus resultados, la delfinidina inhibió la captación de glucosa intestinal secundaria a la activación del receptor GPR40; además, afecta de manera inhibitoria en el transporte

electrogénico de glucosa intestinal mediado por SGLT1. Asimismo, menciona que la señalización intracelular posterior a la activación involucra a AMPc y oscilaciones del Ca²⁺ citosólico; de manera extra, indujo la activación de la vía de quinasas PI3K/Akt por un mecanismo independiente de GPR40. Finalmente, concluye que dicho mecanismo de acción local de la delfinidina sobre células intestinales, mediado por el receptor GPR40, podría explicar en parte su efecto antidiabético (Hidalgo, 2016).

Gowd, Jia y Chen (2017) realizaron la investigación “Anthocyanins as promising molecules and dietary bioactive components against diabetes -a review of recent advances”, con el objetivo de encontrar hallazgos recientes sobre los efectos antidiabéticos de las antocianinas en varios órganos, enfocándose en las investigaciones donde se estudian el mecanismo celular y molecular, involucradas en el efecto farmacológico de estas moléculas bioactivas. Los investigadores llegaron a la conclusión de que existen numerosos estudios, donde se comprueba que las antocianinas tienen efectos farmacológicos beneficiosos como antioxidantes, antimutagénicos, antiinflamatorios y angiogénicos; especialmente, tienen efecto sobre vías de señalización en múltiples órganos y tejidos; algunos de estos órganos son: hígado, páncreas, riñón, tejido adiposo, músculo esquelético y cerebro.

Con respecto al efecto en páncreas, las antocianinas protegen a las células β , mejoran la resistencia a la insulina, aumentan la secreción de la insulina; en el hígado, su acción permite mejorar la función hepática e inhibe enzimas que hidrolizan los carbohidratos. Finalmente, mencionan que la función antidiabética también se le puede atribuir a su efecto antioxidante; por ello, estas moléculas son relevantes en nuevas terapias farmacológicas en la prediabetes y, por consiguiente, en la *diabetes mellitus* tipo 2 (Gowd *et al.*, 2017).

Han *et al.*, (2018), en su investigación “YH18968, a novel 1,2,4-triazolone g-protein couple receptor 119 agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus”, trabajó con el objetivo de identificar y evaluar un nuevo agonista del receptor GPR119, como un candidato terapéutico en la *diabetes mellitus* tipo 2. Esta evaluación la realizaron por medio de la síntesis de derivados de 1,2,4-triazolona (YH18968 y MBX2982) como agonista del receptor GPR119, y mediante métodos *in vivo* se evaluó el efecto terapéutico. Al utilizar la línea celular de ovario de hámster chino (CHO-K1) por medio de esta, se evaluaron los niveles de adenosín monofosfato cíclico (AMPc), y la dosis utilizada del derivado fue de 2,8 nM. En línea celular L murina GLUTag se utilizó para medir la liberación de insulina a una dosis de 0,1 nM. Además, se midieron la citotoxicidad a concentración

letal al 50% del derivado, empleando células beta de hámster (HIT-T15), células L de ratón (GLUTag) y hepatocitos humanos (HepG2), y la farmacocinética usando ratones C57BL/6J machos de ocho semanas de edad.

Los resultados de la evaluación de la citotoxicidad se dieron con el primer derivado a una concentración de $>100 \mu\text{M}$ en las tres líneas celulares; en cambio, para el segundo derivado se utilizaron $34,0\mu\text{M}$, $12,2\mu\text{M}$ y $15,9\mu\text{M}$ respectivamente en las líneas celulares. La citotoxicidad fue menor con el primer derivado. En cuanto a la farmacocinética, se administró vía intravenosa y oral. En vía intravenosa, se observó que se absorbió rápido el primer derivado con un T_{max} de 0,5h de 1 a 100 mg/kg; en cuanto a la vía oral, se obtuvo que al aumento del primer derivado aumentaba la dosis; sin embargo, no fue proporcional, pues la relación fue de 1:0 10,0:100,0; en la concentración máxima la relación fue de 1,0:4,5:8,7; la biodisponibilidad disminuyó drásticamente a medida que aumentaba la dosis, con valores del 4,8 al 40,0% a una dosis de 1 a 100mg/kg. Finalmente, los investigadores concluyeron que el agonista de GPR119 (YH18968) demostró un efecto terapéutico en el control de glucosa en sangre, por lo que se considera un candidato terapéutico (Han *et al.*, 2018).

Delgado (2019) desarrolla una investigación “Síntesis y evaluación antidiabética de hidantoínas y bioisómeros ácidos” con el objetivo de diseñar, sintetizar y evaluar *in silico* e *in vivo* la acción de los compuestos de hidantoína y bioisómeros ácidos en dianas farmacológicas GPR40, aldosa reductasa y PTP-1B. La síntesis de dichos compuestos se realizó con base en técnicas espectroscópicas (RMN de H y C) y espectrocométricas (EM); con respecto a la evaluación *in silico*, se llevó a cabo por medio de herramientas quimioinformáticas, donde se obtuvieron datos del acoplamiento a las dianas farmacológicas antes mencionadas; finalmente, para la evaluación *in vivo* solo se utilizaron los compuestos elegibles, mediante un consenso en modelo murino experimental de diabetes no insulino dependiente.

Delgado concluye que las propiedades farmacológicas de los compuestos diseñados por medio de la evaluación *in silico* dos (THA-1 y THA-4) fueron legibles para ensayos *in vitro* e *in vivo*, THA-1. Al analizarlos en modelo murino no insulino dependiente demostró que disminuyeron las concentraciones de glicemia plasmática tras las primeras horas de la administración única; por otro lado, THA-4 no tuvo tal efecto, debido a que necesitaba ser biotransformado. Finalmente, la investigadora menciona que las herramientas quimioinformáticas brindan gran ayuda al evaluar posibles compuestos bioactivos (Delgado, 2019).

Khalid, Abotaleb, Kubatka, Kajo y Büsselberg (2019) realizaron la investigación “Flavonoids and their anti-diabetic effects: cellular mechanisms and effects to improve blood sugar levels”, con el objetivo de resumir el conocimiento actual sobre los efectos antidiabéticos de los flavonoides de la dieta y los mecanismos moleculares subyacentes en vías como: AMPK, PPAR Y NF-kB. Los autores mencionan que la delfinidina se encuentra ampliamente distribuida en verduras y frutas. En cuanto a los resultados, los cuales se obtuvieron por medio de estudios *in vivo* en ratones diabéticos, se demostró que la delfinidina a una concentración de 100 mg/kg previene lesiones de la función de las células endoteliales asociadas con la diabetes. Además, disminuye la glicación de hemoglobina glicosilada (HbA1c). Añaden que la actividad de la delfinidina en tejidos y líneas celulares intestinales humanas lo hace a través del receptor GPR40. Los resultados de esta revisión, proporcionan un panorama positivo en la acción de estas moléculas en la *diabetes mellitus*; sin embargo, los mecanismos de acción y efectos secundarios no están esclarecidos, por lo que, estos investigadores concluyen que es importante indagar más sobre estos procesos.

Promyos, Temviriyankul y Suttisansanee (2020), en su trabajo de investigación “Investigation of anthocyanidins and anthocyanins for targeting α -glucosidase in *diabetes mellitus*”, analizaron la actividad de las antocianidinas sobre la enzima α -glucosidasa, por medio de métodos computacionales de anclaje molecular. Los resultados obtenidos evidenciaron que las antocianidinas inhiben a una concentración de 4-55 μ M de estas moléculas. La antocianidina que presentó mayor inhibición fue la delfinidina, mientras que la molécula con menor actividad fue la malvidina. Además, sugieren que el efecto inhibitorio de la delfinidina se podría considerar mixto(reversible) en mayor proporción del tipo inhibición no competitivo; la constante de inhibición de esta actividad es de 78 nM.

También, los investigadores mencionan que las modificaciones en la molécula de la delfinidina, ya sea añadiendo un glucósido en el carbono 3 (C3) del anillo C, disminuye significativamente la actividad inhibitoria; mientras que añadir un glucósido en el C3 del anillo C y en el C5 del anillo A, anula la actividad inhibitoria. Los investigadores concluyeron que estas moléculas pueden ser utilizadas para el tratamiento en la diabetes, tomando en cuenta la enzima α -glucosidasa como blanco molecular (Promyos *et al.*, 2020).

Antecedentes Nacionales

Tras haber indagado en bibliotecas de diferentes centros universitarios nacionales, como: Universidad Internacional de Las Américas, Universidad de Costa Rica, entre otros, y medios digitales, no se logró encontrar estudios acerca del uso de los métodos *in silico* en los que evalúen el potencial mecanismo de acción de la delfinidina como tratamiento en la prediabetes.

PROYECCIONES

- Se pretende obtener una base de datos con análogos de la molécula delfinidina, que cumplan con las propiedades fisicoquímicas de un prototipo farmacológico.
- Con la presente investigación, se busca determinar el posible mecanismo terapéutico de los análogos de la molécula delfinidina mediante herramientas computacionales de anclaje molecular.
- Se desea lograr una metodología de síntesis química del análogo de la molécula delfinidina, que cumpla con un perfil adecuado de candidato terapéutico en la prediabetes.

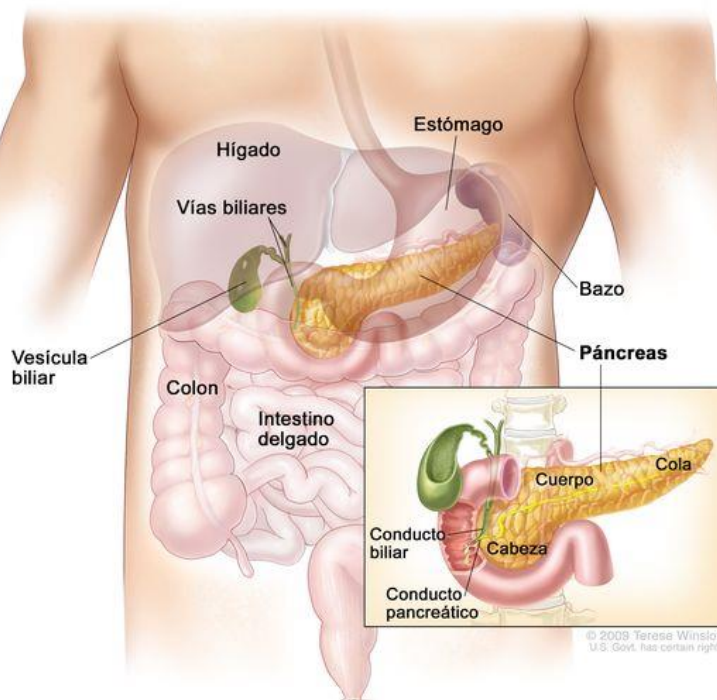
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

Generalidades de la prediabetes

Páncreas y su función endocrina

El páncreas es una glándula en forma de pera, ubicada retroperitoneal, por detrás del estómago, a nivel de las vértebras lumbares 1 y 2, proximal al bazo, hígado, intestino delgado y a la vesícula biliar. Mide alrededor de 15 a 23 cm de largo, 4 cm de ancho y 5 cm de grueso, y con un peso aproximado de 70 a 150 g, el cual se divide en tres partes: cabeza, cuerpo y cola; la parte de la cabeza se acopla al duodeno y la cola con el bazo. Esta glándula cumple con dos funciones principales: la exocrina y la endócrina; se encuentran separadas por una cápsula conectiva y por células gliales (Segarra, 2006).

Figura 1. Ubicación anatómica del páncreas



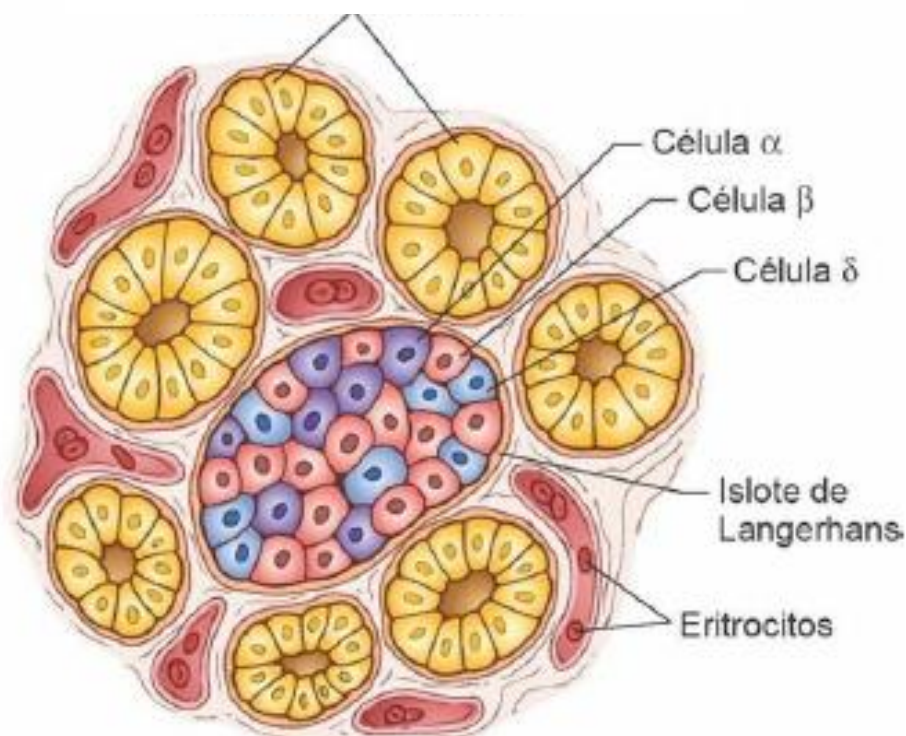
Nota: Winslow (2009).

Con respecto a la función exocrina, conforma el 80% del volumen del páncreas, y se encarga de la digestión, ya que sus células sintetizan enzimas involucradas en estos procesos; por

ejemplo, las lipasas y amilasas responsables de metabolizar ácidos grasos y proteínas. También, regula el pH del quimo que proviene del duodeno (Segarra, 2006). Además de la función antes mencionada, el páncreas exocrino es el encargado de producir el jugo pancreático, que debe ser alcalino, con el fin de regular el medio para una buena acción enzimática, siendo fundamental en el proceso digestivo (Sastre, Sabater y Aparisi, 2005).

La función endocrina está conformada por los islotes de Langerhans (Figura 2), que son agrupaciones ovoides de células, y se encuentran dispersados por el parénquima pancreático; sin embargo, predominan en la parte de la cola del páncreas. Contienen varios tipos de células, y de estas las tres principales: células *alfa* (α), encargadas de secretar glucagón, *beta* (β), que secretan insulina, y *delta*, las cuales secretan la somatostatina; estas hormonas son secretadas directamente al torrente sanguíneo (Grossman, 2014).

Figura 2. Islote de Langerhans



Nota: Grossman (2014, p. 2524).

El páncreas endocrino conforma el 1-2% de la masa total; además, posee alrededor de uno a dos millones de islotes de Langerhans. Son altamente irrigados y se asocian con capilares donde

se vierten las hormonas que se sintetizan; la manera en que se encuentran acomodadas permite que haya un control paracrino de su secreción (Gal, López, Martín y Prieto, 2007). El flujo sanguíneo proveniente de los islotes se excreta en la vena porta del hígado; esto la diferencia de los demás órganos endocrinos (Grossman, 2014).

Las células β son las más comunes, y comprenden un 60-75% del total de células que integran a los islotes; estas se encuentran en el centro rodeadas por las α . Las células β en su citoplasma contienen gránulos de insulina, la cual es sintetizada por ribosomas que se adhieren al retículo endoplasmático de las células β , y son transportadas hacia el aparato de Golgi para ser empacadas en gránulos con vesículas; finalmente, se excreta por medio de exocitosis (Barrett, Barman, Boitano y Brooks, 2013).

Las hormonas secretadas son de carácter polipeptídico, las cuales tienen función reguladora del metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos. Sus funciones principales se dividen en cuatro: asegurar el almacenamiento correcto de los alimentos ingeridos en forma de triacilglicéridos y glucógeno, movilizar las reservas energéticas cuando exista un estímulo de falta de alimento, aumento en la actividad física o en situaciones estresantes, estabilizar las concentraciones de glucosa plasmática; por último, favorecer el crecimiento (Laserna y Rocha, 2011).

Regulación secretora de la insulina y su actividad en el metabolismo de carbohidratos

La insulina es una hormona polipeptídica de carácter anabólica, la cual está formada por dos cadenas lineales unidas por medio de puentes disulfuro (Figura 3). Como previamente se mencionó, se sintetizan en las células β y para que la insulina llegue a circulación sanguínea debe pasar por diversas estructuras como lámina basal y capilares. Debido a su origen polipeptídico, la insulina se sintetiza como prehormona; por ello, necesita ser biotransformada por medio de la pérdida de un péptido señalizador de 23 aminoácidos, dando paso a la formación de los enlaces de disulfuros, y a la pérdida del péptido conector (péptido C) antes de su secreción (Barret *et al.*, 2013).

hormonas, incretinas, gradientes electroquímicos de cationes calcio y potasio, entre otros (Montero, Rodríguez, Rodríguez y Niño, 2020).

El proceso por el cual se da la secreción de la insulina es dependiente a los niveles de glucosa circulante, como anteriormente se mencionó. La entrada de glucosa, a las células β pancreáticas, desencadena una serie de reacciones metabólicas que finalizan en la producción de ATP y ADP; estos, a su vez, estimulan la apertura o el cierre de canales, como es el caso de los canales de potasio. Este cierre de canales de K^+ inducen la despolarización en la membrana plasmática, provocando la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje. Debido a este proceso, las concentraciones de calcio citosólico aumentan, induciendo al proceso de exocitosis de vesículas con el de insulina, al promover la fusión de estos a la membrana plasmática (Mancini y Poitout, 2015).

La secreción de la insulina se da en dos fases, por lo que se dice que este proceso es bifásico. La primera fase ocurre de manera rápida y transitoria; esto se podría explicar por el hecho de que existan vesículas pre-acopladas a la membrana plasmática; en cambio, en la fase dos, ocurre de manera lenta y prolongada, debido a que necesita movilizar las vesículas intracelulares del reservorio hacia la membrana plasmática, y esto requiere cambios en el citoesqueleto de la célula (Mancini y Poitout, 2015).

La función neta de esta hormona es estimular el almacenamiento de carbohidratos, proteínas y lípidos, por lo que posee diversos efectos, los cuales se clasifican según el tiempo de inicio al efecto, y se clasifica en rápida, intermedia y tardía (Tabla 1). Sin embargo, el más conocido es el efecto hipoglucemiante. La acción sobre carbohidratos, principalmente, es el ingreso de la glucosa a las células, primordialmente en musculares y adiposas; la deficiencia o ausencia de la insulina afecta de primera mano a las células antes mencionadas (Barrett *et al.*, 2013).

Tabla 1. Acciones principales de la insulina

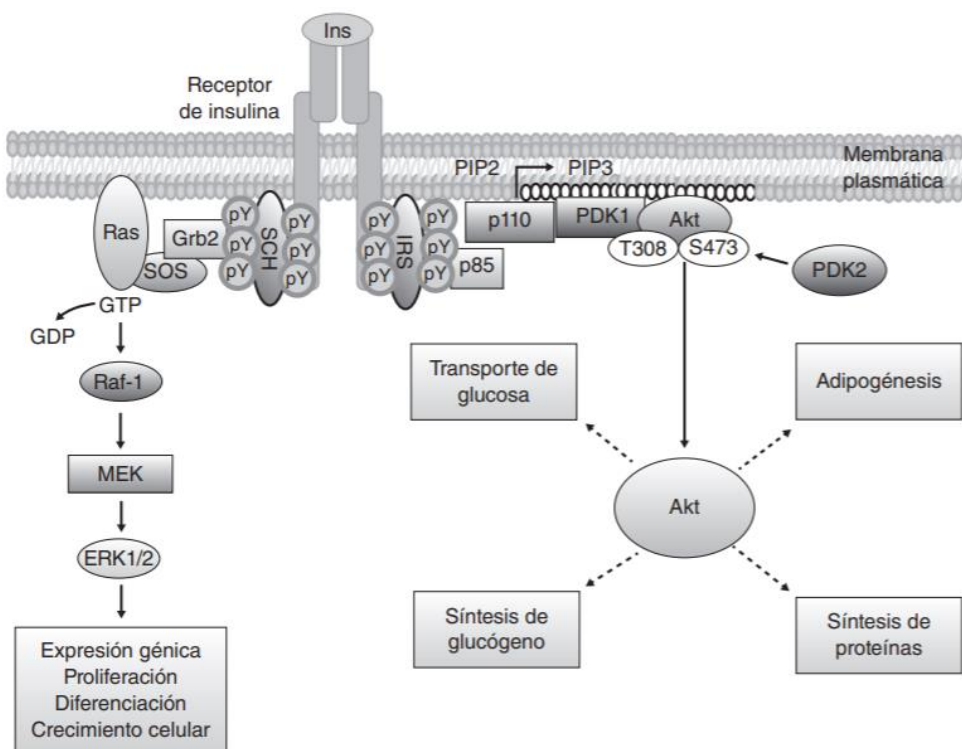
Rápida (segundos)
Mayor transporte de glucosa, aminoácidos y potasio en células sensibles a la insulina
Intermedia (min)
Estimulación de la síntesis de proteínas
Inhibición de la desintegración de proteínas
Activación de enzimas glucolíticas y la glucógeno sintasa
Inhibición de la fosforilasa y de enzimas gluconeogénicas
Tardías (horas)
Aumento de la concentración de mRNA para las enzimas lipógenas y de otro tipo

Nota: Barrett *et al.*, (2013, p. 434).

La insulina actúa directamente sobre el metabolismo de la glucosa en diversos tejidos, esencialmente a nivel de hígado, donde inhibe la glucogenólisis y la gluconeogénesis, además de estimular la síntesis de glucagón; por ello, aumenta la utilización de la glucosa. En cuanto al músculo, el almacenamiento ocurre lentamente, promueve la migración de los transportadores Glut-4, los cuales se encuentran almacenados en vesículas, facilitando la captación de glucosa, y estimula la síntesis de glucógeno y glucólisis. Otro tejido en el que se encuentra es el adiposo; la diferencia es que la glucosa no se almacena como glucógeno, sino que lo hace como glicerol (Ritter *et al.*, 2020).

El efecto de la insulina sobre la diana molecular se produce si previamente existe una unión a su receptor en la membrana plasmática; este receptor es de carácter heterotetrámero (Figura 4), el cual posee dos unidades simétricas conectadas por puentes de disulfuro. La subunidad α del receptor de insulina, corresponde a una proteína extracelular, y la subunidad β es una proteína de transmembrana que acopla la unión extracelular con las acciones intracelulares. Al activarse la subunidad α debido a la unión de esta con la insulina, induce la activación de la subunidad β , iniciando la autofosforilación (unión de fosfato a residuos de tirosina de la porción intracelular del receptor) (Gal *et al.*, 2007).

Figura 4. Esquema representativo del receptor de insulina y sus efectos al activarse



Nota: Gutiérrez, Roura y Olvidares (2017, p. 217).

El proceso antes descrito, induce que se active el dominio enzimático (tirosinquinasa) del receptor. Diversas enzimas intracelulares serán fosforiladas, por lo que el efecto neto de estas fosforilaciones es poder inducir a la activación de algunas enzimas y factores de transcripción, así como la inactivación de otras proteínas, para dirigir de este modo la maquinaria metabólica intracelular y producir los efectos deseados; estos efectos se dan principalmente en momentos de alimentación (Gal *et al.*, 2007).

El efecto de la insulina sobre el metabolismo de los carbohidratos, principalmente, se expresa en facilitar el transporte de la glucosa al interior de las células adiposas y musculares, por lo que las concentraciones de glucosa en sangre disminuyen. El mecanismo de transporte de la glucosa varía según el tejido; por ejemplo, en el adipocito y en la fibra muscular ingresa por medio de difusión facilitada, a través de transportadores GLUT4. Además, la acción sobre el metabolismo de carbohidratos se potencia por medio de activación de la enzima glucógeno-sintasa e inhibición

de glucógeno fosforilasa, además de las enzimas de la glucólisis, favoreciendo el almacenamiento y su uso de glucosa (Calderón, 2007).

La insulina aumenta la cantidad de transportadores; estos transportadores de glucosa se nombran como transportadores GLUT, los cuales se encargan del transporte por difusión facilitada, se localizan a través de las membranas celulares, mostrando dentro de las células sus terminaciones amino y carboxilo terminal (Tabla 2). Se diferencian de otros al no depender de electrolitos como el sodio (Na^+). Uno de los transportadores más relevantes es el GLUT-4, ya que su expresión es dependiente de insulina; este receptor es el que se utiliza para el transporte al tejido muscular y al tejido adiposo (Patiño y Echeverri, 2006).

Tabla 2. Principales transportadores de glucosa en mamíferos

Clasificación	Función	Sitios principales de expresión
Cotransportador de Na^+ -glucosa		
SGLT 1	Absorción de glucosa.	Intestino delgado, túbulos renales.
SGLT 2	Absorción de glucosa.	Túbulos renales.
Difusión facilitada		
GLUT 1	Captación de glucosa.	Placenta, barrera hematoencefálica, encéfalo, eritrocitos, riñones, colon y otros órganos.
GLUT 2	Sensor de glucosa por la célula β .	
GLUT 3	Captación basal de glucosa.	Encéfalo, placenta, riñones y otros órganos.
GLUT 4	Captación de glucosa estimulada por insulina.	Miocardio y músculo de fibra estriada, tejido adiposo y otros tejidos.
GLUT 5	Transportador de fructosa.	Yeyuno, semen.

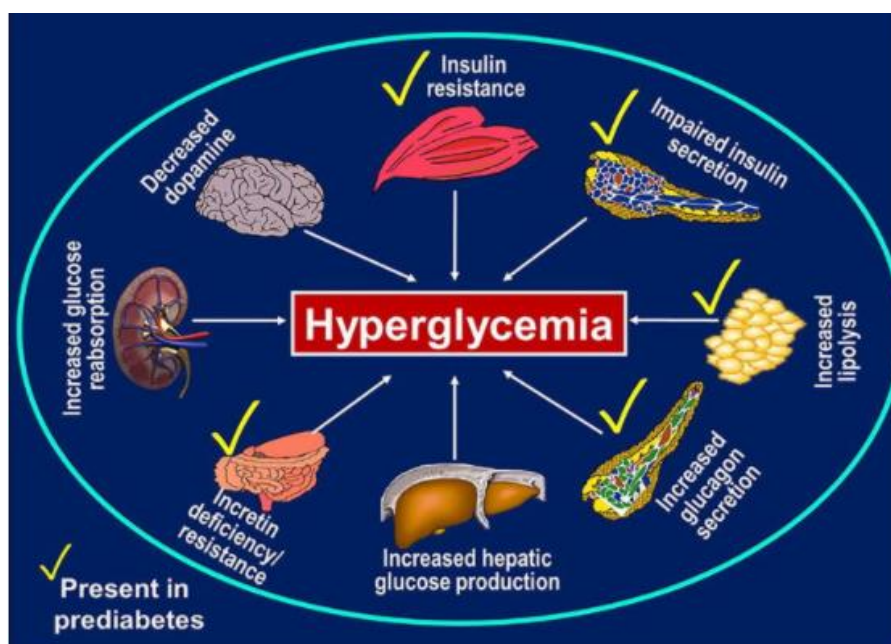
Nota: Elaboración propia, adaptada de Barrett *et al.*, (2013, p. 435).

Fisiopatología de la prediabetes

La prediabetes se define como el primer evento o situación de riesgo de padecer DM2 y complicaciones vasculares en personas con tolerancia a la glucosa alterada (TGA), o glicemia en ayunas alterada (GAA), y en la mayoría de los casos se acompaña de factores como la obesidad, dislipidemia, entre otros. Este periodo se da como resultado de diversas alteraciones que convergen en una disfunción de las células β pancreáticas. Esta disfunción da como resultado una disminución de la respuesta secretora inicial de la insulina; por ende, incrementa los niveles de glucosa y otros nutrientes. También, puede inducir un aumento de la secreción de insulina en respuesta a la hiperglicemia posprandial mantenida, resultante de la deficiente incorporación de glucosa a la célula, a consecuencia de la resistencia de los tejidos a la acción de la insulina, y puede presentarse de manera aislada o simultáneamente (González, Buchaca y Licea, 2011).

Los procesos fisiopatológicos involucrados en prediabetes (Figura 5) son similares a la DM2, caracterizándose por la resistencia a la insulina (IR), siendo este un factor importante en la disminución en la tolerancia de la glucosa. La tolerancia a la glucosa se encuentra disminuida en la diabetes, debido a la menor entrada de glucosa a las células de músculo estriado, liso y miocardio; además, disminuye la captación de la glucosa en hígado. Sin embargo, la absorción intestinal de glucosa no se ve interrumpida, al igual que la captación en cerebro y eritrocitos (Alcivar y Castro, 2007).

Figura 5. Procesos fisiopatológicos presentes en la prediabetes

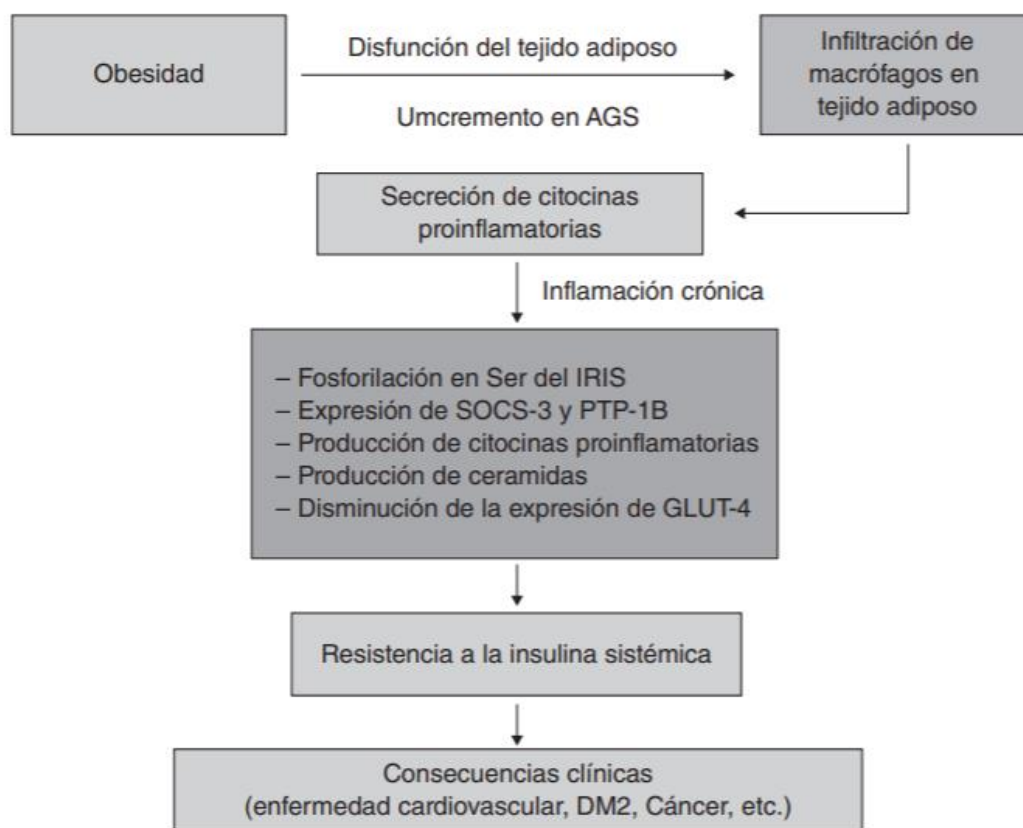


Nota: Brannick y Jack (2018).

La sobreproducción de ácidos grasos libres, los cuales a su vez inducen la síntesis de moléculas intermediarias como ceramidas y diacilglicerol (DAG), aunada a la deficiente eliminación de estos intermediarios, se consideran como causantes de inducir resistencia a la insulina en músculo esquelético. Esto se debe a que en el caso del DAG activa la fosforilación de serina quinasa, la cual inhibe la transducción de señales del sustrato del receptor de insulina 1 (IRS-1), mientras que las ceramidas alteran la señalización de la insulina por Akt, disminuyendo la utilización de la glucosa (Huang, Liu, Guo y Su, 2018).

La resistencia a la insulina (Figura 6) en músculo esquelético sucede antes de que las hiperglucemias sean evidentes; los efectos son similares a lo que sucede en otros tejidos; existe una disminución de la captación de glucosa por insulina, traduciéndose en señalización errónea de insulina y efectos a nivel intracelular, como una alteración en el transporte de glucosa, reducción de la fosforilación y oxidación de la glucosa, así como la síntesis de glucógeno; no obstante, los procesos fisiopatológicos de esta anomalía pueden explicarse en que está asociada con la obesidad y el síndrome metabólico. El metabolismo alterado de los ácidos grasos, como se menciona anteriormente, es fundamental en el proceso fisiopatológico (Abdul-Ghani y DeFronzo, 2010).

Figura 6. Diagrama de los procesos fisiopatológicos hacia la resistencia a la insulina



Nota: Gutiérrez *et al.*, 2017 (p. 217).

Otro factor que se ha estudiado es la disminución anormal de la acción de las incretinas, la cual juega un papel importante en la secreción de insulina; además de procesos inflamatorios debido a la expresión aberrante de citocinas proinflamatorias, así como una disminución de glucagón por las células α (Brannick y Jack, 2018).

Diagnóstico de la prediabetes

Existe un consenso sobre los criterios de diagnóstico para la prediabetes; dentro de estos el más relevante es el ITG, debido a que es altamente sensible en incidencia de DM. Los primeros cuatro criterios se miden por medio de exámenes de laboratorio (Tabla 3); esto se debe a que la mayoría no presenta sintomatología.

Tabla 3. Datos diagnósticos para prediabetes

Criterio	Valor
HbA1c	5,7% a 6,4%
Tolerancia a la glucosa	140 a 199 mg/dL
Glucosa en ayunas	100 a 125 mg/dL o con tratamiento por hiperglicemia crónica
Circunferencia de cintura elevada	≥ 90 cm en hombre y ≥ 80 cm en mujeres
Triglicéridos elevados	≥ 150 mg/dL o con diagnóstico de hipertrigliceridemia con tratamiento
HDL-Colesterol disminuido	Menor de 40 mg/dL en hombres o con tratamiento, y 50 mg/dL en mujeres o con tratamiento
Presión arterial elevada	$\geq 130 / \geq 85$ mmHg o personas con tratamiento antihipertensivo

Nota: Modificado de Caja Costarricense de Seguro Social. *Guía para la atención de las personas diabéticas tipo 2*. (2007, p. 19).

Complicaciones asociadas a la prediabetes

La prediabetes se asocia directamente con enfermedades cardiovasculares, inclusive antes de progresar a DM; por lo que se considera un factor de riesgo a padecer enfermedades macrovasculares. Principalmente se relaciona con la arterosclerosis: esto se debe a que los niveles de fibrinógeno y proteína C reactiva se encuentran altos, los cuales son proaterogénicos. Entre las principales complicaciones están la enfermedad arterial coronaria y la falla diastólica cardiaca (Zand, Ibrahim y Patham, 2018).

Según los resultados de un metaanálisis basado en 35 estudios, concluyeron que hay relación del infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad de las arterias coronarias y aterosclerosis con la prediabetes. Sin embargo, si se interviene temprano la prediabetes, se disminuye la rigidez arterial, por lo que puede disminuir las probabilidades de presentar las complicaciones. Otra patología con la que se relaciona la prediabetes es la enfermedad vascular periférica; no obstante, el proceso por el que afecta no se tiene esclarecido, pero se le atribuye a la dislipidemia, además de la presencia de marcadores proinflamatorios (Brannick y Jack, 2018).

Los pacientes con prediabetes tienen mayor riesgo de presentar alteraciones metabólicas, lesión vascular, como dislipemia, hipertensión, hiperinsulinemia, y eventos vasculares previos al diagnóstico de diabetes. El riesgo de presentar retinopatías, en comparación con pacientes con DM diagnosticada, es casi similar (González *et al.*, 2011).

Tratamiento farmacológico y no farmacológico para la prediabetes

El tratamiento no farmacológico para la prediabetes se enfoca en mejorar la calidad de vida de los pacientes, desde la salud mental y física, con el fin de disminuir el riesgo de progresión hacia la DM2. Algunas recomendaciones estipuladas en la guía costarricense para la atención de la persona con DM2, es fomentar la actividad física y el autocuidado. El tiempo que se recomienda en personas adultas y adultas mayores es de al menos 30 minutos (min) diarios, mientras que los niños y jóvenes requieren 60 min diarios (Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), 2020).

Los beneficios de realizar estas actividades incluyen cambios en la apariencia física, que se debe a la disminución del peso y talla, además de disminución de grasa (lípidos) y disminución del grado de estrés. Otros beneficios son: mejora en la eficiencia de la insulina, disminución de la glucemia, debido a que, al realizar actividad física, se consume glucosa, hay disminución del

sobrepeso y obesidad, se reduce el riesgo en un 50% de padecer DM, se disminuye el riesgo de morir por enfermedades cardiacas y cardiovascular, se previene y se controla la hipertensión arterial (HTA), entre otros. Algunos componentes para adaptar a la condición física (Tabla 4) (Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), 2020).

Tabla 4. Frecuencia, intensidad, tiempo y ejercicios para la población general

Ejercicio	Frecuencia	Intensidad	Tiempo Diario (min)	Tipo	Recomendacion
Aeróbico	Mínimo tres veces por semana	Baja a moderada	30 min en adultos. 60 min en jóvenes y niños.	Caminata en calle o caminata, trote. Máquinas elípticas	El tiempo entre sesiones no debe sobrepasar las 48 horas. Cada sesión debe durar un mínimo de 10-15 minutos. Utilizar calzado adecuado y vestimenta apropiada. Revisar constantemente los pies.
Anaeróbico	Mínimo dos veces por semana.	Baja a moderada.	30 min adultos 60 min niños y jóvenes.	Ejercicios con peso corporal, ligas, máquinas y peso externo. Saltar.	Priorizar el trabajo de grandes musculaturas.
Flexibilidad	Mínimo tres veces por semana.	Baja.	Estiramiento de 10 a 20 min.	Ejercicios específicos para músculos y para articulaciones	Se debe realizar diariamente, incorporando ejercicios dentro

				(para estirar cuello, brazos, piernas y tobillos).	de las actividades cotidianas o de la rutina de ejercicio aeróbico o anaeróbico, tanto en la fase inicial como en la final de recuperación. Se debe evitar el rebote; al estirar de manera pausada y sin exigir los movimientos.
Equilibrio y coordinación.	Mínimo tres veces por semana.	Baja a moderada.	Inmerso en las actividades diarias y rutinas de ejercicio.	Caminar, bailar, andar en bicicleta, correr	Se deben realizar diariamente, incorporando ejercicios dentro de la rutina de ejercicio aeróbico o anaeróbico. Se deben realizar ejercicios de equilibrio y coordinación, con calzado que

					brinde buena estabilidad.
--	--	--	--	--	---------------------------

Nota: Elaboración propia, adaptada de Caja Costarricense de Seguro Social -CCSS- (2020). *Guía para la atención de la persona con diabetes mellitus tipo 2.*

La metformina es la biguanida más utilizada en el mundo; tiene acción en la regulación de la glucemia en pacientes con DM. Su acción farmacológica la realiza mediante el incremento de la actividad enzimática proteína quinasa activada por monofosfato de adenosina (AMPK), inhibe la glucólisis aeróbica en músculo esquelético y favorece la glucólisis anaeróbica, resultando en el aumento del consumo de glucosa en músculo esquelético; mientras, a nivel hepático, inhibe la gluconeogénesis. Clínicamente, la metformina reduce la resistencia hepática a la insulina, mejorando la sensibilidad de insulina en tejidos periféricos. La diferencia de este fármaco es que no induce a la hipoglucemia, debido a que no tiene acción en el proceso de secreción de insulina (Hernández *et al.*, 2011).

Con respecto a la vía de eliminación, la metformina se elimina en un 90% por vía renal y un 10% en heces, por lo que se debe tener cuidado en pacientes con enfermedad renal, ya que puede ser consecuencia de la DM. Según datos de la FDA, este fármaco está contraindicado en pacientes con tasa de filtración glomerular (TFG) por debajo de 30 mL/min/1,73 m² (Navarro y Hao, 2018).

Datos obtenidos de estudios como Diabetes Prevention Program (DPP), Ensayo clínico STOP, XENDOS, TRIPOD, PIPOD, DREAM y ACT-NOW, recompila información importante sobre el tratamiento farmacológico en la prediabetes, entre ellos están metformina (ensayo DPP), acarbosa (ensayo STOP), orlistat (XENDOS) y glitazonas (TRIPOD, PIPOD, DREAM y ACT-NOW). Los investigadores mencionan que la metformina a una concentración de 850 mg/ dos veces al día reduce en un 31% la tasa de incidencia de DM. Con respecto al fármaco acarbosa, el cual reduce en un 25 % la incidencia de DM, un 28% mantuvo la intolerancia a la insulina y un 32.7% evolucionó a diabetes; sin embargo, acarbosa sí disminuyó la probabilidad de desarrollar complicaciones. Según los datos obtenidos sobre orlistat en pacientes obesos (IMC >32), disminuye en un 45% la incidencia a la diabetes. Los estudios se realizaron con diferencias de tiempo (3 años, 4 años). En cuanto a los estudios PIPOD y TRIPOD, respaldan los efectos de tiazolinedionas (TZD), o también conocidas como glitazonas, que tienen un efecto farmacológico

importante como preventivos de diabetes, con un nivel de hasta el 82% anunciado recientemente para la Pioglitazona; sin embargo, promueven la ganancia de peso, el cual podría ser contraproducente (Friege *et al.*, 2009).

Uno de los inhibidores de α -glucosidasa más empleado como tratamiento en pacientes con DM es la acarbosa; esta es una pseudotetrascátido con acción inhibitoria competitiva de la enzima; se indica como tratamiento inicial después del diagnóstico o cuando no se cambia el estilo de vida. La acarbosa inhibe mayormente en la parte proximal del intestino, provocando una menor absorción de carbohidratos; usualmente se puede combinar con otros antidiabéticos, con el fin de obtener mejores resultados en el control de la glucemia (Juan, 2016).

Para un abordaje terapéutico adecuado de la prediabetes es necesario considerar dos fases terapéuticas. La fase 1 corresponde al programa de modificación en el estilo de vida, donde se considera de 6 meses máximo, 12 meses como lapso adecuado de tiempo para evaluar la efectividad de dicha terapia. En esta fase se evalúa: pérdida de peso (mínimo 5% del peso original), indicadores metabólicos (glucosa en ayunas, entre otros), siendo estos indicadores los más importantes a evaluar el progreso hacia la DM. En cuanto a la fase 2, que corresponde al programa complementario con farmacoterapia (Tabla 5), actualmente no se reportan ensayos clínicos donde se evalúen ambas fases simultáneamente, por lo que se deja a criterio según lo obtenido en la fase 1; si el paciente no muestra disminución en niveles de glucemia, se considera necesario complementar el tratamiento fase 1 con fase 2. Otro indicador que permite justificar la combinación de terapias es si el paciente presenta otras patologías, como la obesidad (Friege *et al.*, 2009).

Tabla 5. Fármacos recomendados en el tratamiento de prediabetes

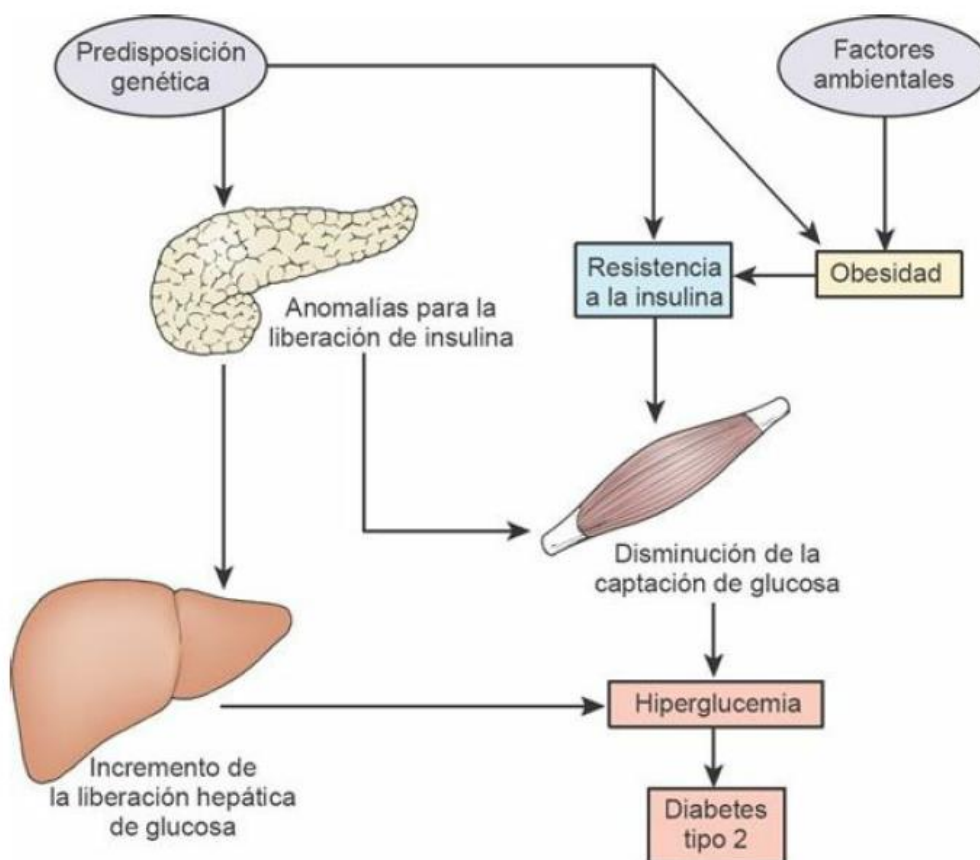
Fármaco	Dosis (rango)
Pioglitazona	15-45 mg/ día
Rosiglitazona	2-8 mg/ día
Metformina	500-2550 mg/ día
Acarbosa	50-100 mg con cada alimento
Orlistat	120 mg con cada alimento

Nota: Friege *et al.*, (2009, p. 156).

Diabetes mellitus tipo 2 como consecuencia de prediabetes

La DM2 hace referencia a un grupo de trastornos metabólicos que tienen en común el estado de hiperglucemia (Figura 7), los cuales afectan directamente el metabolismo de los carbohidratos, las proteínas y las grasas, que deriva de un desequilibrio entre la disponibilidad y los requerimientos de insulina. Los factores que contribuyen al desequilibrio incluyen la reducción de la secreción de la insulina, la disminución del uso de la glucosa, y el aumento de la síntesis de glucosa (Grossman, 2014).

Figura 7. Patogénesis de la DM tipo 2



Nota: Grossman (2014, p. 2538).

Los pacientes con DM2 tienen una menor capacidad de transportar la glucosa hacia el interior de las células, principalmente en células adiposas y musculares; esto induce que las células del organismo sufran inanición, por lo que se incrementa la degradación de grasas y de proteínas en un intento de obtener combustibles alternativos (Grossman, 2014).

Uno de los factores que inducen a DM2 es el carácter genético. Los pacientes cuyos progenitores presentan DM2, tienen un 40% de riesgo de padecer esta patología. Esta enfermedad se diferencia de la diabetes tipo 1 (DM1), debido a que en esta existe ausencia absoluta de insulina por “degradación” de células β . La disfunción de las células β no está establecida; sin embargo, se cree que inicialmente hay una disminución de la masa de dichas células, relacionada con factores genéticos o prenatales, incremento de la apoptosis, entre otros mecanismos (Grossman, 2014).

La DM2 en el páncreas mantiene una hiperactividad, debido a las concentraciones altas y constantes de glucosa en sangre. Esto induce una secreción de insulina elevada para conservar la glucemia. Los pacientes con DM2 presentan niveles elevados de glucosa y resistencia a la acción de la insulina en los tejidos periféricos. En la DM2 las células β tienden a estar sanas; sin embargo, el 10 al 20% de las personas presenta una deficiencia de las células β en adaptarse, lo cual produce un agotamiento celular, con reducción en la liberación y almacenamiento de insulina (Cervantes y Presno, 2013). En la patología de la DM2 no ocurre destrucción autoinmunitaria de las células β , como en el caso de la DM1 (Grossman, 2014).

El daño de estas células se debe a procesos como la hiperactividad de las células β ; esto ocurre debido a la necesidad de contrarrestar el proceso de la resistencia de los tejidos a la insulina, que es uno de los principales mecanismos fisiopatológicos de esta patología; este proceso y otros promueven el daño de estas células (Grossman, 2014).

Se ha encontrado que uno de los procesos fisiopatológicos es la isquemia pancreática, debido a que los islotes de Langerhans son altamente vascularizados, la pérdida de flujo se traduce en un reducimiento de los suministros esenciales (nutrientes y oxígeno); se ha demostrado que en pacientes delgados y obesos con DM2 la vascularización del páncreas está disminuida, atribuyendo dicho efecto a una isquemia progresiva en el páncreas, debido a la presencia de placas ateromatosas situadas en las arterias colaterales. Estos datos se han verificado por medio de estudios post mortem en pacientes con DM2; lo anterior contribuye al deterioro de los islotes, induciendo menor secreción de insulina (Hernando, 2011).

Pruebas diagnósticas de DM2

Las pruebas diagnósticas de la DM en general se realizan por medio de pruebas de laboratorio, las cuales cuantifican las concentraciones de glucosa en sangre. Debido a que la mayoría de los pacientes no conocen que padecen DM, el diagnóstico se da en etapas tardías; sin

embargo, existe cierta población a las que se deben realizar dichas pruebas: la población mayor de 45 años o más, menores de edad con obesidad (Grossman, 2014).

El análisis de sangre se realiza con mayor frecuencia; es utilizado como diagnóstico, así como métodos de control. La hemoglobina glucosilada (AC1 o HbA_{1c}) se utiliza como prueba de control de la glucemia en el tiempo, es relevante, ya que permite conocer realmente cómo se ha comportado la glucemia en el paciente. Por lo anterior, es importante conocer la relación entre A1C y los valores de glucemia (Tabla 6) (Grossman, 2014).

Tabla 6. Relación hemoglobina A1C y glucosa plasmática promedio

Hemoglobina A1C (%)	Glucosa plasmática promedio	
	mg/dL	mmol/L
6	126	7
7	154	8,6
8	183	10,2
9	212	11,8
10	240	13,4
11	269	14,9
12	298	16,5

Nota: Grossman (2014, p. 2545).

La glucosa plasmática preprandial (GPP) es la prueba con mayor uso para el diagnóstico siempre y cuando se pueda tomar la muestra del paciente en ayuno. Los valores menores a 100 mg/dL (5,6 mmol/L) son considerados como de rango normal; las concentraciones entre 100 mg/dL -125 mg/dL (5,6 mmol/L y 6,9 mmol/L) son anómalas, y se considera que se tiene diabetes si los valores son iguales o mayores a 126 mg/dL (7 mmol/L). Con respecto a la intolerancia a la glucosa, esta se realiza por medio de la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG), que cuantifica la capacidad de almacenar la glucosa sanguínea. Dicha prueba se realiza al ingerir dosis concentradas de 75 g de glucosa con intervalos de 1h y 2h. Si se da un aumento de glucosa en sangre mayor y se mantiene por más de 3 h, es un indicio de resistencia (Grossman, 2014).

Tratamiento farmacológico de la DM2

En los últimos años, se han utilizado fármacos orales (Tabla 7) como la metformina (biguanidas), sulfonilureas, inhibidores de las alfa-glucosidasa intestinales, meglitinidas y medicamentos con efecto incretinas (Hernández, A. *et al.*, 2011).

Tabla 7. Resumen de los antidiabéticos prescritos habitualmente

Familia de fármaco	Agonista de GLP-1	Biguanida.	Sulfonilurea.	Tiazolidinonas.	Inhibidores de la DPP-4.
Ejemplo	Exenatida.	Metformina.	Glibenclamida.	Pioglitazona.	Sitagliptina.
Administración	Inyección subcutánea	Oral.	Oral.	Oral.	Oral.
Mecanismo de acción		Aumenta la captación de glucosa, reduce la gluconeogénesis.	Estimula la secreción de insulina y reduce la glucosa plasmática.	Aumenta la sensibilidad a la insulina.	Estimula la secreción de insulina, potencia incretinas endógenas.
Efecto sobre el peso	Pérdida de peso.	Pérdida de peso.	Aumento de peso.	Aumento de peso.	Efecto neutro sobre el peso.
Efectos adversos importantes	Acidosis láctica.		Hipoglucemia.	Riesgo de edema, fracturas y cáncer de vejiga.	Pancreatitis.

Nota: Page (2019, p. 97).

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) constituyen otra alternativa de tratamiento en pacientes con DM. DPP-4 es una glicoproteína de transmembrana; los fármacos que inhiben su acción lo hacen de manera competitiva. La relevancia en la DM se debe a que su activación induce la inhibición de las incretinas GLP-1, por medio de hidrólisis. Las incretinas

GLP-1 tienen varios efectos, y estos dependen del sitio donde se encuentre; por ejemplo, a nivel de páncreas aumenta la síntesis de insulina, disminuye la síntesis de glucagón, aumenta la proliferación de células β y, además, disminuye la apoptosis de estas, y en músculo aumenta la entrada de glucosa, por lo que fomenta que se almacene; los efectos antes mencionados respaldan la importancia de este grupo de fármacos (Juan, 2016).

Otros fármacos ampliamente utilizados son las sulfonilureas; estas actúan estimulando la secreción de insulina, por medio de la estimulación directa en células β pancreáticas, al bloquear canales de ATP-dependientes e impidiendo el flujo de potasio hacia el interior, lo que provoca la despolarización de la membrana, abriendo canales de calcio, siendo esto el responsable de la exocitosis de la insulina. La desventaja de estos fármacos es que pueden inducir hipoglucemia si no se ajusta la dosis. Finalmente, los análogos de la GLP-1; como se mencionó con anterioridad, estos tienen diversos efectos, y los más relevantes son: mejora la sensibilidad a la insulina, incremento de la entrada de glucosa a tejido muscular y adiposo (Juan, 2016).

Complicaciones de la diabetes mellitus tipo 2

Las complicaciones causadas por la DM2 se clasifican en agudas y crónicas. Algunas de las complicaciones crónicas (Tabla 8) se pueden padecer de manera individual o en combinación; sin embargo, la mayoría de los pacientes con DM2 presentan ambos tipos de complicaciones antes de ser diagnosticados, por lo que no se les puede brindar una terapia preventiva. En el caso de las complicaciones agudas, comprende la cetoacidosis diabética (CAD), el síndrome hiperglucémico hiperosmolar (SHH) y la hipoglucemia; todas estas condiciones afectan de manera importante la salud del paciente, por lo que se deben reconocer de manera inmediata para su correspondiente tratamiento (Ebnezar, 2012).

Tabla 8. Complicaciones crónicas de la diabetes

Complicaciones macrovasculares	Complicaciones microvasculares
Enfermedad vascular cerebral	Neuropatía diabética
Enfermedad de las arterias coronarias	Retinopatía diabética
Enfermedad arterial periférica	Nefropatía diabética
	Disfunción eréctil

Nota: Ebnezar (2012).

Los procesos fisiopatológicos que llevan a CAD y SHH son la deficiencia de la insulina, acompañada del incremento concomitante de hormonas contrarreguladoras (catecolaminas, cortisol, glucagón y hormona del crecimiento). Con respecto a la CAD, es el resultado del incremento de la cetogénesis, ya que surge un aumento en la lipólisis y el incremento de concentraciones de ácidos grasos libres, debido a la supresión de la actividad de enzima lipasa en los adipocitos. En cuanto a la hipoglucemia, en la mayoría de los casos se debe a consecuencia del tratamiento de control glucémico. Según los datos epidemiológicos (Tabla 9), la complicación aguda que más afecta a los pacientes con *diabetes mellitus* tipo 2 es la SHH (Ebnezar, 2012).

Tabla 9. Resumen comparativo de los aspectos epidemiológicos en la CAD y SHH

Datos	CAD	SHH
Tasa de incidencia	4.6 a 8 episodios por 1,000 pacientes al año	1 en 1,000 pacientes al año
Prevalencia por grupo de edades	Más común en niños y mujeres	Más común en ancianos
Prevalencia por tipo de diabetes	Más común en diabetes mellitus tipo 1	Más común en diabetes mellitus tipo 2
Mortalidad/Morbilidad	< 5 %	~ 11 %

Nota: Ebnezar (2012).

Uno de los factores que predisponen a desarrollar CAD es el estrés (físico o emocional) por medio del incremento de liberación de hormonas gluconeogénicas. Las tres principales anomalías presentes en la CAD son la cetosis, hiperglucemia y acidosis metabólica. Como consecuencia, el paciente presenta deshidratación, pérdida crítica de electrolitos, diuresis, CAD descompensada; también puede inducir náuseas, vómitos, taquicardia, hipotensión, y puede evolucionar al coma (Grossman, 2014).

El estado hiperosmolar hiperglucémico (EHH), se caracteriza por la hiperglucemia (glucosa en sangre > 600 mg/dL [33,3 mmol/L]), hiperosmolaridad (>320 mOsm/L) y deshidratación, sin presencia de cetoacidosis. Esta condición no es exclusiva de la DM2, sino que también se presenta en patologías como pancreatitis aguda, infecciones graves, entre otras. La fisiopatología de esta condición en la DM2 se puede explicar por la insuficiencia parcial o relativa de insulina, limitando el uso de la glucosa sin disminuir la producción de esta. La deshidratación ocasionada por esta condición es más importante que la producida en la CAD, ya que puede llegar a desarrollarse

insuficiencia renal. Las manifestaciones más importantes son: debilidad, deshidratación, poliuria, signos y síntomas neurológicos (hemiparesia, convulsiones y coma) y polidipsia (Grossman, 2014).

La hipoglucemia es un deterioro de la conciencia, causado por concentraciones de glucosa en sangre menor de 60 mg/dL²; normalmente esta condición se presenta en pacientes que reciben insulina exógena o por fármacos hipoglucemiantes orales. Sin embargo, la aparición de la hipoglucemia con fármacos hipoglucemiantes orales se da de manera prolongada. Los factores que propician el desarrollo de esta condición son: error en la dosificación del tratamiento, una mala alimentación, incremento en el ejercicio, estrés excesivo, consumo de bebidas alcohólicas, cambios en el tratamiento y sitio de aplicación. Las manifestaciones clínicas suelen desarrollarse rápidamente y ser progresivas; estas se dividen en dos categorías: la categoría 1 corresponde a los signos que derivan de alteraciones en la función cerebral, mientras que los de la categoría 2 están vinculados con la activación del sistema autónomo. La hipoglucemia afecta de manera importante al cerebro, debido a que este depende de la glucosa sanguínea (Grossman, 2014).

Las complicaciones crónicas incluyen trastornos microvasculares (neuropatía, nefropatía y retinopatía), trastornos gastrointestinales (motilidad), complicaciones macrovasculares (enfermedad arterial coronaria, cerebrovascular y vascular periférica) y úlceras en los pies. La etiología de estas condiciones es diversa, relacionándose con distintos factores. Los procesos fisiopatológicos que se ven involucrados son el aumento de radicales libres que responden a los estados de hiperglucemia crónica; las complicaciones microvasculares se deben al daño en la función eritrocitaria y a la inadecuada oxigenación tisular, además de la presencia de glucoproteínas anómalas, que inducen daño a nivel de las membranas basales propias de los ojos, riñones y circulación vascular (Grossman, 2014).

La neuropatía no se presenta de manera inmediata, sino que se da de forma progresiva, debido a que usualmente el diagnóstico de la DM2 se da en fases tardías, por lo que tiene una alta incidencia en pacientes con este tipo de patologías. Con respecto al proceso patológico se dan dos cambios; el primero es la presencia de isquemia vascular, el cual se debe al engrosamiento de las paredes de los vasos nutricios que irrigan a los nervios. El segundo cambio es la desmielinización segmentaria afectando a la célula de Schwann; este cambio provoca la disminución de la conducción nerviosa. Existen diversas neuropatías, por lo que se clasifican en somáticas (la más frecuente es de neuropatía periférica) y autonómicas (presenta trastornos a nivel del sistema nervioso simpático y parasimpático) (Grossman, 2014).

Los trastornos gastrointestinales en la motilidad son frecuentes en pacientes con DM crónica en evolución; el proceso fisiopatológico se debe a otras condiciones (nefropatía, etc.) que se dan en conjunto. La sintomatología varía según la intensidad, incluyendo estreñimiento, diarrea e incontinencia fecal, náuseas, vómito y dispepsia. La diarrea es más común en la diabetes tipo 1 mal controlada y en la neuropatía autonómica (Grossman, 2014).

La nefropatía en pacientes diabéticos es el principal factor causante de la enfermedad renal crónica; esta afecta tanto a pacientes con DM1 como a los que tienen DM2. Esta se define como la combinación de lesiones que afectan el riñón, afectando en mayor proporción el glomérulo. A diferencia de las otras complicaciones, no todos los pacientes con DM2 desarrollan nefropatías que conlleven a una relevancia clínica, y esta generalmente ocurre en grupos familiares, por lo que se puede decir que existe predisposición familiar, sin excluir los factores ambientales. La hipertensión arterial, el control deficiente de la glucemia, el tabaquismo, la hiperlipidemia, la microalbuminuria y la predisposición genética son algunos factores que inducen al aumento del riesgo de padecer esta condición. En la fase temprana de esta condición existe aumento del volumen renal, hipertrofia de las nefronas e hiperfiltración, por lo que los riñones aumentan el trabajo para reabsorber el exceso de glucosa (Grossman, 2014).

La diabetes se considera un factor importante en pacientes con ceguera o pérdida de la visión, ya que esta aumenta la probabilidad de desarrollar cataratas y glaucomas. La fisiopatología de esta condición se caracteriza por una anómala permeabilidad vascular retiniana, aparición de microaneurismas, neovascularización y hemorragia, cicatrización y desprendimiento de la retina. El diagnóstico temprano de esta complicación es esencial para el abordaje de la terapia que permita retrasar la aparición y llegar hasta la ceguera (Grossman, 2014). A nivel de retina puede ocasionar lesiones microvasculares como la retinopatía, siendo la zona más afectada; sin embargo, puede ocasionar lesiones en otras partes del aparato visual como el cristalino; en forma más frecuente aparecen las cataratas, que se presentan en etapas tempranas con presión rápida; otra zona que podría verse afectada es la cámara anterior, induciendo glaucoma de ángulo abierto. La retinopatía diabética (RD) se considera como la segunda causa de ceguera en el mundo en personas con edades de los 30 a los 69 años. En cuanto a la frecuencia con la que se presenta, un 20% en pacientes con DM1 y un 60% en DM2, por lo que se conoce como la complicación más frecuente (Mediavilla, 2001).

La retinopatía diabética evoluciona en tres fases: la primera consiste en retinopatía de origen o no proliferativa, la cual se caracteriza por aparición de microaneurismas, exudados, hemorragias. La segunda fase corresponde a la retinopatía preproliferativa, que se distingue por la presencia de exudados algodonosos, anomalías arteriales. Finalmente, la tercera fase consiste en retinopatía proliferativa, caracterizada por neoformación de vasos en la retina y humor vítreo, hemorragias vítreas. Existe una alteración que puede estar presente en cualquier etapa; esta es el edema macular, considerado como la principal causa de pérdida visual (Mediavilla, 2001).

Las complicaciones macrovasculares afectan de dos a cuatro veces más a pacientes diabéticos, y causa alrededor del 50-75% de las muertes reportadas por DM2. Esto se debe a que normalmente esta patología se encuentra en concomitante con otras patologías, como hipertensión arterial, obesidad, hiperlipidemia, entre otras, las cuales son por sí solo factores importantes en el desarrollo de la enfermedad macrovascular (Grossman, 2014).

La aparición de úlceras del pie diabético es muy frecuente en personas diabéticas; la gravedad de esta complicación es relativamente alta, debido a que fácilmente puede ulcerarse e infectarse hasta el punto de necesitar amputación de la zona afectada. Los factores principales que permiten la aparición de dicha complicación son los efectos de la neuropatía y la insuficiencia vascular. Los pacientes con neuropatía simétrica tienden a perder sensibilidad al dolor, por lo que no se dan cuenta del traumatismo; de igual manera, los pacientes con neuropatía motora con debilidad de los músculos intrínsecos: este trastorno induce a la deformidad del pie, acumulándose altas presiones en dicha zona, provocando la aparición de úlceras (Grossman, 2014).

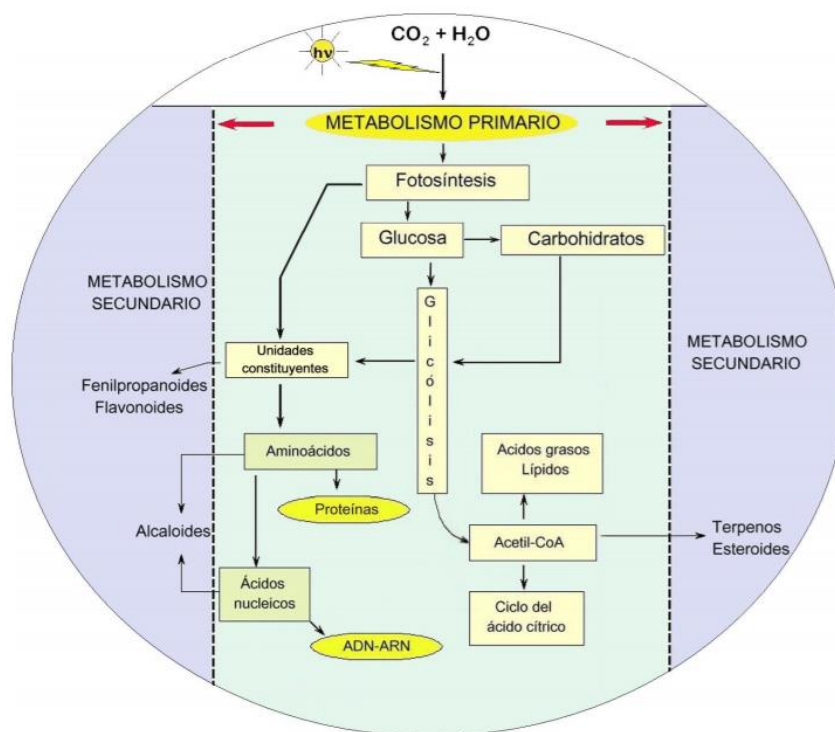
En cuanto a las complicaciones macrovasculares, la más común es la arteriosclerosis de vasos de mediano y gran calibre, similar a la arterosclerosis, con la diferencia que la primera aparece más grave y precoz. Esta complicación afecta a ambos sexos por igual; por ello, el riesgo cardiovascular depende de los factores asociados por individuo, y los más importantes a considerar son: tabaquismo, hipertensión arterial o dislipidemia (Mediavilla, 2001).

Generalidades de metabolitos secundarios, antocianidinas y antocianinas

Las plantas, a lo largo del tiempo, en su proceso de evolución, han ido desarrollando mecanismos de adaptación, según las condiciones a las que se están expuestas. Una característica es la capacidad de sintetizar metabolitos secundarios; dichos metabolitos surgen a partir de moléculas producidas en el metabolismo primario (Figura 8) de las plantas, obtenidas del proceso

de fotosíntesis, siendo el resultado principal de este proceso el de los carbohidratos, los cuales son fundamentales en los procesos bioquímicos que ocurren en las células (Isah, 2019).

Figura 8. Elementos básicos del metabolismo primario y relación con el metabolismo secundario de plantas



Nota: Ávalos y Pérez (2009, p. 120).

El metabolismo secundario se basa en procesos de biosíntesis, transformación y degradación de compuestos endógenos; da como resultado las moléculas llamadas metabolitos secundarios; su origen es carácter anabólico; estos son característicos de cada especie (familia de plantas). A diferencia de los metabolitos primarios, estos se sintetizan en pequeñas cantidades; las funciones que desempeñan en su mayoría son de repelentes como defensa o atractivos como método de reproducción. Existen diversos tipos de metabolitos secundarios, y algunos comparten moléculas intermediarias en su proceso de biosíntesis (Ávalos y Pérez, 2009).

La clasificación de los metabolitos secundarios se da conforme a la estructura química; entre ellos los de moléculas grandes como el grupo de fenólicos-flavonoides, terpenoides, esteroides, alcaloides, cumarinas, saponinas, quinonas, glucósidos cianogénicos y cardiotónicos

(Yang *et al.*, 2018). Uno de los grupos más abundantes es el de los compuestos fenólicos; estos, estructuralmente, poseen un grupo fenol, un grupo hidroxilo en el anillo aromático; se obtienen principalmente por la ruta de biosíntesis del ácido shikímico y del ácido malónico (Taiz y Zeiger, 2006).

Los compuestos flavonoides pertenecen al grupo de los fenoles; según su estructura, los flavonoides contienen quince átomos de carbonos, los cuales están distribuidos en dos anillos aromáticos unidos entre sí por medio de un puente de tres carbonos. Los flavonoides, al igual que los fenoles, se biosintetizan por la misma ruta, y a diferencia de los fenoles, se clasifican según el grado de oxidación. Los flavonoides se clasifican en cuatro grupos: antocianinas, flavonas, flavonoles e isoflavonas (Taiz y Zeiger, 2006).

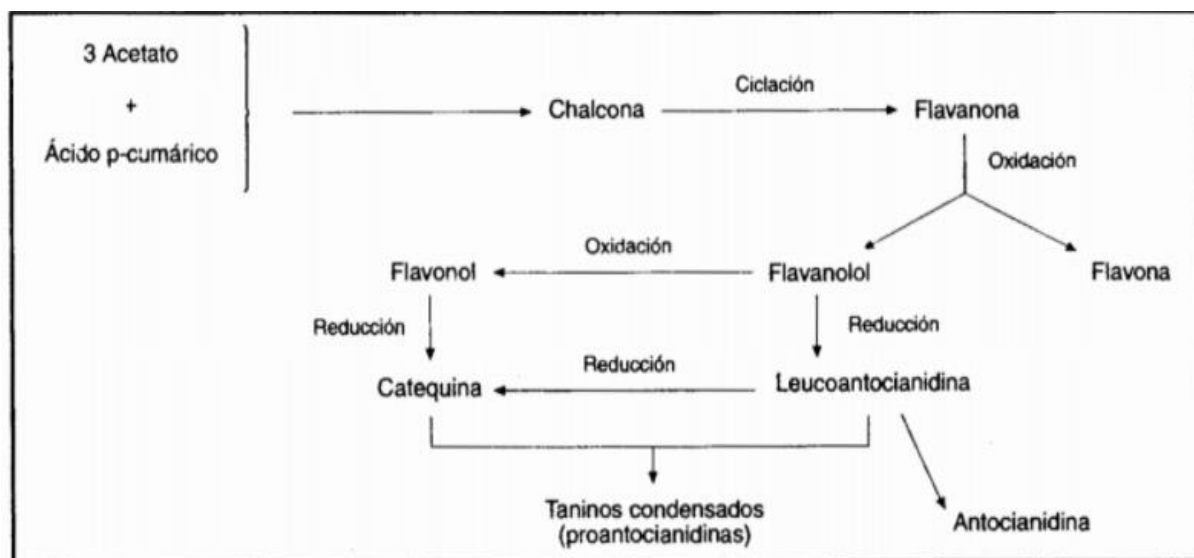
Uno de los grupos más extensos de los flavonoides es el de las antocianinas y antocianidinas. Estas moléculas principalmente tienen función de pigmentación, por lo que se les llama habitualmente pigmentos (Taiz y Zeiger, 2006). El término antociano hace referencia al conjunto de antocianidinas y sus heterósidos (antocianinas), que son pigmentos hidrosolubles a las que se le atribuye la función de coloración roja, rosada, malva, púrpura, azul y violeta de la mayoría de las flores y frutos. En la naturaleza, estos pigmentos se encuentran en su forma de heterósidos (antocianósidos o antocianinas) y sus agliconas (antocianidinas); estos compuestos son derivados del catión 2-fenilbenzopirilio, comúnmente conocido como catión flavilio; por ello, estos pigmentos entran en la categoría del grupo de flavonoides (Bruneton, 2001).

Las antocianidinas y antocianinas se encuentran principalmente en las plantas *Angiospermas*, y rara vez en las plantas *Gimnospermas*. Estos pigmentos se acumulan en disolución, generalmente en su forma de heterósido, en las vacuolas de las células de tejidos epidérmicos en las plantas. Su función en las plantas es atraer insectos y pájaros, los cuales son relevantes en el proceso de polinización y dispersión de las semillas. En cuanto a la industria farmacéutica, estos pigmentos son de gran interés, debido a su acción terapéutica a nivel vascular (Bruneton, 2001).

Estructura y origen biosintético de las antocianidinas y antocianinas

El origen biosintético de estos compuestos, al igual que el grupo de flavonoides, provienen del metabolismo secundario de vegetales, por medio de la ruta del ácido shikímico y la ruta de los policétidos (Figura 9). Con respecto a la estructura, en comparación con el grupo de flavonoides, los compuestos derivados carecen del carbonilo en la posición 4; sin embargo, conservan el sistema C₆-C₃-C₆ (Kuklinski, 2000).

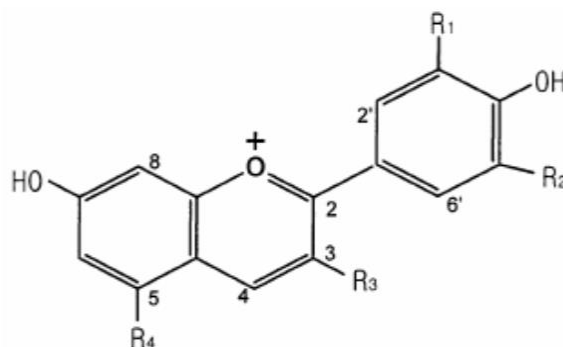
Figura 9. Esquema resumido de la ruta de biosíntesis de compuestos fenólicos y sus derivados



Nota: Kuklinski (2000, p. 106).

En su estructura, los antocianos pueden presentar grupos hidroxilos o metoxilos; además, estos compuestos tienen en su estructura el ion flavilio (Figura 10) (Kuklinski, 2000). Los grupos presentes en la estructura básica de las antocianinas son dos anillos aromáticos, benzopirilio (A) y un anillo fenólico (B), separados por un anillo heterocíclico (C); la función del ion flavilio es de catión (carga positiva). Los niveles de hidroxilación y metilación, presentes en el anillo B, determinan el tipo de antocianidina presente (Aguilera *et al.*, 2011). Las antocianidinas, en medio ácido, se encuentran en su forma catiónica con excepción de la apigenidina; las agliconas más frecuentes son la pelargonidina (escarlata), cianidina (carmesí) y delphinidina (púrpura). Para que la molécula pueda colorarse, es necesario que uno de sus hidroxilos esté libre, ya sea en la posición C5, C7 o C4. Por ende, no se tiene evidencia que los compuestos de estos pigmentos estén totalmente metilados o glicosilados (Bruneton, 2001).

Figura 10. Estructura básica de antocianidina



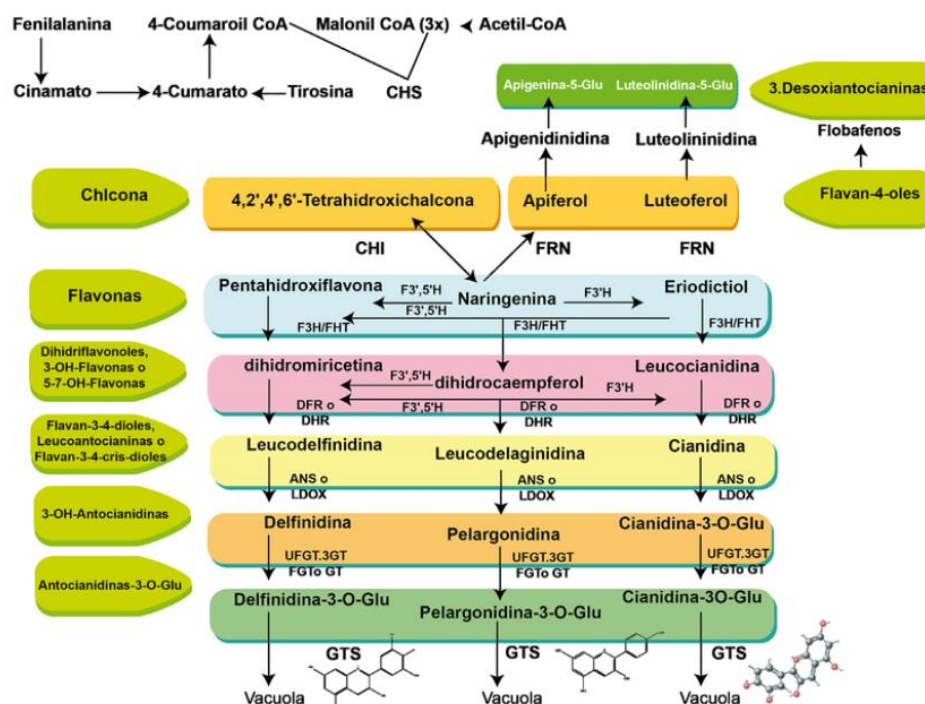
Nota: Peguero (2007, p. 4).

Los metabolitos secundarios antocianinas y antocianidinas comparten la ruta de biosíntesis de los fenoles, proveniente de la ruta del ácido shikímico, en la cual las moléculas provenientes de la glicólisis, de la ruta de las pentosas fosfato y del ciclo de Calvin; como carbohidratos simples son convertidas en moléculas orgánicas como los ácidos, cinámico, p-cumárico, cafeico, ferúlico, clorogénico y fenilalanina (Orellano y Valverde, 2017).

La ruta del ácido shikímico, como antes se mencionó, es una de las rutas principales implicadas en la biosíntesis de los compuestos fenólicos; por medio de esta ruta se obtienen principalmente compuestos con estructura aromática y polifenólica. Otra de las rutas que se ven involucrada en la formación de estas moléculas es la ruta del ácido malónico o ruta de los policétidos (García, 2004).

El proceso de biosíntesis de las antocianidinas (Figura 11) empieza con la reacción de la fenilalanina, la cual se transforma en ácido cinámico, y este a su vez, por medio de otras reacciones catalizadas por las enzimas cinamato 4-hidroxilasa y 4-cumaroil CoA ligasa, es transformado en la molécula principal precursora, llamada antocianina 4-cumaroil CoA, por medio de la condensación de moléculas malonil-CoA y 4-cumaroil CoA se transforma en chalcona, iniciando por medio de enzimas una cascada, originando las principales antocianinas (Bendokas *et al.*, 2019).

Figura 11. Ruta de biosíntesis de las antocianinas



Nota: Espinosa *et al.*, (2012).

Propiedades fisicoquímicas de antocianidinas y antocianinas

Las propiedades de las materias se clasifican según sus características distintivas; esta clasificación es: propiedades físicas, químicas, intensivas y extensivas. Las propiedades físicas son las que se pueden medir u observar sin interaccionar con su identidad; algunos ejemplos serían color, punto de fusión, solubilidad. Mientras que las propiedades químicas son las que permiten que una sustancia se pueda transformar en otra, sufriendo cambios en su identidad; ejemplos de estas serían: reactividad, pH, entre otros (Atkins, 2006).

La coloración de las antocianidinas depende de factores intrínsecos, como la posición de los sustituyentes químicos en la estructura y la posición del ion flavilio, al aumentar los hidroxilos en el anillo fenólico resulta en la intensificación de la coloración azul; en cambio, un aumento de grupo metoxilo en la estructura resulta en coloración roja. El pH es una de las propiedades importante para las antocianidinas y antocianinas, ya que son sensibles a cambios en esta; además, dependen de este los procesos farmacocinéticos, por lo que su estructura y propiedades farmacológicas podrían variar. A un pH 1 a 3 predomina la forma de catión de flavilio, siendo esta la más estable; a pH 5 predomina la pseudobase carbinol incolora, la menos estable, y a pH 7 a 8 se forma la base quinooidal: esta da una coloración azul-violeta (Pojer, Mattivi, Johnson y Stockley, 2013).

Los antocianos o antocianinas son solubles en agua e insolubles en soluciones de éter, benceno, cloroformo o compuestos iónicos (Primo, 2012). La solubilidad de estos compuestos varía según los grupos químicos presentes; por ejemplo, la unión de una molécula de azúcar a la aglicona (antocianidinas) les brinda estabilidad y solubilidad. Esta unión generalmente se da en la posición 3 del grupo fenólico o en la posición 5 y 7; según la cantidad de azúcares presentes se clasifican en: monoglucósido (un azúcar), diglucósidos (dos azúcares) y triglucósidos (tres azúcares) (He y Giusti, 2010).

La glicosilación de las antocianidinas aumenta la estabilidad y solubilidad de las antocianinas en agua; esto se debe a que forma puentes de hidrógenos intramoleculares. En cambio, sí ocurre acilación, la estabilidad y solubilidad en agua de estas moléculas disminuye; sin embargo, al ocurrir acilación de residuos de azúcar con ácidos alifáticos o ácido cinámico, la estabilidad y solubilidad aumenta considerablemente más que la glicosilación (Pojer *et al.*, 2013). La metilación

y glicosilación afectan directamente las propiedades físicas y químicas; esto se debe a que modifican la polaridad y el tamaño de la molécula (He y Giusti, 2010).

La delfinidina es una antocianidina que se caracteriza por brindar coloraciones azul rojizo; se encuentra en diversas plantas; un ejemplo de estas es el maqui (*Aristotelia chilensis*); además, se distribuye ampliamente en frutas y vegetales como uvas, moras, arándanos, grosella, zarzamoras (Limaymanta y Ramos, 2016). En su estructura hidroxilo el cual puede estar sustituido por una molécula de glucosa. Los valores de las propiedades fisicoquímicas de la delfinidina (Tabla 10).

Tabla 10. Propiedades químicas de delfinidina

Masa molecular	303,24 g/mol
Recuento de donadores de hidrógeno	6
Recuento de aceptores de hidrógeno	6
Área superficial	122 Å ²
Número de enlaces rotables	1

Nota: Elaboración propia (2020).

Farmacocinética de las antocianinas y antocianidinas

La farmacocinética se describe como la acción del cuerpo sobre el fármaco (molécula), el cual incluye proceso de absorción, distribución, metabolismo y excreción (Rodríguez y Obrador, 2013). Las propiedades farmacocinéticas generalmente delimitan la actividad biológica. Las antocianidinas en humanos poseen una biodisponibilidad limitada en plasma y orina. Esto se debe a la baja absorción y la inestabilidad ante cambios de pH, además de la degradación microbiana en el tracto gastrointestinal (TGI) (Mueller *et al.*, 2017). Uno de los factores que delimitan la farmacocinética de las antocianidinas y antocianinas es el tipo de residuo de azúcar que esté unido al núcleo fenólico; por ejemplo, se absorbe mejor un residuo galactósido que un residuo arabinósido (Pojer *et al.*, 2013).

Las antocianinas a nivel gástrico, según datos obtenidos en un estudio, se absorben de manera rápida, ya que aparecen en el torrente sanguíneo (6 a 20 min) después de consumidas, tanto en humanos como en ratas, alcanzando una concentración máxima después de 15 a 60 min; esto se debe a que son pH dependientes, el cual a un pH ácido favorece la estabilidad de estas moléculas. Las antocianinas que más rápido se absorben son las que presentan un monoglucósido en su

estructura, y la aglicona presente no interfiere en la absorción; sin embargo, las antocianinas con la delfinidina como aglicona tienen mayor absorción y potencia como antioxidante. Uno de los mecanismos que se propone, por el cual se absorben estas moléculas, es por medio de los aniones orgánicos bilitranslocasas; a una concentración estos transportadores se pueden llegar a saturar (Talavéra *et al.*, 2003).

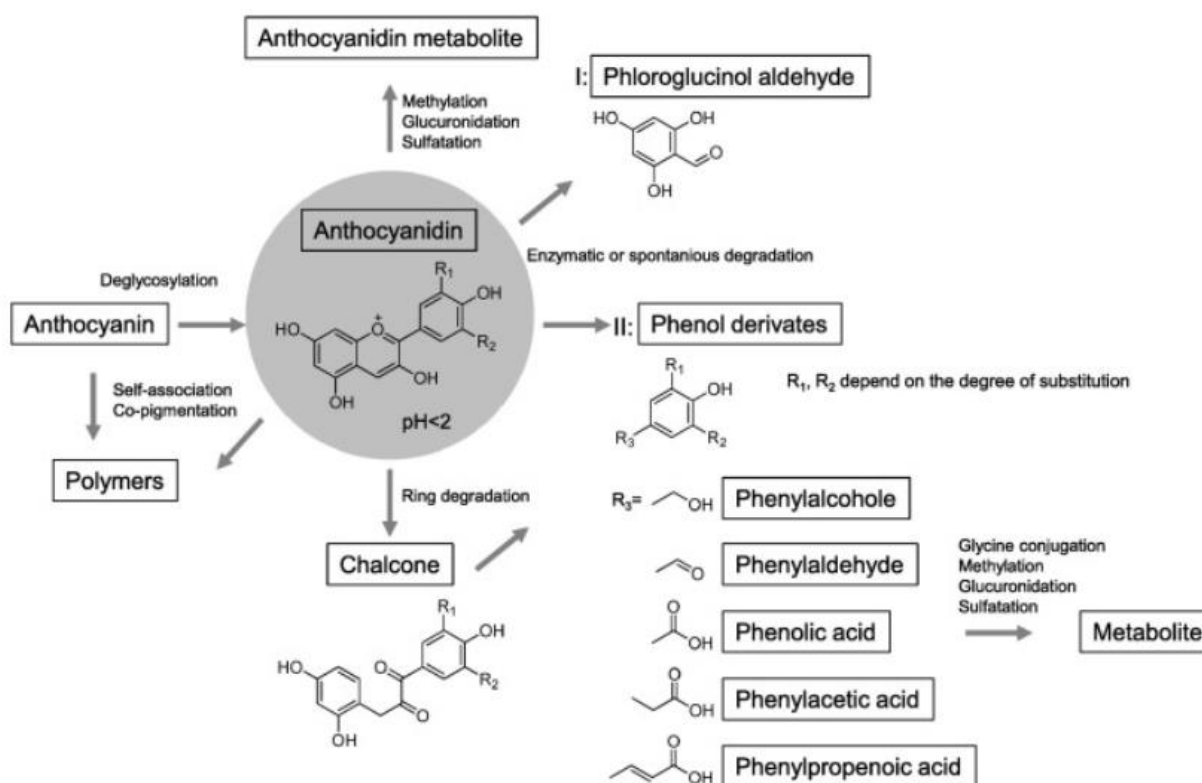
La absorción de antocianinas, según Matuschek *et al.*, (2006), a nivel del intestino delgado, es mayor en la porción del yeyuno y se ve limitada en el tejido duodenal, mientras que a nivel del intestino grueso la absorción es casi nula. En las antocianinas, al ser moléculas grandes, aunque son solubles, su absorción pasiva se encuentra limitada, principalmente las aciladas; esto se debe a que carecen de azúcar libre para unirse al transportador, además de su gran tamaño molecular (He *et al.*, 2010). En cambio, las antocianidinas son más hidrófobas, por lo que se difunden de manera pasiva a través del epitelio de la mucosa. Por ello, para que las antocianinas se puedan absorber de manera óptima, se requiere un mecanismo de transporte activo, o deben ser hidrolizados a su antocianidina correspondiente, ya sea por medio de enzimas como β -glucosidasa, β -glucoronidasa o α -ramnosidasa (Pojer *et al.*, 2013).

La dosis máxima que se puede absorber de antocianinas en humanos es de 350 μmol ; esto se debe a que el mecanismo de absorción se satura a esa concentración (Kurilich, Clevidence, Britz, Simon y Novotny, 2005). Otro mecanismo sugerido en el proceso de absorción se da por medio de la línea celular gástrica modelo MKN-28 (Fernandes, Freitas, Reis y Mateus, 2012).

Con respecto al proceso de distribución de las antocianidinas y antocianinas, al ser moléculas poco estudiadas, la información de este proceso es poca; sin embargo, en algunos estudios, donde se estudió la distribución en tejidos de la molécula quercetina, se obtuvo que los tejidos donde se distribuye son: pulmones, testículos y riñones principalmente, moderadamente en el timo, corazón e hígado, con baja distribución en grasa, músculo y muy baja distribución en cerebro y bazo (He *et al.*, 2010).

El metabolismo de estas moléculas lo realizan por diferentes vías (Figura 12); los productos de degradación varían según la sustitución en la estructura original y su polaridad. El principal metabolito de degradación reportado por los investigadores fue en forma de glucurónicos. Con respecto a la vida media, el 30% ingerido se mantuvo estable durante ocho horas conforme avanzaba por el intestino delgado (ID), y un 20% se degradó (Mueller *et al.*, 2017).

Figura 12. Esquema de posibles vías de metabolismo de antocianinas y antocianidinas en condiciones fisiológicas



Nota: Mueller *et al.*, (2017).

Las enzimas involucradas en el metabolismo de fase II son las encargadas de metabolizar este tipo de moléculas. Entre las enzimas propuestas están la uridina difosfoglucosa glucuronosil transferasa (UDPGT; EC 1.1.11.22), catecol-O-metiltransferasa (COMT; EC 2.1.1.6), fenol sulfotransferasa (SULT; EC 2.8.2.1) y uridina difosfoglucosa glucosa deshidrogenasa (UDPGD; EC 1.1.11.22). En algunos casos, los productos de degradación de las antocianinas poseen mejor actividad biológica que las moléculas originales (He *et al.*, 2010).

Las antocianinas que no se absorben se excretan a través de las heces. En cambio, las antocianinas y agliconas absorbidas se excretan en mayor proporción a nivel de orina. Con respecto a los metabolitos conjugados, se propone que se eliminan por vía urinaria. Sin embargo, una parte de las antocianinas y antocianidinas, al presentar metabolismo de segunda fase, son excretadas en

bilis a yeyuno, para ser absorbidas a nivel del colon y entrar a circulación enterohepática (He *et al.* 2010).

Al ser la excreción un indicador de absorción, los glucósidos de delfinidina son más excretados; por ello, se absorben mejor, además de que es mayor la concentración plasmática de antocianinas de delfinidina y menor la de malvidina (Pojer *et al.*, 2013).

Actividad biológica de las antocianidinas en la prediabetes y diabetes

La actividad biológica de las antocianidinas y antocianinas se respalda por estudios realizados *in vivo* e *in vitro*, donde se evidencia su potencial actividad positiva en la salud humana. Una de las más importantes es su actividad antidiabética. Estos metabolitos secundarios, según estudios *in vivo*, estimulan la secreción de insulina de las células β pancreáticas de roedores; además, estas actúan protegiendo a las células β pancreáticas del estrés oxidativo inducido por altas concentraciones de glucosa; algunas agliconas, como la cianidina, estimulan el metabolismo de lípidos e inducen a la expresión génica de adipocitocinas en adipocitos humanos (Pojer *et al.*, 2013).

Estudios *in vivo* en modelos animales evidenciaron efectos inhibidores importantes de la α -glucosidasa; dicha inhibición disminuye la glucosa posprandial. Además, estas moléculas son capaces de mejorar la sensibilidad a la insulina; este efecto se relaciona con la regulación de la proteína de unión al retinol 4 (RBP4). Esta adipocitoquina participa en el proceso de resistencia a la insulina, además de la expresión de los transportadores GLUT4, que explica la mejora de sensibilidad a la insulina. En tejido adiposo blanco, músculo esquelético y en hígado, estas moléculas tienen la capacidad de estimular la activación de la proteína kinasa activada por AMP (AMPK), la cual juega un papel importante en la homeostasia de la energía celular (Pojer *et al.*, 2013).

Las antocianidinas y antocianinas en tejido blanco y en músculo esquelético tienen la función de regular a los transportadores GLUT4, traducándose en mayor captación y utilización de la glucosa por los tejidos. En cambio, en el hígado, la activación de la AMPK estimula la fosforilación de la acilCoA carboxílica y regula la acilCoA oxidasa, contribuyendo a la lipogénesis; además, genera ATP regulando las vías catabólicas. Con respecto al proceso de gluconeogénesis, la activación de esta proteína disminuye la expresión de enzimas que participan en la producción de glucosa hepática. Además, se observa que estas moléculas reducen la lipotoxicidad, por lo que aumenta la sensibilidad a la insulina (Pojer *et al.*, 2013).

Una de las actividades de los polifenoles, que se conoce, es que interactúan de manera directa con los transportadores de glucosa GLUT2 y SGLT1, regulando la tasa de absorción de glucosa. Lo anterior se respalda con datos obtenidos en el estudio *in vitro* “Regulation of glucose transporter expression in human intestinal caco-2 cells following exposure to an anthocyanin-rich berry extract”. Además, estos datos sugieren que las antocianidinas y antocianinas pueden modular la glucemia posprandial, ya que disminuye la expresión del transportador de glucosa GLUT2, y sugieren que tanto la antocianina como la antocianidina individualmente disminuyen significativamente la absorción de glucosa (Alzaid, Cheung, Preedy y Sharp, 2013).

A la par de los efectos antes mencionados, se sugiere que una terapia con base en antocianidinas puede, a largo plazo, prevenir el desarrollo de complicaciones como la neuropatía, retinopatía y disfunción cardíaca. A nivel cardíaco y músculo esquelético, las antocianidinas inducen la expresión de los transportadores GLUT4, provocando mayor absorción de glucosa en pacientes diabéticos. Las antocianidinas activan al receptor tirosina quinasa, protegen al tejido pancreático y con ello a las células β , por medio de la relación Bax/Bcl-2 y la actividad caspasa-3, previniendo la pérdida de funcionamiento de los islotes de Langerhans (Nizamutdina *et al.*, 2009).

Según datos obtenidos por Damían-Medina *et al.*, (2020), donde se estudiaron los compuestos fenólicos del maíz azul, se logró demostrar que la antocianina (delfinidina-3-glucosido) interactúa con varios receptores involucrados en la DM2. Estos fueron: 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 (11β -HS1); glutamina fructuosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT), proteína tirosina fosfato (PTP) y receptor de insulina tirosina quinasa (RTKs).

Tabla 11. Datos obtenidos por medio del anclaje molecular

Ligando	Proteína	Energía de unión (kcal/mol)	Ki(μ M)
Delfinidina 3-glucosido	11β -HS	-6,59	44,82
	GFAT	-6,10	21,23
	PTP	-6,22	27,59
	RTKs	-6,62	13,96

Nota: Elaboración propia, adaptada de Damían-Medina *et al.*, (2020).

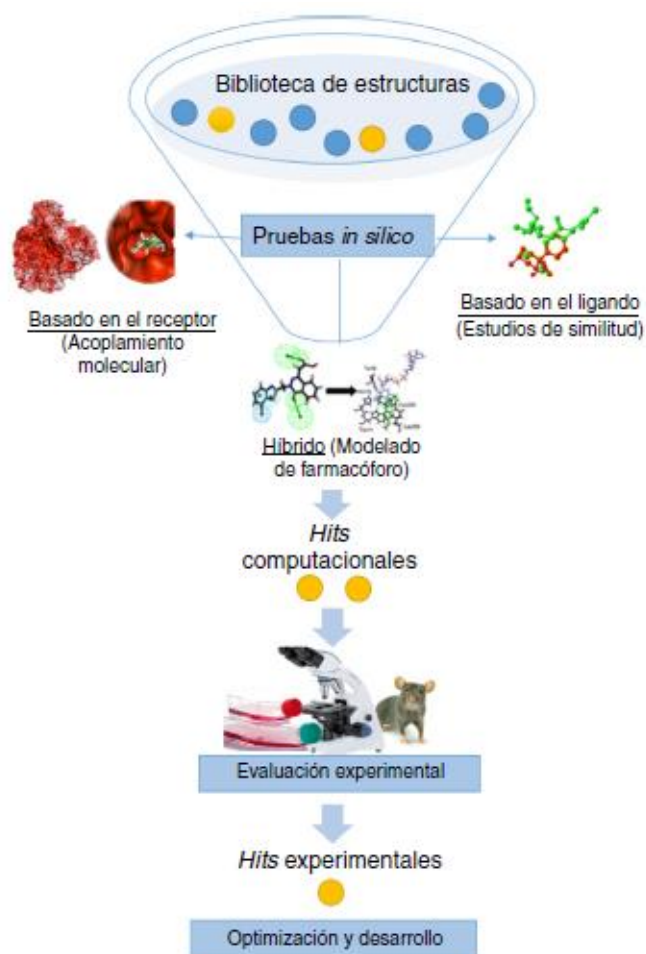
Métodos *in silico* y dianas moleculares relacionadas con la prediabetes

Métodos *in silico* para el desarrollo de fármacos

El descubrimiento y desarrollo de fármacos es un proceso complejo, por lo que es esencial agilizar este proceso; la solución a este inconveniente podría ser la implementación de métodos *in silico*, que se definen como un conjunto de herramientas computacionales que permiten codificar modelos teóricos con precisión. Además, son capaces de procesar cantidades grandes de información. El desarrollo de fármacos se inicia con la identificación de compuestos, de los cuales se evalúa su unión con blancos terapéuticos o que muestran actividad biológica (Saldívar, Prieto y Medina. 2016).

El cribado virtual (Figura 13) consiste en un filtrado *in silico* de moléculas, con el fin de seleccionar candidatos (*hits*) para evaluarlos experimentalmente, por lo que reduce significativamente el número de ensayos biológicos, ya que solo se hará con un número determinado de moléculas con propiedades ideales previamente evaluadas por métodos *in silico* (Saldívar *et al.*, 2016). Este filtrado lo realiza implementando información sobre la diana o el ligando conocidos (Scior *et al.*, 2012). Asimismo, la complejidad de la base de datos y la información experimental son factores importantes para llevar a cabo el cribado virtual. Si se conoce la estructura tridimensional (3D) de la molécula diana, el cribado se basará en la estructura (acoplamiento molecular); en cambio, si la información es sobre las moléculas con propiedades biológicas, este cribado será basado en ligando (similitud molecular); por último, si se conocen ambas se puede complementar para facilitar la búsqueda (Saldívar *et al.*, 2016).

Figura 13. Representación esquemática del proceso de cribado virtual



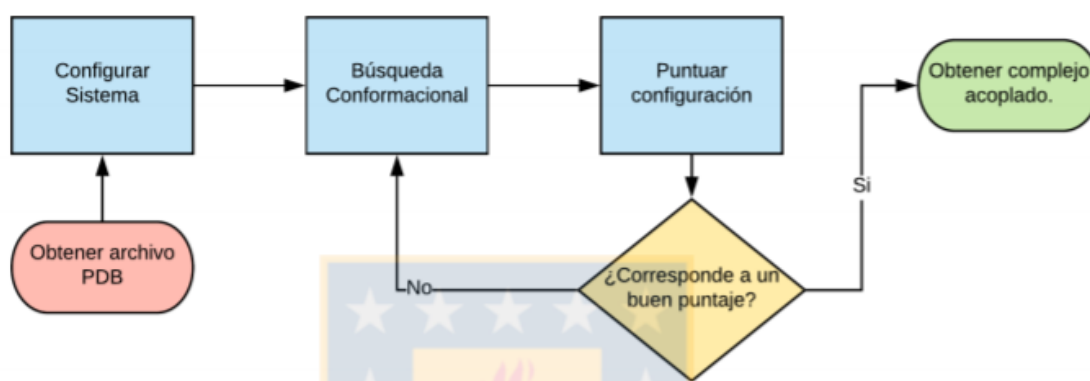
Nota: Saldívar *et al.* (2016, p. 56)

Los métodos *in silico* permiten identificar moléculas con actividad biológica, y también permiten comprender los mecanismos de acción, la toxicidad e identificación de propiedades farmacocinéticas. Una de las ventajas del uso de métodos *in silico* es que facilita el proceso de discriminación de moléculas que tienen actividad biológica, ya que generalmente en un proceso de investigación y desarrollo de fármacos; pueden existir en promedio 9,000 moléculas, de las cuales puede que solo una interactúe con la diana molecular y posea propiedades adecuadas para el uso en humanos, por lo que, implementar estudios *in silico*, permitiría escoger con mayor eficiencia. Además, otra ventaja es que los resultados obtenidos se pueden extrapolar en humanos, y así el desarrollo de fármacos se agiliza (Saldívar *et al.*, 2016).

Existen diversas estrategias de métodos *in silico*; una de ellas es el desarrollo de fármacos asistido por computadora (DIFAC), la cual se basa en entender las relaciones estructura-actividad biológica del compuesto. El DIFAC implementa tres objetivos: 1) Diseño o identificación de nuevos compuestos, 2) Seleccionar candidatos y 3) Optimizar prototipos. Además, brinda técnicas como el acoplamiento molecular automatizado, basado en buscar la conformación y posición óptima de un ligando dentro de una diana molecular; debido a la flexibilidad de las dianas moleculares, existe gran variedad de posibles conformaciones; por ello, los resultados obtenidos son sugerencias de modelos de unión (Saldívar *et al.* 2016).

El acoplamiento molecular o *docking* molecular (Figura 14) es un método computacional que tiene como objetivo predecir la unión no covalente entre macromoléculas (dianas) y micromoléculas (ligandos o moléculas que se desean). Estas predicciones permiten determinar la afinidad de unión, el cual es importante para el desarrollo de fármacos por medio de métodos *in silico* (Trott y Olson, 2010). Dichas predicciones las realiza por medio de dos etapas: en la primera se hace la búsqueda de la conformación y orientación de las moléculas (ligandos), y en la segunda fase se realiza la asignación de puntajes a las interacciones entre la diana y ligandos resultantes (Saldívar *et al.* 2016).

Figura 14. Diagrama del proceso de *Docking* molecular



Nota: Vega (2018).

Por otra parte, está el método de modelado del farmacóforo, bastante utilizado, y consiste en arreglos tridimensionales de características mínimas estéricas y electrónicas necesarias para asegurar interacciones eficaces con la diana farmacológica deseada. Cabe destacar que el farmacóforo no es una molécula como tal, sino que se considera como un denominador de un conjunto de moléculas activas (Saldívar *et al.* 2016). La información obtenida, al igual que las herramientas antes mencionadas, brinda datos relevantes en relación con la identificación de la molécula lead; relación estructura-selectividad; perfilación de la actividad del ligando *in silico*; predecir sitios de metabolismo, efectos secundarios y toxicidad; diseño de fármacos *novo* mediante métodos computacionales más eficiente. Este método se puede usar tanto en enzimas como en receptores de membrana; por ejemplo, en receptores GPR (Yang *et al.* 2018).

En el análisis de la interacción diana molecular y la molécula que se desea evaluar, se puede realizar al medir la partición de la carga atómica, que se define como proceso por el cual cada núcleo atómico va a tener una densidad electrónica respectiva (Metcalf, Jiang, Spronk, Cheney y Sherrill, 2021). Además, el mecanismo químico responsable de que se dé la unión (energía libre y cinética) brindan estimaciones precisas sobre la cinética y termodinámica de dicha interacción, permitiendo, así, evaluar en el organismo la eficacia y toxicidad resultante de la unión. La relación entre la unión y la desvinculación de la molécula deseada y la diana molecular (objetivo) se vincula directamente con la energía libre de Gibbs, por medio de la concentración en equilibrio del complejo ligando y proteína, ya sea en unión o desvinculación (Figura 15), donde K_D es la constante de disociación definida por la relación concentración ligando y proteína desvinculada y la concentración del complejo unido (ligando-proteína) (Decherchi y Cavalli, 2020).

Figura 15. Ecuación de la relación energía libre de Gibbs y la concentración ligando-proteína

$$\Delta G^{\circ}_{\text{bind}}: RT \ln K_D/C_0$$

Nota: Decherchi y Cavalli (2020).

Generalidades de asociación entre ligandos y macromoléculas

Las macromoléculas poseen sitios que permiten la interacción o unión de ligandos a ellas mismas; estos ligandos se definen como cualquier molécula capaz de unirse a una macromolécula; estos pueden ser de cualquier tamaño o naturaleza química; además, pueden ser endógenos (se sintetizan en el organismo) o exógenos (no sintetizados por el organismo).

El proceso de unión entre las macromoléculas y los ligandos se da a consecuencia del equilibrio, el cual se regula por la constante de asociación que deriva de la ley de acción de masas; la importancia de dicha relación se debe a que se puede asociar con la energía libre de Gibbs, que delimita si la reacción o interacción sea espontáneas; este tipo de reacciones son las más favorecidas y son más fáciles de que ocurran, porque liberan energía (Córsico, Falomir, Franchini y Scaglia, 2013).

Las relaciones anteriormente mencionadas permiten clasificar más específicamente lo correspondiente a los distintos tipos de unión, siempre y cuando la macromolécula presente distintos o más para un ligando. Esta clasificación es en: sitios idénticos e independientes, sitios distintos e independientes y sitios idénticos con interacciones (Córsico *et al.*, 2013).

El primer sitio corresponde a los que estarán caracterizados por una única constante de asociación intrínseca, resultando en la afinidad del ligando al sitio; no obstante, la afinidad por el sitio es independiente a los otros sitios, aunque estén desocupados. En cuanto al segundo sitio, este agrupa sitios diferenciados entre ellos con una constante de asociación intrínseca, y la afinidad, al igual que la anterior, está aislada de los otros sitios; finalmente, los sitios idénticos con interacciones son similares al primero, con la diferencia de que la ocupación del sitio interaccionará con la afinidad del ligando por los demás sitios (Córsico *et al.*, 2013).

Propiedades adecuadas para un prototipo farmacológico

Es importante cumplir con parámetros establecidos, para que sea seguro y eficaz el uso de las moléculas previamente analizadas, debido a que esto permite descartar las moléculas que poseen propiedades de no-fármacos. Al tomar en cuenta los grupos funcionales y propiedades físicas, y si estos poseen relevancia biológica, a este proceso se le conoce como pre-filtrado, donde se utiliza los filtros *drug-likeness* (Gracia, 2007). *Drug-likeness* (Tabla 12) se define como un descriptor estadístico derivado de bases de datos de otros compuestos, o el equilibrio complejo de varias propiedades moleculares y características estructurales determinantes de la similitud de una específica molécula con otras ya conocidas (Ursu, Rayan, Goldblum y Oprea, 2011).

Tabla 12. Típicos rangos de los parámetros relacionados con *drug-likeness*

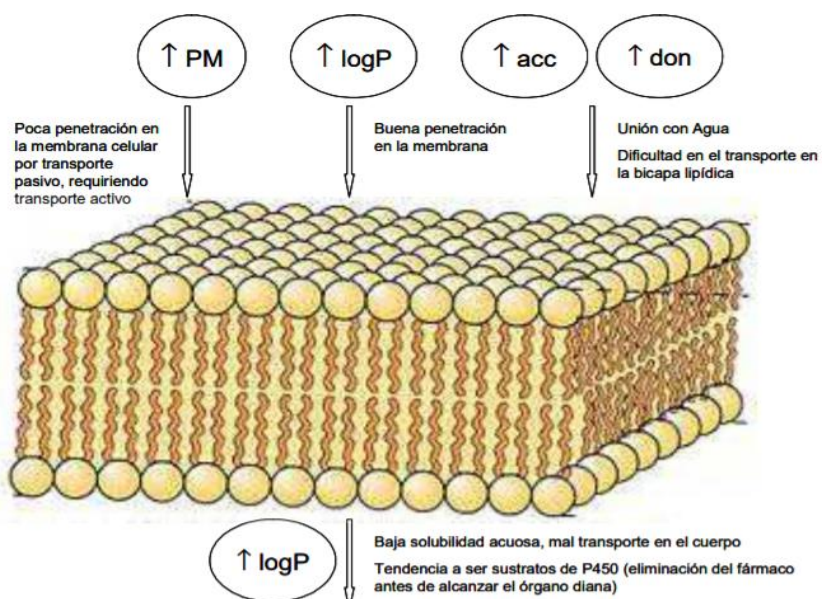
Parámetro	Mínimo	Máximo
LogP	-2	5
Peso molecular	200	500
Aceptores de H	0	10
Donadores de H	0	5
Refracción molar	40	130
Enlaces rotables	0	8
Átomos pesados	20	70
Área polar superficial (Å ²)	0	120
Carga neta	-2	+2

Nota: Elaboración propia, adaptada de Muegge (2003, p. 304).

Una de las propiedades, establecida a cumplir, es la biodisponibilidad; esta se define como la cantidad (fracción) y la velocidad en la que un fármaco (molécula) llega a circulación sanguínea, es de gran importancia, ya que permite saber si la molécula será absorbida, lo cual es fundamental para que llegue al sitio de acción (diana molecular) deseada; por lo anterior, es importante que las moléculas análogas sean adecuadas, y deben ser biodisponibles (Gareth, 2007).

Para evaluar la biodisponibilidad antes de sintetizar la molécula se usan los criterios de Lipinski (Figura 16), o también conocidos como la regla de 5; estas son 4 reglas que predicen la biodisponibilidad de una molécula; la primera regla es que la molécula debe pesar menos que 500 g/mol; la segunda corresponde al coeficiente de lipofilicidad (LogP), que debe ser menor a 5; la tercera indica que debe poseer menos de 10 aceptores de hidrógenos, y finalmente la cuarta regla menciona que debe presentar menos de 5 donadores de hidrógeno (Gareth, 2007).

Figura 16. Influencia de las propiedades determinadas en las reglas de Lipinski en la absorción



Nota: Gracia (2007).

La solubilidad es otro parámetro que se debe tomar en cuenta en el desarrollo de fármacos; se espera que puedan ser transportados a través de los fluidos hasta la diana molecular; por ello, se espera que estas moléculas posean solubilidad en cierta medida tanto en agua (hidrofílicos) como en lípidos (lipofílicos); por ejemplo, si la molécula es muy liposoluble, puede quedar atrapado en la membrana celular. La estructura de la molécula también se considera un punto importante,

debido a que brinda información sobre la capacidad de interacción de la molécula deseada con la diana molecular, porque, según su estructura, presentará una estereoquímica específica (Gareth, 2007).

Por último, es importante conocer la estabilidad de la molécula; esta se analiza de dos maneras: después de la administración y la vida útil. Este parámetro permite determinar la eficacia de la molécula, ya que una vez administrado no llega directamente al sitio de acción que se desea; es necesario que este se mantenga estable hasta que llegue y logre el efecto terapéutico. Una estrategia para mejorar la estabilidad es modificar la estructura de la molécula (Gareth,2007).

Tabla 13. Definiciones de los filtros

Filtros	Definición
Lipinski	<p>Se conoce como la regla de los 5 de Lipinski. La finalidad de este es evaluar: peso molecular, LogP, donadores y aceptores de hidrógenos.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. MM: menor a 500 Da. 2. LogP: menor a 5. 3. Aceptores de H: menos de 10. 4. Donadores de H: menos de 5.
Ghose	<p>Es el más estricto en cuanto a los rangos de los parámetros físico-químicos. De igual forma que Lipinski, evalúa el LogP, peso molecular, con la variación de evaluar la refractividad molar y el número total de átomos.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. MM: 160-480 Da (rango preferencia 230-239 Da). 2. LogP: -0,4 – 5,6 (rango preferible 1,3-4,1). 3. Refractividad molar: 40-130 (rango preferible 70-110).

Muegge	<p>Este varía al evaluar la cantidad de anillos, átomos de carbono, enlaces rotables y el área polar superficial (APS).</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. MM: 200-600 Da. 2. LogP: -2 – 5. 3. APS: 150 A. 4. Aceptores de H: menos de 10. 5. Donadores de H: menos de 5. 6. Cantidad de anillos: menos de 7. 7. Enlaces rotables: menos de 15.
Veber	<p>Se encarga de evaluar los enlaces rotables, el área polar superficial, los donadores o aceptores de hidrógeno; además, sugiere que la biodisponibilidad oral de un medicamento se dé en dependencia de la masa molecular.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Área polar superficial: menor a 140 A. 2. Aceptores y donadores de H: menos de 12. 3. Enlaces rotables menos de 10.
Graham	<p>Destaca la regla de los 3:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Peso molecular inferior a 300. 2. No más de 3 donantes de H. 3. No más de 3 aceptores de enlaces de hidrógeno. 4. No más de 3 enlaces rotatorios. 5. Área superficial polar: no más de 60 A.

Nota: Elaboración propia, adaptada de Méndez (2020).

Principales dianas farmacológicas

Son diversos los trastornos fisiopatológicos que dan origen a la prediabetes, por lo que existe variedad en cuanto a dianas farmacológicas, o también conocidas como receptores. Los

receptores usualmente son proteínas que presentan tres dominios: el primero es su dominio extracelular, donde se encuentra el sitio de unión de ligandos (endógenos o exógenos), la región transmembranal y el dominio intracelular responsable de activar las respuestas intracelulares (Cruz, Velasco y Kumate, 2000)

La unión de ligandos a receptores puede ocasionar diversas actividades como las siguientes:

1) Activación de receptores asociados a la proteína G: se activa el receptor producto de la estimulación por el ligando; esto induce cambios conformacionales, provocando la activación de segundos mensajeros, cambiando el potencial de las membranas celulares. 2) Receptores canales iónicos: en este caso la unión induce cambios conformacionales de la zona interna del receptor, facilitando el paso de iones. 3) Receptores con actividad cinasa: en su dominio intracelular poseen residuos ricos en tirosinas, serinas y treoninas; estas son las causantes de los cambios conformacionales induciendo la autofosforilación. 4) Receptores con actividades enzimáticas intrínsecas: el efecto se da después de la unión con el ligando (Cruz *et al.* 2000).

Receptores acoplados a proteínas G (GPCR)

La importancia de los receptores GPCR en la DM se debe a que se ven involucrados en la regulación de la glucosa. Los receptores acoplados a proteínas G (GPCR) son también conocidos como receptores de siete dominios, siendo una de las familias de proteínas de membrana más abundante; estas tienen funciones importantes en la homeostasis, por lo que se han convertido en un blanco farmacológico (Guzmán y García, 2018).

Estos receptores son proteínas de membrana con la capacidad de recibir información externa, y al transmitir esta información al interior celular actúan como transductores de señales; esto se traduce en que son capaces de responder a la unión de ligando, ya sea endógenos o exógenos, respondiendo mediante cambios conformacionales, que pueden activar o inactivar la actividad de estas. Estos cambios estructurales inducen, a nivel intracelular, modificaciones que activan proteínas G en los que se acoplan; de ahí su nombre. Una vez activada la proteína, induce una serie de actividades intracelulares responsables de los efectos finales (Gutiérrez, 2018).

Los GPR son substratos de proteínas quinasas, los cuales modifican sus residuos de tirosina, serina y treonina mediante la fosforilación, asociadas a la desensibilización e internalización de los receptores (Guzmán y García, 2018). Su actividad biológica depende del tejido y tipo de células (Hidalgo, 2016). La estructura molecular de los receptores GPR se compone de una cadena polipeptídica simple de 400-500 residuos de aminoácidos y siete hélices α , conectadas por medio

de tres asas intracelulares y tres extracelulares; además, tienen su extremo amino en la parte extracelular, donde generalmente se encuentra el sitio de unión del ligando y el carboxilo intracelular, en el que ocurre la interacción con la proteína G. Las hélices α tienen la función de brindar un sitio de unión de dominios de transmembrana. La tercera asa intracelular es una de las más importantes, ya que interacciona con la proteína G (Page, 2019).

Las GPCRs se clasifican en familia rodopsina (A), secretina (B), adhesión, *frizzled/taste2* o glutamato (C); estas se basan en criterios filogenéticos, recibiendo así el acrónimo GRAFS (glutamato, rodopsina, adhesión *frizzled/taste2* y secretina). Esto facilita la agrupación de las subfamilias (Gutiérrez, 2018). Las subunidades que forman parte de estos receptores son codificadas por tres genes distintos entre sí; la subunidad α tiene más afinidad a nucleótidos de guanina y tiene actividad de guanosina trifosfatasa (GTPasa) (Melmed, Polonsky, Larsen y Kronenberg, 2017).

Receptor 1 de ácidos grasos libre (FFAR1) o GPR40

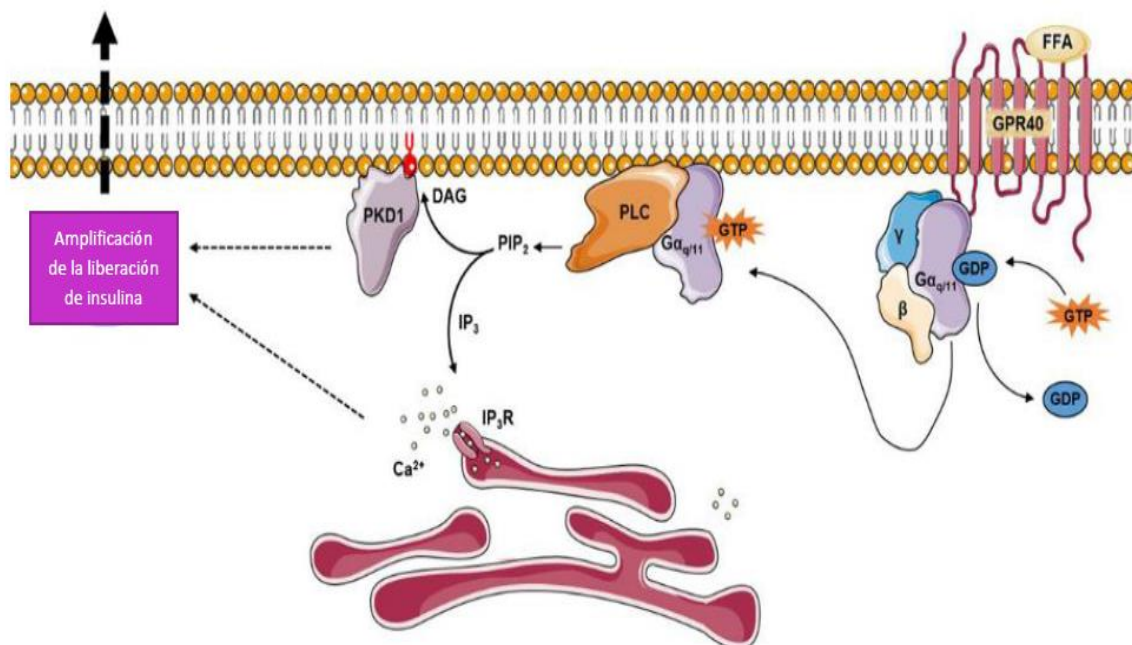
El receptor GPR40 es también conocido como receptor de ácidos grasos libres; este se contempla como potencial diana farmacológica en la DM2; su participación se fundamenta según los estudios preclínicos y clínicos realizados; en dichos estudios demostraron que la activación de GPR40 mejora la glucemia consecuente a la estimulación de la secreción de insulina dependiente de glucosa (Hidalgo, 2016).

El GPR40 es un subtipo de receptor perteneciente a la familia de receptores acoplados a proteína G; este se expresa ampliamente en las células β pancreática y en el intestino. El mecanismo de acción por el que estimula la secreción de insulina se basa en un aumento del calcio intracelular, lo que, a su vez, activa a las enzimas fosfolipasas C, generando diacilgliceroles e inositol trifosfato (IP3). Este mecanismo es muy similar al de los ácidos grasos (FFA), los cuales son moléculas señalizadoras que modulan la secreción de insulina (Araki, Hirayama, Hiroi y Kaku, 2011).

En páncreas e intestino, el receptor GPR40 se acopla a la proteína Gq en mayor proporción y a Gs en menor medida. Dicha unión desencadena una serie de efectos; uno de ellos es la producción y secreción de incretinas (GLP-1) en células enteroendocrinas, lo que brinda un efecto antihiper glucémico mayor. Además, en las células β pancreáticas y enteroendocrinas desencadena la liberación de calcio, que se encuentra almacenado en el retículo endoplasmático, y de calcio extracelular; esto, a su vez, puede verse involucrado en la inserción de transportadores GLUT2 en la membrana apical de células enterocíticas. La activación de este receptor (Figura 17) en células

enterocíticas también desencadena una respuesta de calcio, pero, además, desencadena un aumento de AMPc el cual se podría explicar a la unión con la proteína Gs (Hidalgo, 2016).

Figura 17. Activación del GPR40 por medio de FFA



Nota: Delgado (2019).

Debido a que la secreción de insulina es de tipo bifásico, el GPR40 estimula en la fase dos, donde es más lenta y prolongada; este efecto se debe debido al acople a la proteína $G_{\alpha q/11}$ (Ferdaoussi *et al.* 2012).

GPR119

Otro receptor de la familia GPR, de gran interés en el tratamiento de la DM2, es el GPR119, el cual se encuentra predominante en los islotes de Langerhans y en el tracto gastrointestinal, y la activación de esta afecta directamente las células β del páncreas, causando la secreción de la insulina. Y como un efecto alterno, es la estimulación de la secreción de GLP-1 en las células intestinales (Han *et al.* 2018). El GPR119 pertenece a la familia A (rodopsina). Algunos ligandos son lisofosfolípidos y otros de carácter lipídicos; estos, al activar el receptor, inducen la secreción

de insulina; sin embargo, estudios sugieren que no solo puede actuar en las células β , sino que, también podría estimular las células α pancreáticas (Li *et al.* 2018).

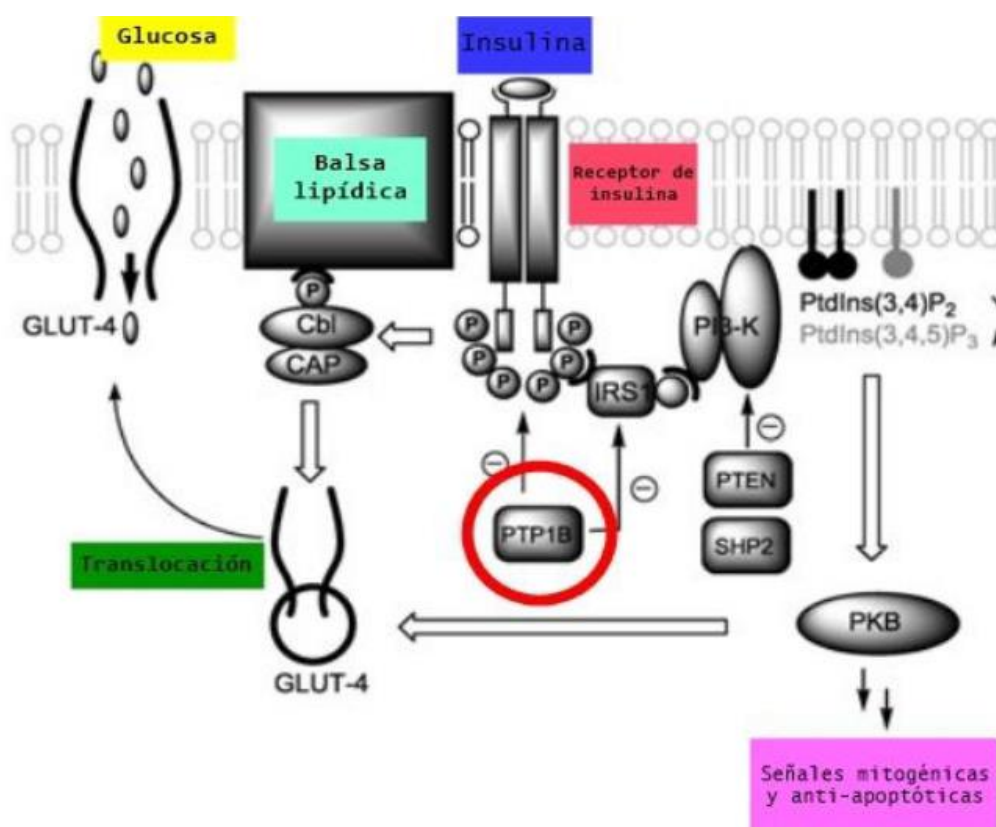
Alfa-glucosidasa

Alfa-glucosidasa (α -glucosidasa) es una enzima que permite hidrolizar carbohidratos (polisacáridos, oligosacáridos y disacáridos); esta se encuentra en la superficie luminal de las microvellosidades intestinales, induciendo una retrasada absorción de la glucosa, y una reducción de glucosa postprandiales; es relevante, ya que no causa hipoglucemia, y puede reducir la intolerancia a la glucosa (Delgado, 2019).

Proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP-1B)

Se han realizados estudios en los que se evidencia que la PTP-1B podría mejorar la sensibilidad a la insulina en diferentes tejidos; por lo anterior, se la ha tomado importancia como posible diana farmacológica. La PTP-1B participa en la regulación negativa de insulina (Figura 18) y el sistema de leptina; su principal función es catalizar la desfosforilación de los residuos de tirosina (pY1162/pY1163), pertenecientes a la subunidad del receptor b de insulina (IRb) y el sustrato del receptor de insulina 1 (IRS-1); por lo anterior, este influye tanto en la duración como en la amplitud de la respuesta celular a la insulina (Hussain *et al.* 2017).

Figura 18. Vía de señalización de insulina donde participa PTP-1B



Nota: Delgado (2019, p. 16).

Aldosa reductasa

Esta enzima se ha relacionado con el metabolismo de la glucosa; esta participa a través de la vía de los polioles, la cual se basa en la reducción de la glucosa a sorbitol y posteriormente, este se convierte a fructuosa, por lo que, en un paciente diabético se encuentra alterado, explicando esto la toxicidad celular causada por la hiperglucemia (Lorenzi, 2007). Por tal razón, se ha investigado si la inhibición de esta podría ser beneficiosa como tratamiento en la diabetes (Quattrini y La Motta, 2019).

11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa 1

11 β HDS1 es una enzima bifuncional, dependiente de las concentraciones de NAD(H)/NAD, la cual está implicada en la activación de cortisona a cortisol; el efecto a nivel hepático de esta enzima incrementa la producción de glucosa hepática, por medio de activar la transcripción de fosfoenol piruvato quinasa (PEPCK); dicho aumento es independiente ante cualquier interacción con insulina, ácidos grasos libres (FFA) o glucagón. La acción anómala de 11 β HDS1 se ve relacionada con la DM2; además, podría relacionarse con el síndrome de Cushing, debido al efecto a nivel del cortisol (Shukla *et al.* 2019).

Glutamina fructuosa-6-fostato amidotransferasa (GFAT)

Esta enzima es parte de la familia de las amidotransferasas clase II; se caracteriza por su grupo amino terminal cisteína; este actúa como un catalizador nucleofílico. La función de esta enzima es regular la vía biosintética de las hexosaminas; existen isoformas de esta, las cuales se relacionan con patologías como la DM2 y el cáncer. En relación con la DM2, la enzima GFAT se encuentra sobreexpresada, y aumenta la resistencia a la insulina (Oliveira *et al.* 2020).

Existen dos isoenzimas de GFAT, las cuales se codifican por genes separados; además, se encuentran en diferentes tejidos; por ejemplo, la isoforma GFAT1 se expresa a nivel de páncreas, placenta, músculo esquelético principalmente, mientras que GFAT2 lo hace en el sistema nervioso central y corazón (Agredo, 2017).

Proteína tirosina fosfato (PTP)

Las PTP pertenecen a la familia de enzimas con función de catalizar la desfosforilación de proteínas tirosina fosforiladas, por lo que participan en diversas señales celulares. La PTP más estudiada, debido a su papel en la regulación de la insulina, es el PTPB1; además, se relaciona con patologías como la obesidad, las enfermedades cardíacas, el cáncer de mama y de próstata. En cuanto a su principal función, es desfosforilar residuos de fosfotirosina, de suma relevancia, ya que este residuo es la forma activa del receptor de insulina; estudios en modelos animales han demostrado que la deficiencia de PTPB1 induce menor resistencia, y aumenta la sensibilidad a la insulina (Paredes *et al.* 2014).

Receptor de insulina tirosina quinasa (RTKs)

Los RTKs son una familia de receptores de superficie celular de factores de crecimiento (hormonas, citocinas y factores de crecimiento) con actividad intrínseca de cinasas de tirosina; estos, al ser estimulados por su ligando, se autofosforilan en residuos de tirosina. La expresión de estos se controla por medio de cambios en la demanda metabólica. El buen funcionamiento de RTKs es importante, ya que regulan el metabolismo de glucosa y lípidos (Zhao, Jung, Jiang y Svensson, 2020).

Generalidades de síntesis orgánica química

Síntesis orgánica química

La síntesis química se define como la aplicación de una o varias reacciones con el fin de preparar un compuesto de interés; esta puede obedecer a un paso de transformación o varios (Carey y Sundberg, 2007). En el proceso de construcción de síntesis de una molécula orgánica, consiste en planificar y sistematizar los principios y metodología implicados en el proceso de obtener moléculas orgánicas por medio de reacciones químicas (Marcano y Cabrera, 2016). Este proceso es ampliamente utilizado en el desarrollo de fármacos; en la mayoría de los casos las estructuras principales provienen de productos naturales. Estas moléculas se originan principalmente debido al metabolismo secundario de algunas plantas, y estas, a su vez, provienen del metabolismo primario (Pérez y Jiménez, 2011).

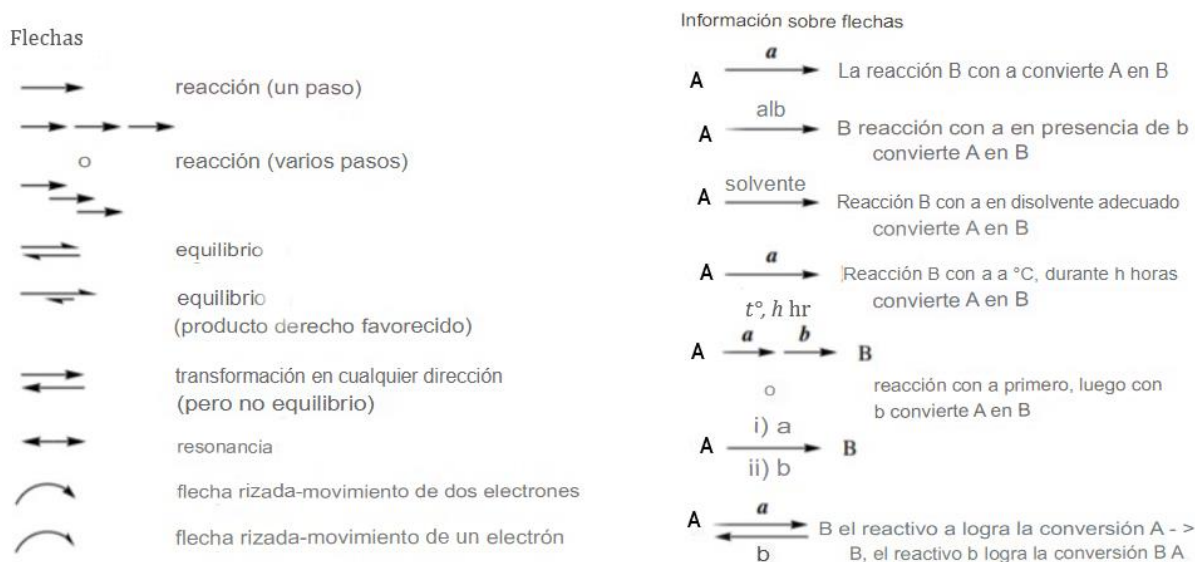
El proceso de obtención de moléculas nuevas involucra los siguientes procesos: 1) Incorporaciones: por ejemplo, aumentar el número de átomos de la molécula precursora. 2) Degradación: en este proceso se da una disminución del número de átomos en la molécula, y c) Reordenamiento de los átomos (se mantiene el tipo y número de átomos). Estos procesos antes

mencionados podrían verse involucrados simultáneamente en un proceso de síntesis, o bien presentarse individualmente (Marcano y Cabrera, 2016).

Para obtener una síntesis más efectiva, es recomendable, previamente, realizar estrategias que permitan agilizar este proceso. Una metodología de estrategias de síntesis óptima es la que involucra la cantidad mínima de etapas para obtener la molécula que se desea. Además, con las estrategias se busca evitar las etapas o pasos no productivas; por ejemplo, evitar utilizar grupos protectores o procesos redox (Bradshaw y Bonjoch, 2015).

Debido a la complejidad de los procesos de síntesis, se realiza una recopilación de datos relevantes, como las flechas (Figura 19); estas son esenciales para explicar las diferentes reacciones y procesos que ocurren durante una reacción. Las más conocidas son las flechas rizadas, usualmente implementadas en el mecanismo de reacción, las flechas de resonancia, caracterizadas por sus dos puntas, flechas de equilibrio y flechas simples, que son comúnmente empleadas.

Figura 19. Resumen de las flechas y su significado



Nota: Elaboración propia, adaptada de Dewick (2006).

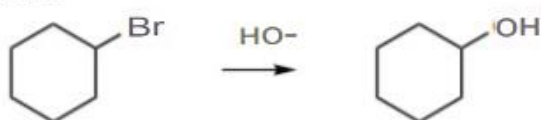
Tipos de síntesis orgánica

Existen diversos tipos de síntesis orgánica, que se clasifican según el tipo de reacciones y cómo se dan estas reacciones. Las principales serían: adiciones, eliminaciones, sustituciones y rearreglos (Figura 20). Las reacciones de adición se describen como la adición de dos reactivos

entre sí, formando un solo producto final sin átomos sobrantes. En cambio, en las reacciones de eliminación solo participa un reactivo, el cual se separa para formar dos productos; comúnmente los productos son moléculas pequeñas. Con respecto a las reacciones de sustitución sí participan dos reactivos, pero no forman un solo producto. Finalmente, en las reacciones de arreglo solo participa un reactivo, pero este no se divide, sino que se reorganiza, tanto en átomos como en enlaces (McMurry, 2012).

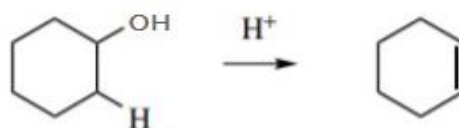
Figura 20. Ejemplos de reacciones de sustitución, eliminación, adición y reordenamiento

Sustitución



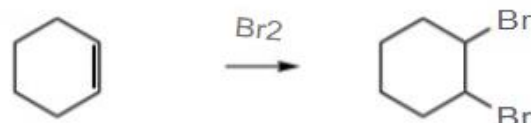
Br se sustituye por OH

Eliminación



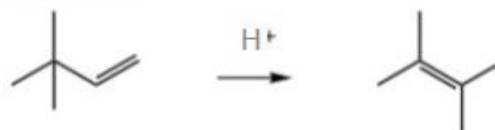
H₂O se elimina para formar doble enlace

Adición



Br₂ se añade a través de un doble enlace

reordenamiento



el esqueleto molecular ha sido reorganizado

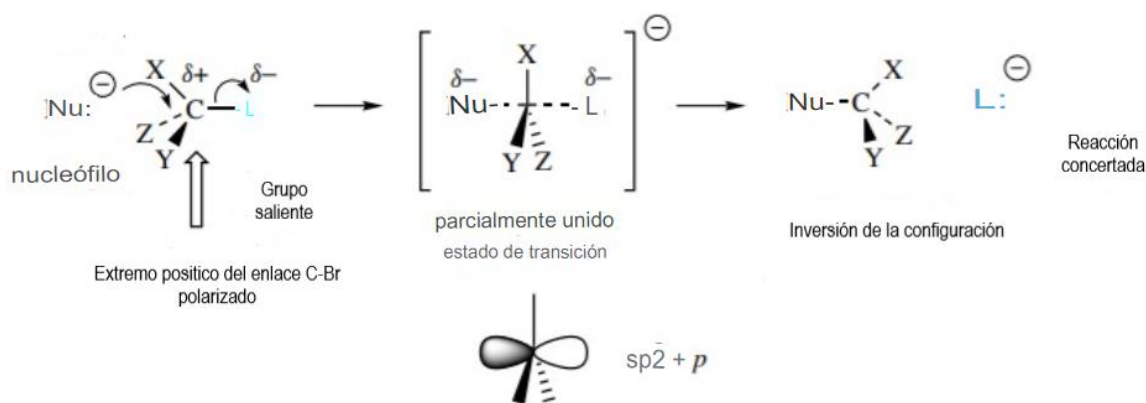
Nota: Elaboración propia, adaptada de Dewick (2006).

Las reacciones antes mencionadas se subdividen según el tipo de reactivo a usar; por ejemplo, las reacciones de adición se subdividen en adición nucleofílica, adición electrófila o adición de radicales. Generalmente, son utilizadas en síntesis orgánica, por lo que se mencionarán por aparte.

Reacciones nucleofílicas o sustitución nucleofílica.

Las reacciones de sustitución hacen referencia a los cambios de un grupo por otro. En este caso, al ser nucleofílico, el reactivo debe ser un nucleófilo, y este desplaza a un grupo saliente. Usualmente se abrevia como SN2; es de carácter biomolecular, debido a que cinéticamente interactúan dos especies, los cuales determinan la velocidad (Dewick, 2006).

Figura 21. Ejemplo de reacción SN2



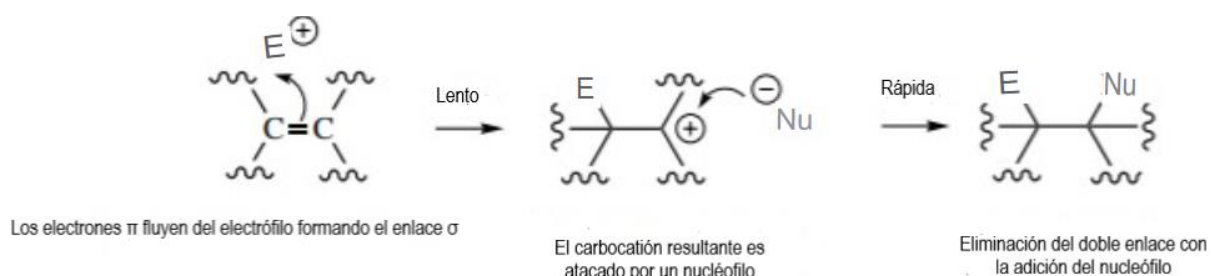
Nota: Elaboración propia, adaptada de Dewick (2006).

La interacción entre el grupo saliente y el carbono induce la polarización del enlace, proporcionándole carga parcial positiva, facilitando, así, el ataque de nucleófilos. Los electrones provenientes del nucleófilo se añaden al grupo saliente, con el fin de mantener la regla del octeto. La característica más relevante es la electronegatividad en cuanto al grupo saliente. La velocidad con la que se da una SN2 depende de la naturaleza del sustituyente unido al átomo atacado por el sustituyente y la naturaleza del grupo saliente, efectos del solvente (Dewick, 2006).

Reacciones electrofílicas

En este tipo de reacciones los reactivos son electrofílicos; se enlazan a átomos, los cuales son ricos en electrones; por ejemplo, los enlaces múltiples (alquenos, alquinos y aromáticos), que presentan electrones π , brindándoles alta densidad de electrones; debido a esto, se encuentran más polarizados, permitiéndoles reaccionar con electrófilos.

Figura 22. Ejemplo de reacción electrofílica



Nota: Elaboración propia, adaptada de Dewick (2006).

Existe también la clasificación según la naturaleza (parcial o total) y secuencia (lineal o convergente). En el caso de la síntesis parcial, la materia prima es de carácter natural, de estructura más complejas; en cambio, en la síntesis total, las moléculas presentan estructuras simples, y es de carácter lineal. Una síntesis de tipo lineal, consiste en que cada cambio o paso es precursor de los siguientes cambios. Mientras que, en una síntesis convergente, ocurre que se obtienen productos intermediarios debido a la unión de dos precursores (Smith y March, 2007).

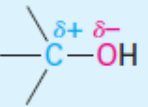
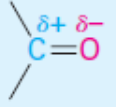
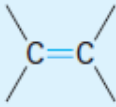
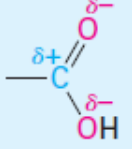
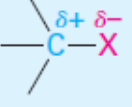

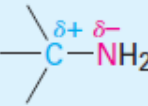
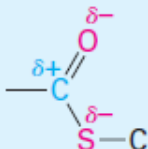
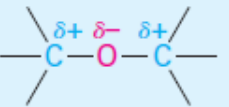
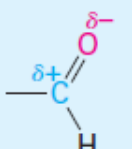
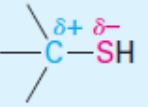
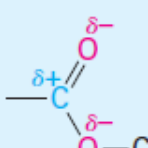
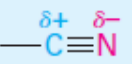
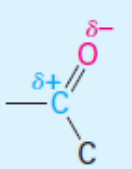
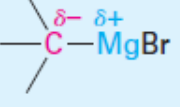
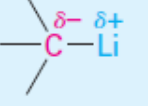
En la síntesis racional existe una esquematización de los proceso estructurales y funcionales que se añaden de manera lógica, con el fin de comprobar estructuras. Si bien todos los procesos deben apearse a la lógica, puede ser que se den transformaciones no convencionales; al proceso anterior se le denomina síntesis irracional (Bradshaw y Bonjoch, 2015).

Reacciones polares

Las reacciones polares (Figura 23) son originadas gracias a la atracción eléctrica entre centros polarizados, positiva y negativamente, de los grupos funcionales involucrados en el proceso. El tipo de distribución electrónica corresponde a la asimétrica (formación de enlaces

asimétricos), debido a la diferencia de electronegatividades de los átomos unidos. Las reacciones menos comunes, en comparación con las reacciones polares, corresponden a las reacciones por radicales libres; estas consisten en el rompimiento y formación de enlaces simétricos; un radical tiene la característica de ser altamente reactivo, y posee un número de electrones impar (McMurry, 2012).

Figura 23. Patrones de polaridad en algunos grupos funcionales comunes

Tipo de compuesto	Estructura del grupo funcional	Tipo de compuesto	Estructura del grupo funcional
Alcohol		Carbonilo	
Alqueno	 Simétrico, no polar	Ácido carboxílico	
Halogenuro de alquilo		Cloruro de ácido carboxílico	
Amina		Tioéster	
Éter		Aldehído	
Tiol		Éster	
Nitrilo		Cetona	
Reactivo de Grignard			
Alquil litio			

Nota: McMurry (2012, p. 191).

Mecanismo de reacción química

A la descripción detallada de los pasos que se ven involucrados en una síntesis se le denomina mecanismo de reacción. Este describe no solo las etapas de transformación química, sino que también describe cuáles enlaces se forman, se rompen, la velocidad y el orden en que suceden, tomando en cuenta los reactivos utilizados y todos los productos que se fueron formando en el transcurso de la síntesis. Los procesos de rompimiento de enlaces, en el caso de enlaces covalentes, presentan dos maneras (Figura 24) de la forma simétrica (homolítico), en la que un electrón permanece en cada fragmento, y la forma asimétrica (heterolítico), donde ambos electrones se quedan en un solo fragmento, el cual provoca que uno de los fragmentos quede en un orbital vacío. De igual manera sucede la formación de enlaces (véase también la figura 24); en el caso de ser asimétrico, el reactivo dona los electrones enlazantes, y si es simétrico, ambos reactivos donan los electrones para formar un enlace (McMurry,2012).

Figura 24. Tipos de rompimiento y formación de enlaces



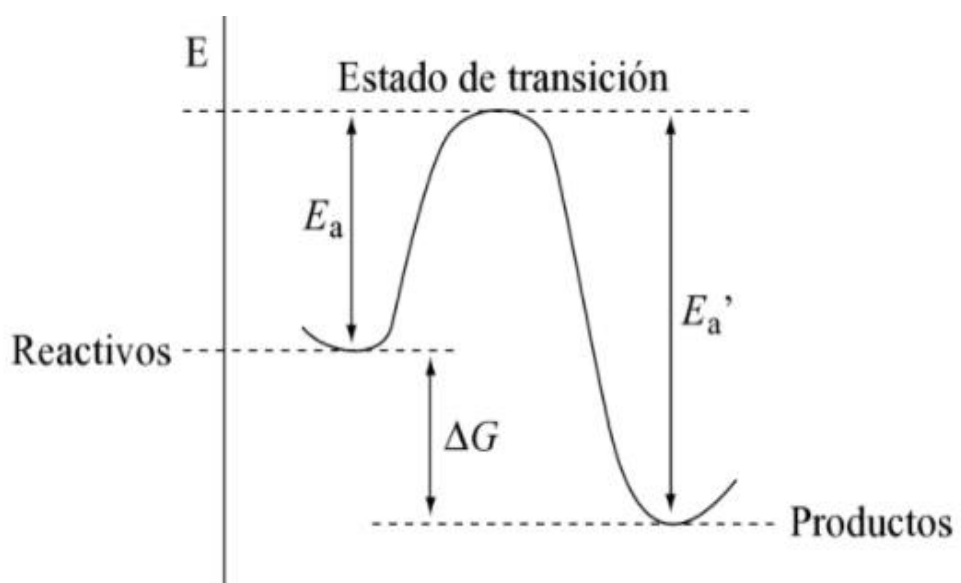
Nota: Adaptada de McMurry (2012).

En el proceso del mecanismo de reacción, existen diversos procesos implicados, y uno de los más importante es el de la constante de equilibrio. Este parámetro permite determinar a qué lado de la reacción está favoreciendo la reacción; por ejemplo, si la constante de equilibrio es mayor a 1, la concentración de productos es mayor; en caso contrario, si el valor de esta es menor a 1; en cambio, si el valor es muy cercano a 1, las concentraciones de reactivos y productos se encuentran

en equilibrio. En las reacciones que son favorables hacia los productos, la energía de los productos debe ser menor a la de los reactivos; se necesita que se libere energía. Otro parámetro importante es la energía libre de Gibbs (ΔG); esta se define como el cambio de energía involucrada en una reacción química. El valor de ΔG debe ser negativo para que una reacción sea favorable; si el valor es positivo, la reacción no es favorable (McMurry, 2012).

La estructura con mayor energía, en una reacción química, se representa en el estado de transición (Figura 25); al poseer mucha energía, esta es inestable y no se puede aislar; para determinar la velocidad en la que se sucede la reacción se utiliza el parámetro “energía de activación”; este corresponde al resultado de la diferencia de energía de los reactivos y el estado de transición. La relación entre la velocidad de reacción y la energía de activación es inversamente proporcional; por ello, si la energía de activación es alta, la velocidad será lenta, y esto se puede explicar por la cantidad de colisiones que suceden en la reacción. Con la información anterior se puede predecir la etapa determinante de la velocidad de la reacción (McMurry, 2012).

Figura 25. Representación de coordenada de reacción



Nota: Ballestero *et al.* (2013).

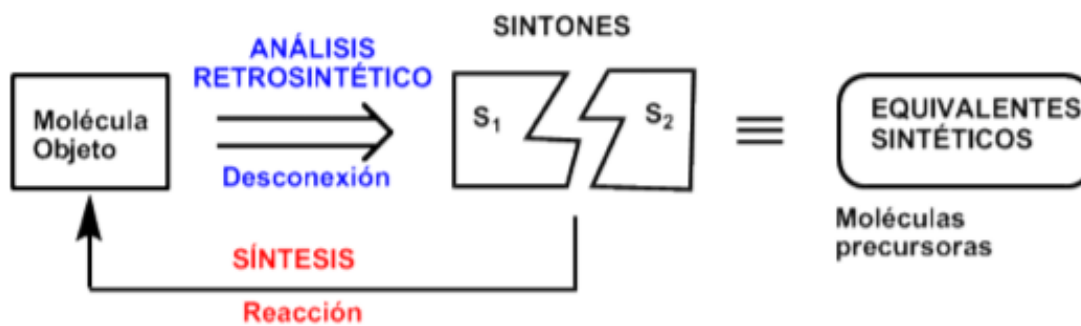
Algunos intermediarios importantes son los carbocationes y carbaniones. Los carbocationes son cationes donde la carga positiva se encuentra en un átomo de carbono. En cuanto a los

carbaniones, son aniones, y su carga se encuentra, al igual que los carbocationes, sobre un átomo de carbono. Además, es importante conocer la naturaleza de los reactivos, ya que, dependiendo de esta, así será su comportamiento; por ejemplo, los reactivos electrófilos (aceptores), los cuales poseen un orbital vacío o que tiene mayor probabilidad de liberarse si sucede una reacción, estos reaccionan con reactivos con carga negativa, mientras que los reactivos nucleófilos (donadores) poseen un par de electrones sin compartir, y reaccionan con reactivos con baja densidad electrónica (Ballester, Claramunt, Sanz y Teso, 2013).

Retrosíntesis y su relación con el proceso de síntesis orgánica

La retrosíntesis fue introducida en la Síntesis Orgánica por el químico Elias J. Corey, en el año 1990. Él definió una serie de reglas, con el objetivo de obtener la molécula deseada, por medio del análisis y rupturas imaginarias de ciertos enlaces; el resultado de estas rupturas se nombró como sintones; además, estos sintones tienen un equivalente sintético. La ruptura de estos enlaces se realiza hasta obtener las moléculas iniciales (reactivos); este método permite sistematizar el proceso de síntesis (Figura 26).

Figura 26. Representación del análisis retrosintético





Nota: Ramos (2016).

La metodología de retrosíntesis se centra principalmente en dos bases: estrategia sintética y táctica sintética; estas bases permiten realizar las modificaciones de manera eficaz. La estrategia sintética permite visualizar los enlaces, y así realizar la unión o corte de esos específicamente,

según la necesidad o la molécula que se desea obtener; en cuanto a la táctica, se enfoca en el modo (reactividad), por lo cual se logrará el corte o la unión de dichos enlaces (Smith, Harwood y Baran, 2018).

El análisis retrosintético se compone por desconexiones, transformada, síntones, retrones, entre otros. Es necesario definir cada uno por aparte para una mejor comprensión. La desconexión se define como un proceso mental que se realiza para romper enlaces de forma lógica, que resulta en la formación de fragmentos o síntones; esta es lógica siempre y cuando cumpla con: debe existir un mecanismo de reconexión razonable, conduce a fragmentos relativamente estables, y debe representar la mayor simplificación posible. No obstante, si se requiere realizar desconexiones ilógicas, se deben hacer solamente si son útiles. La transformada es el proceso contrario a la reacción; se representa por una flecha doble; su significado es “proviene de”. En cuanto el síntón, también es llamado fragmento, el cual posee un equivalente sintético; estos se relacionan con las formas de resonancia de los síntones. Finalmente, el retrón está compuesto por el elemento estructural necesario para realizar una desconexión (Tubert, 2001).

Figura 27. Comparación de reacción con su transformada retrosintética

elemento	dirección sintética	dirección retrosintética
paso	reacción	transformada
flecha		
estructura de partida (cola de la flecha)	reactivo	objetivo
estructura resultante (punta de la flecha)	producto	precursor
subestructura requerida para la operación	grupos funcionales	retrones

Nota: Tubert (2001).

Los retrones parciales son subestructuras que sugieren posibles retrones; en este caso, se puede usar una transformada auxiliar, con el fin de completar, y permite una transformada simplificada. Algunos criterios a tomar en cuenta para un óptimo análisis retrosintético son los siguientes: los cortes entre enlaces C-C y C-X (halógeno) son preferibles; usar enfoque convergente

es más eficaz que un enfoque divergente; las desconexiones deben generar síntones fácilmente identificables; la síntesis debe ser corta; las reacciones a utilizar no deben formar mezclas. Además de lo antes mencionado, es relevante mencionar que las desconexiones deben realizarse lo más cercanas a grupos funcionales que son parte de la molécula objetivo (Tubert, 2001).

IBM RXN for Chemistry

El proceso de análisis y desarrollo de síntesis es un proceso tedioso, por lo que se han desarrollado programas con el fin de agilizar dicho proceso. American Chemical Society (ACS) es una empresa que desarrolló IBM RXN, la cual es una herramienta de inteligencia artificial gratuita, basada en un transformador molecular que utiliza una interfaz de dibujo, con el propósito de predecir reacciones químicas orgánicas, vía retrosíntesis, experimentos, entre otros. IBM RXN for chemistry utiliza el sistema simplificado de entrada de línea de entrada molecular (SMILES), el cual permite visualizar moléculas como secuencia de caracteres. Esta IA se entrenó con una combinación de conjuntos de datos de reacciones de alrededor de dos millones de reacciones (Schwaller *et al.* 2019).

Los resultados obtenidos, mediante IBM RXN for chemistry, tienen una precisión del 90,4% con respecto a los datos de referencias; este algoritmo basa sus predicciones en transformaciones químicas selectivas (quimioselectiva, regioselectiva, estereoselectiva); además, estima sus propias incertidumbres por cada modelo; dicha estimación les brinda mayor respaldo a los datos obtenidos (Schwaller *et al.*, 2019).

Biomoléculas y su relación con los grupos funcionales

Existe diversidad de compuestos presentes en organismos vivos; estos compuestos son conocidos en la actualidad como biomoléculas (Tabla 14) de origen orgánico o inorgánico. La importancia de estas se debe a que son indispensable para el funcionamiento de los organismos vivos; estas moléculas poseen grupos funcionales que les permiten diferenciarse, tanto estructuralmente como en sus propiedades fisicoquímicas. Las biomoléculas orgánicas en su mayoría provienen de los hidrocarburos, por lo que la formación de estas se da mediante la unión de grupos de átomos al esqueleto hidrocarbonado, y en su mayoría contienen varios grupos funcionales en su estructura (McKee, R. y McKee, J., 2014).

Tabla 14. Clases principales de biomoléculas

Molécula pequeña	Polímero	Funciones generales
Aminoácidos	Proteínas	Catálisis y elementos estructurales
Azúcares	Carbohidratos	Fuentes energéticas y elementos estructurales
Ácidos grasos	N.A.	Fuentes energéticas y elementos estructurales de las moléculas lipídicas complejas
Nucleótidos	DNA	Síntesis genética
	RNA	Síntesis de proteínas

Nota: McKee y McKee (2014).

Los bioelementos que forman parte de las biomoléculas más abundantes son carbono (C), hidrógeno (H), oxígeno (O) y nitrógeno (N); estos les permiten formar enlaces covalentes entre ellos; en el caso de los átomos de carbono, les permiten formar esqueletos tridimensionales; además, permiten la formación de dobles y triples enlaces, entre otras (Garrido *et al.*, 2006). Los grupos funcionales son átomos o grupo de átomos que poseen estructura y geometría definidas; estos les confieren propiedades características a las moléculas que las integran; estos se clasifican, según su carga y polaridad, en hidrofóbicos o hidrofílicos; los principales son: alcoholes, aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos y sus derivados (McKee y McKee, 2014).

El grupo de alcoholes se compone por átomos de carbono (C), hidrógeno (H) y oxígeno (O); estos son compuestos ternarios. La clasificación de este grupo depende de la naturaleza del carbono; dentro de esta clasificación se encuentran los alcoholes primarios, secundarios y terciarios. En su estructura pueden presentar un grupo alquilo y un grupo hidroxilo; sus propiedades físicas son similares a las de los hidrocarburos y el agua; al aumentar la cadena carbonada causa que aumente la característica apolar, caso contrario, al aumentar el número de hidroxilos, su característica polar aumenta (Macarulla y Goñi, 2002).

Si el grupo hidroxilo (-OH) se encuentra unido a un anillo aromático, recibe el nombre de fenol. Estos grupos mantienen las propiedades similares a las de los alcoholes; no obstante, poseen mayor acidez; las propiedades físicas de los alcoholes, al presentar el hidroxilo (-OH), aumentan los puntos de fusión y ebullición; esto se debe a los puentes de hidrógenos. En cuanto a la solubilidad, esta aumenta, porque, siguiendo la teoría de que “igual disuelve a igual” el hidroxilo, al ser semejante al agua, esté en la estructura en que se encuentre, aumenta la solubilidad de la misma. En comparación con la estabilidad de los hidrocarburos, los alcoholes son productos estables, ya que estos solo reaccionan a temperatura y presión altas (Núñez, 2012).

Los aldehídos y cetonas se conforman por el grupo funcional carbonilo; estos se originan debido a reacciones de oxidación de alcoholes, y se consideran derivados de hidrocarburos. Se diferencian entre sí debido al tipo de carbono en el que sucede la sustitución; si ocurre en un C primario, este da origen a un aldehído, y si es en un C secundario, dará origen a una cetona. En cuanto a las propiedades de este grupo, su polaridad va a estar determinada por el grupo carbonilo, y esta es menor a la conferida por el grupo hidroxilo. Este grupo tiene las propiedades químicas de ser transformado en otros compuestos; por ejemplo, puede transformarse en alcoholes por medio de la reducción del grupo carbonilo, que al poseer enlaces dobles son reactivos y pueden originar reacciones de adición (Macarulla, 2002).

Los ácidos carboxílicos, al igual a los aldehídos y cetonas, poseen en su estructura el grupo carbonilo; sus propiedades son similares; sin embargo, brindan mayor solubilidad y acidez; esto se debe a que presentan en su estructura tanto el grupo carbonilo como el hidroxilo, lo que induce que el hidrógeno presente tiende a ionizarse. Esta propiedad ácida es menor en comparación con los ácidos inorgánicos (Núñez, 2012). El grupo carboxilo condiciona la polaridad y la capacidad de establecer enlaces de hidrógenos, por lo que condiciona la afinidad por el agua. Su alto poder ácido se debe a que posee una elevada deslocalización de la carga negativa; dependiendo del estado,

puede formar el anión carboxilato; la resonancia es totalmente equivalente, y la carga negativa se encuentra situada en los oxígenos, los cuales son altamente electronegativos (McMurry, 2012).

Los compuestos éteres se originan gracias a la condensación de dos compuestos alcoholes; en su estructura característica siempre habrá un oxígeno de unión a las cadenas de radicales hidrocarburos. Lo antes mencionado le proporciona mayor volatilidad; su solubilidad es menor, pues no comparte similitudes con el agua, en comparación con el grupo hidrocarburos; por ello, es casi insoluble en agua. Poseen poca reactividad, otorgándoles buena estabilidad (Núñez, 2012).

Los ésteres, al igual que los éteres, se forman por medio de la condensación; sin embargo, las moléculas de inicio no son dos alcoholes, sino que son un ácido carboxílico y una de alcohol. Comúnmente, los compuestos ésteres son nombrados como sales. Sus propiedades físicas les otorgan poca estabilidad; son los de mayor peso molecular; son pocos solubles en agua y solventes no polares. El grupo anhídrido está constituido por compuestos formados por la condensación entre dos ácidos carboxílicos; poseen alto punto de ebullición; son altamente inestables, y por ello son muy reactivos (Núñez, 2012).

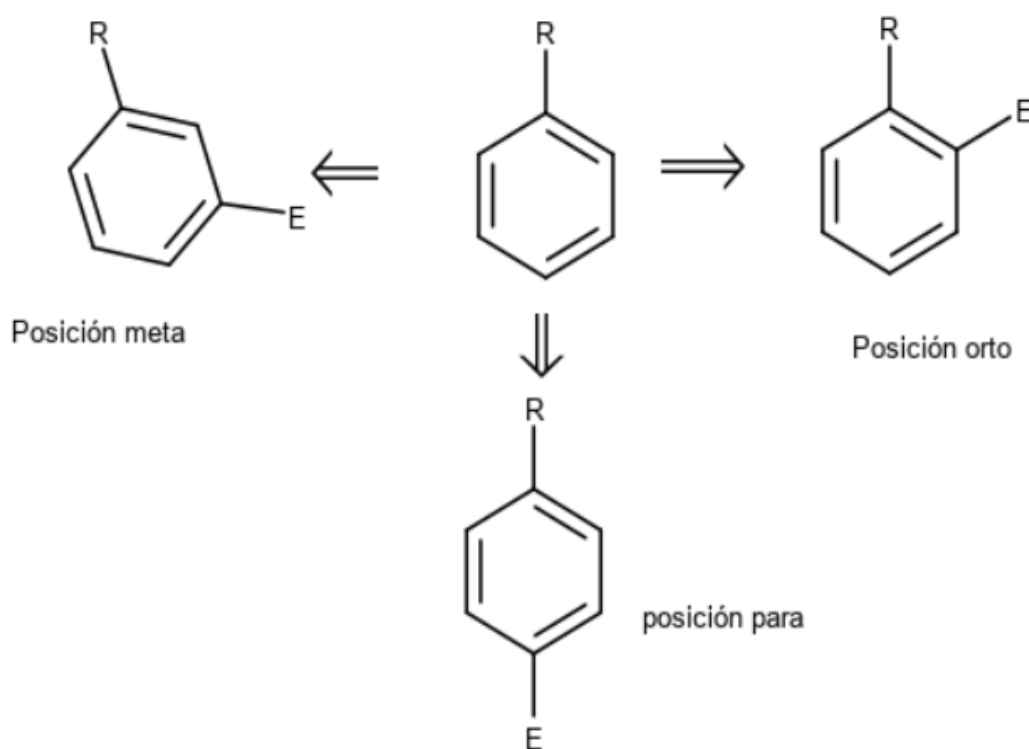
El grupo amina se compone por las sustituciones de un radical orgánico por un hidrógeno del amoníaco; estas se clasifican en aminas primarias, secundarias y terciarias; esta clasificación se define según la cantidad de reemplazos. Sus propiedades, al igual que la clasificación, van a depender de la cantidad de modificaciones; por ejemplo, una amina primaria y una secundaria presentan menor punto de ebullición que los alcoholes y mayor que la de los éteres. Forma compuestos estables; este grupo varía a los demás, debido a que presenta cierto grado de alcalinidad proveniente del amoníaco. Las amidas se forman al reaccionar una amina con un radical hidrocarburo, brindándoles una polaridad intermedia. Finalmente, el grupo nitrilo se forma debido al reemplazo en la molécula del ácido cianhídrico, donde se cambia un hidrógeno por un radical hidrocarburo; estos, al igual que las amidas, poseen una polaridad intermedia; son estables, y difieren en que son altamente peligrosos, debido a la presencia del cianuro en su estructura (Núñez, 2012).

El grupo funcional que posee átomos de azufre en su estructura más importante es el de los tioles, el cual posee un alcohol, y se reemplaza el oxígeno de la molécula del alcohol por una de azufre. Los halógenos son moléculas que también pueden ser parte de los grupos funcionales; estos, al combinarse con hidrocarburos, resultan en productos estables; sin embargo, aumentan la

densidad y el punto de ebullición. Los menos usados son los derivados fluorados; esto se debe a que el flúor es altamente reactivo (Núñez, 2012).

El grupo aromático se representa principalmente por el benceno; no obstante, a los compuestos que poseen un sistema conjugado cíclico también se les atribuye la definición de aromaticidad. Forman parte de muchas estructuras biológicas; por ejemplo, de ácidos nucleicos y aminoácidos. Sus características son: estructuralmente cíclicos, planos y conjugados; son estables; reaccionan con electrófilos, por lo que dan productos de sustitución; por ello se mantiene la estructura, en vez de cambiar, como sería el caso de las reacciones de adición. La zona donde ocurrirá la sustitución (Figura 28) es relevante, debido a que algunos grupos van a delimitar o dirigir la sustitución; por ejemplo, las aminas son activantes fuertes de la posición orto (1,2) y para (1,4), mientras que los ácidos carboxílicos o el grupo nitro dirigen la sustitución a posición meta (McMurry, 2012).

Figura 28. Visualización de las posiciones de los sustituyentes en un benceno



Nota: Elaboración propia (2021).

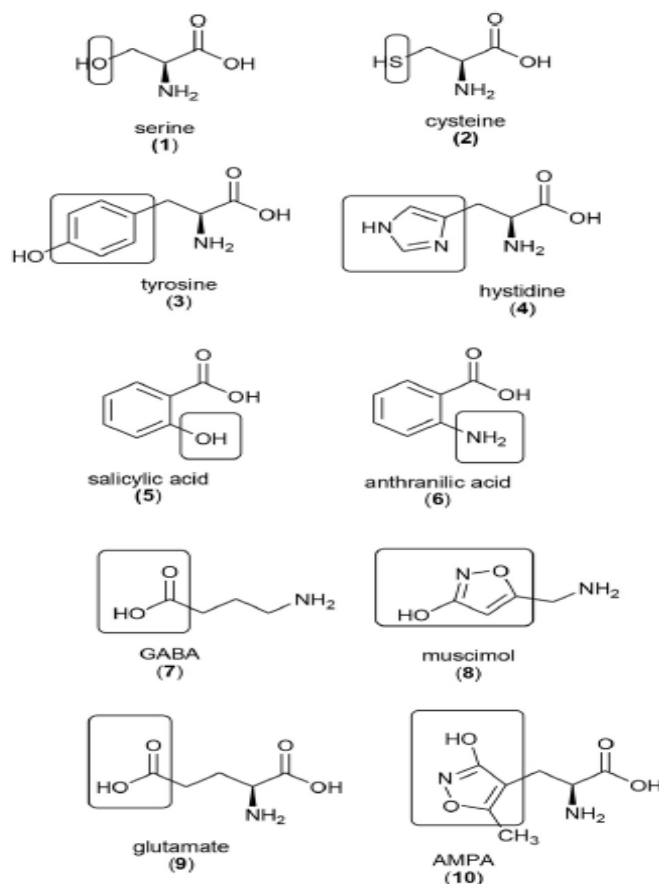
Principales transformaciones moleculares y estrategias

Los cambios estructurales de la molécula original (ligando) dependen de acuerdo con las estrategias del investigador; sin embargo, usualmente se basan en tácticas previamente utilizadas como: apertura o cierre de anillos aromáticos, adición de grupos polares, grupos básico, ácidos, insaturaciones, entre otras. Antes de realizar cualquier modificación estructural, se debería conocer la estructura tridimensional del centro activo, ya que cualquier cambio en este sitio podría ocasionar la actividad terapéutica (Albaladejo, 2016).

La sustitución bioisotérica se basa en la teoría de que compuestos de una misma actividad biológica poseen una misma estructura, o comparten partes responsables de dicha actividad; por ello, sustituir los grupos con igual distribución electrónica conduce a nuevos compuestos (análogos) con actividad farmacológica (Escalona *et al.*, 2008). La definición de bioisoterismo hace referencia a fragmentos, átomos, grupos de átomos presentes en una estructura bioactiva, los cuales presentan volúmenes moleculares, forma, electrones, distribuciones y propiedades fisicoquímicas similares. Esta estrategia tiene como objetivo mejorar propiedades farmacocinéticas, farmacodinámicas y toxicológicas; además, se utiliza para aumentar la selectividad y potencia con la diana terapéutica (Lima y Barreiro, 2017).

En relación con lo anterior, antes de implementar la estrategia de bioisomerismo, es necesario conocer previamente la interacción del farmacóforo con la molécula que se desea evaluar dicha acción terapéutica; esto permite conocer las contribuciones moleculares de cada parte de la molécula, las cuales son responsables de dicha unión. Existen criterios ya establecidos que se deben tener en cuenta si se desea utilizar esta metodología; estos factores son: tamaño y volumen molecular, distribución electrónica de átomos, considerando la hibridación, polaridad, ángulos, efectos inductivos y la distancia de los enlaces. Se debe tomar en cuenta la liposolubilidad y la hidrosolubilidad; además, es necesario tomar en cuenta la reactividad química de los grupos presentes y de los grupos isómeros por los cuales se van a intercambiar. Finalmente, se deben considerar las conformaciones, diferencias de en formar enlaces hidrogeno (Lima y Barreiro, 2017).

Figura 29. Ejemplos de bioisómeros clásicos y no clásicos en la naturaleza

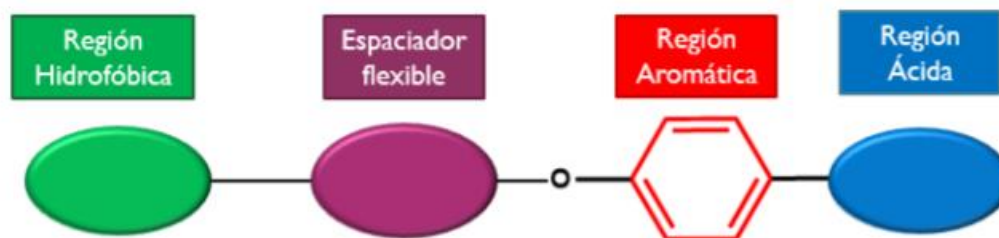


Nota: Lima y Barreiro (2017, p. 188).

Las modificaciones, que se les realizaron a las moléculas que tienen potencial efecto terapéutico antidiabético, permitieron que se desarrollara una base en la unificación de farmacóforo (Figura 30). Un farmacóforo se define, según Heras (2017), como “el fragmento estructural mínimo necesario para que un fármaco presente actividad, es decir la parte de la estructura que interacciona con la diana farmacológica” (p. 15). La unificación le permite al investigador conocer las partes fundamentales, como la región ácida y aromática, que es el fragmento que interactúa con el sitio de unión. La región hidrofóbica, que también interactúa con el sitio de unión, favorece la energía

de unión. En cuanto al espaciador, este le brinda libertad de conformación para mejorar el ensamblaje con el sitio activo de la diana molecular (Delgado, 2019).

Figura 30. Farmacóforo unificado para compuestos antidiabéticos



Nota: Delgado, (2019).

La modulación molecular es una técnica que se basa en variar limitadamente la molécula original. Estas limitaciones son: en extensión, se deben mantener las características iniciales de la molécula de partida, y en número (posiciones a modificar). Este método es ampliamente utilizado y se subdivide en modulación, simplificación y unión de elementos activos. La modulación toma en cuenta la isomerización, la homología, la alquilación, las ramificaciones, la saturación, la insaturación, los cambios en la posición de las insaturaciones, la adición de sistemas cíclicos. Por su parte, la simplificación consiste en romper la molécula en busca de la parte con la actividad biológica; es compleja, debido a que se necesita tener vasta comprensión en estructura tridimensional, además del comportamiento conformacional del compuesto. Finalmente, la unión de elementos activos se basa en una recopilación y unión de moléculas que han demostrado ser activas (Escalona *et al.* 2008).

Añadir grupos polares (alcoholes, aminas, ácidos carboxílicos, entre otros) a la molécula que se desea optimizar da como resultado moléculas análogas con mejor solubilidad en agua, si tiene característica iónica o poseen fuerzas de atracción intramoleculares fuertes con el agua. Otra modificación que aumenta la solubilidad es agregar grupos básico y ácidos, ya que pueden formar sales; sin embargo, al estar en contacto con diferentes pH, podría causar que se forme una molécula intermedia llamada zwitterion, la cual disminuye la solubilidad. En cuanto a mejorar la liposolubilidad, añadir grupos débilmente polares como los ésteres, haluros de arilo y alquilo, es una buena opción (Gareth, 2007).

Una estrategia es la de cambios de forma y tamaño; para esta modificación se puede realizar cambiando: 1) el número de grupos metilenos de cadenas y anillos, 2) aumentando o disminuyendo el grado de insaturación, y 3) introduciendo o removiendo un anillo. En la primera modificación implica un aumento de la lipofilidad del compuesto, mejor penetración a través de las membranas; sin embargo, esto puede disminuir la solubilidad en agua, traduciéndose en una pobre distribución en medio acuoso.

El aumentar o disminuir el grado de insaturación afecta la capacidad del acople del análogo y la molécula análoga; para aumentar la flexibilidad y, por ende, la capacidad de adaptación a la diana, se puede remover el doble enlace; caso contrario, al añadir dobles enlaces, aumenta la rigidez de la molécula; esta modificación es importante, pues puede inducir cambios en la isomería geométrica, formando isómeros E y Z, ya que esto induce diferencias en la actividad biológica.

La introducción de anillos, además de cambiar la forma, incrementa el tamaño; la utilidad de esto es reforzar la unión del análogo con la diana molecular. Otra opción es introducir sistemas alicíclico pequeños para reemplazar un doble enlace, debido a que es más estable que los dobles enlaces. En cuanto a la incorporación de heterociclos y anillos aromáticos, incrementa la zona de interacción, implica un sistema π de electrones. Con la apertura o cierre de anillos, esta estrategia permite aumentar la actividad de la molécula original, o la sustitución en los anillos aromáticos puede causar cambios en la intensidad y duración del efecto farmacológico. Estos se caracterizan por su rigidez, por lo que favorecen el orden estructural (Tellez, 2011).

El añadir grupos metilos fomenta la lipofilidad y reduce la solubilidad en agua, mejora la absorción de un análogo a una membrana biológica; la desventaja se debe a su poca fluidez en medio acuoso intracelular, aumenta el coeficiente de partición; a mayor LogP mayor lipofilidad. Induce restricciones estéricas. Aumenta la tasa de metabolización, debido a la oxidación del grupo metilo, por lo que se elimina más rápido, favoreciendo el proceso de detoxificación. Produce demetilaciones, si se está unido a átomos de nitrógeno y azufre; sin embargo, los unidos a heteroátomos también pueden pasar por esto.

En cuanto al añadir halógenos, aumenta la lipofilidad y disminuye la solubilidad; usualmente usados para aumentar la permeabilidad de membranas, deben estar balanceados. La afectación en la potencia va a depender de la posición de la sustitución para, orto y meta. Los haluros de arilo (aromático) y haluros vinílicos (alquenos) no reaccionan; solo se pueden usar haluros de alquilo (alifáticos).

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

En este apartado se representan las decisiones que se toman para la presente investigación y lograr los objetivos propuestos, por lo que se compone por el enfoque, diseño, así como por las etapas para desarrollar la evaluación de los análogos de la molécula delfinidina mediante métodos *in silico*.

ENFOQUE DE LA INVESTIGACIÓN

La investigación tiene como enfoque el cuantitativo, ya que se basa en recolección y análisis de datos en busca de responder la pregunta de investigación, comprobándola o descartándola por medio de hipótesis (Azüero, 2018).

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

El diseño de una investigación se refiere a las estrategias o plan del investigador para obtener respuestas a sus interrogantes o comprobar la hipótesis de investigación; estos varían según el enfoque de la investigación. El enfoque cuantitativo, al igual que el cualitativo, posee varios tipos de diseños, entre ellos el experimental, el cual se clasifica en: preexperimentos, experimentos puros (con control) y cuasiexperimentos (Hernández Sampieri, Fernández y Baptista, 2014).

Debido al tipo de enfoque en que se basa la presente investigación, esta presenta características de un diseño experimental, pues permite manipular intencionalmente una o más variables independientes para evaluar las consecuencias de esta manipulación, todo este proceso bajo el control del investigador; por lo anterior, con este tipo de diseño se pretende evaluar las moléculas análogas obtenidas por medio de la manipulación de la molécula delfinidina mediante métodos *in silico* (Hernández Sampieri *et al.* 2014).

Por otra parte, esta investigación posee características de diseño exploratorio, el cual, según Hernández Sampieri *et al.* (2014), se emplea cuando “el propósito es examinar un fenómeno o problema de investigación nuevo o poco estudiado, sobre el cual se tienen muchas dudas o no se ha abordado antes” (p. 106), ya que en la investigación se propone evaluar moléculas análogas de la molécula delfinidina y el potencial mecanismo de acción que estas pueden tener en la prediabetes.

VARIABLES DE LA INVESTIGACIÓN

Tabla 15. Operacionalización de variables que se manipularán

Objetivo	Variable	Definición conceptual	Indicador	Instrumento
1. Generar una biblioteca de análogos de la molécula delfinidina por medio de métodos <i>in silico</i> , considerando propiedades fisicoquímicas de un prototipo farmacológico para la prediabetes.	Moléculas análogas de la molécula delfinidina.	Las moléculas análogas se definen como moléculas obtenidas de modificaciones realizadas en prototipos con potencial en un área terapéutica concreta. Estas modificaciones buscan mejores propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas (Albaladejo, 2016).	Se medirán las siguientes propiedades fisicoquímicas: <ul style="list-style-type: none"> - Masa molecular. - Coeficiente de reparto LogP. - El número de donantes y aceptores de enlaces de hidrógenos. - Área polar superficial. - Refractividad. 	MarvinSketch, herramienta web SwissADME.
	Propiedades fisicoquímicas de un prototipo farmacológico.	Las propiedades fisicoquímicas son las que se pueden medir y observar (Yaque,		Se utilizan los criterios de Ghose, Lipinski, Muegge,

		2013); estas propiedades condicionan procesos de gran importancia en cuanto a biodisponibilidad del fármaco.		Veber y Drug Lead likeness.
2. Analizar el anclaje molecular de los análogos de la molécula delfinidina con posibles blancos moleculares, para definir su potencial mecanismo de acción terapéutico en la prediabetes.	Anclaje molecular de análogos de la molécula delfinidina.	El anclaje molecular, o también llamado acoplamiento molecular, se basa en buscar la conformación y posición óptima de un ligando dentro de una diana molecular, por lo que su función es proponer modelos de unión (Saldívar <i>et al.</i> , 2016).	Se medirán cambios en la energía libre de Gibbs, Delta G (kcal/mol), como indicadores de la afinidad de unión.	UCSF-Chimera y PyRx.
	Mecanismo de acción terapéutica.	La acción terapéutica hace referencia a la consecuencia del acople fármaco-diana molecular y	Por medio de la energía libre de Gibbs.	

		los cambios bioquímicos y fisiológicos que ocurren de dicha interacción (Page y Maddison, 2008).		
3. Diseñar una metodología de la síntesis química del análogo de la molécula delfinidina, que cumpla con un perfil adecuado de candidato terapéutico de la prediabetes.	Metodología de la síntesis química del análogo de la molécula delfinidina.	La síntesis orgánica se define como la conversión de una molécula en otra, implicando procesos de incorporación, degradaciones y reordenamientos. Los antes mencionados pueden o no ocurrir simultáneamente (Marcano y Cabrera, 2016). La metodología de síntesis hace referencia a la planificación de los pasos (reacciones) que llevarán a cabo para obtener la	Transformada. Retrón. Sintón.	IBM RXN.

		molécula deseada; esto se basa en análisis retrosintético, donde se inicia desde el producto final hasta llegar a los compuestos de partida.		
--	--	--	--	--

Nota: Elaboración propia (2020).

FUENTES DE INFORMACIÓN

En este apartado se describen las fuentes de información utilizadas para el desarrollo de la investigación; estas se basan en artículos científicos, tesis, libros y otras vías de información confiable que se relacionan con el objeto de estudio. Al ser enfoque cuantitativo, la recolección de estos datos se basa en instrumentos estandarizados. Los instrumentos de estudio que se toman en cuenta son los que han demostrado ser válidos y confiables en estudios previos, o se generan nuevos basados en la revisión de la literatura (Hernández Sampieri *et al.*, 2014).

Las fuentes que se consultaron para llevar a cabo la presente investigación se basan en bases de datos y revistas indexadas que se enfocan en la investigación; por ejemplo: SciELO, EBSCO, PubMed, Springer Nature, Annual Reviews, Elsevier, ACS Publications. Además, bases de datos como Protein Data Bank (PDB), que proporciona datos de estructura tridimensional de proteínas y ácidos nucleicos, así como PubChem; esta proporciona información como: propiedades físico-químicas, actividad biológica, seguridad y toxicidad, patentes, entre otras, es de fácil uso, pues permite buscar por el nombre, fórmula molecular, estructura, entre otros (National Library of Medicine, 2004-2020). Por medio de programas computacionales como: MarvinSketch, UCSF Chimera, PyRx, entre otros, se realiza la biblioteca virtual.

INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

MarvinSketch: es el programa de ordenador que recopila un conjunto de herramientas con capacidad de diseñar, dibujar, rederizar, importar y exportar estructuras químicas, permitiéndoles ser convertidas a diferentes formatos de archivos químicos y gráficos. Además, permite calcular propiedades integradas para la obtención de resultados *in vivo*. Se puede usar para visualizar la estructura de la o las moléculas en 2D y en 3D, por lo que se pueden ver reacciones. Es fácil de usar, ya que permite diferentes formatos; ejemplo: el código SMILE. (ChemAxon Ltd. 1998-2020).

PyRx: consiste en un programa de detección virtual, con el fin de descubrir computacionalmente fármacos, pues permite analizar bibliotecas de compuestos frente a posibles dianas de fármacos por medio del acoplamiento con una interfaz; además, posee una funcionalidad similar a una hoja de cálculo químico, y una potente visualización esencial para el diseño de fármacos basado en estructura. (Dallakyan, 2008-2010).

UCSF Chimera: es un programa gratuito de uso académico de visualización interactiva, análisis de estructuras molecular y datos relacionados como: mapa de densidad, trayectoria y alineaciones de secuencias. Además, permite generar imágenes y animaciones de alta calidad (Regents of the University of California, 2000-2018).

SwissADME: se define como un sitio web que permite calcular descriptores de propiedades fisicoquímicas, además de predecir parámetros de adsorción, distribución, metabolismo y eliminación (ADME), con función de respaldar el descubrimiento de fármacos (Swiss Institute of Bioinformatics, 2019).

Open Babel: es una caja de herramientas químicas de código abierto, que permite convertir archivos químicos a diferentes formatos. También permite el análisis o almacenamiento de datos de modelado molecular, químicos, materiales de estado sólido, bioquímicos o áreas relacionadas (O'Boyle *et al.* 2011).

IBM RXN: es un modelo de inteligencia artificial (AI), que permite de manera gratuita predecir los resultados de reacciones químicas o diseño de metodología de retrosíntesis. Además, permite dibujar en 2D y modificar moléculas; esto se debe a que tiene incorporada la herramienta Ketcher.

ACD/ ChemSketch (freeware): se define como una herramienta que permite dibujar estructuras químicas (orgánicas, organometálicas y polímeros). Además, incluye herramientas de

cálculo de propiedades moleculares (peso molecular, densidad, refractividad molar, entre otras) y de visualización en 2D y 3D. Puede ser utilizada para efectos académicos como personales (Li, Wan, Shi y Ouyang, 2004).

PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS

Este apartado hace referencia a una muestra breve de la descripción de la metodología empleada en el desarrollo de la presente investigación.

Procedimiento de Recolección de Datos

Diseño de los análogos

En el diseño de la biblioteca virtual previamente se consultaron las bases de datos PubChem (National Library of Medicine, 2004-2020), ChEBI (Hastings *et al.* 2016) en busca del código Simplified Molecular Input Line Entry Specification (Smiles) de la molécula delfinidina, para poder modificarla, con el propósito de obtener análogos con mejores propiedades fisicoquímicas y afinidad con la diana molecular. Para llevar a cabo lo antes mencionado, se utilizó la herramienta MarvinSketch, ya que este permite el diseño bidimensional; además, incluye MarvinView, con la cual se pueden visualizar tridimensionalmente las moléculas obtenidas.

Las propiedades fisicoquímicas de las moléculas análogas de la biblioteca virtual, se calculan por medio de la herramienta MarvinSketch y SwissADME, esta última es una herramienta web que permite calcular descriptores fisicoquímicos, además predice parámetros farmacocinéticos como: absorción, distribución, metabolismo y eliminación (Daina, Michielin y Zoete, 2017).

Anclaje molecular

Para el anclaje molecular, primero se consultó la base de datos PDB (Berman *et al.* 2000), con el propósito de encontrar la diana molecular de interés. Se utilizó la herramienta UCSF Chimera (Regents of the University of California, 2000-2018), con el fin de limpiar la molécula diana, debido a que esta permite eliminar solventes, iones y ligandos que podrían estar con la molécula de interés; una vez limpia, se procedió a realizar la preparación de la molécula con la función Dockprep, que está incluida en UCSF Chimera.

En cuanto a los análogos obtenidos previamente en el apartado anterior, se les realizó la limpieza, y se prepararon por medio de Dockprep. Para finalizar la preparación de los análogos y

la diana molecular, en caso de ser necesario se utiliza Open Babel para convertir los formatos, para evitar cualquier problema en el momento de hacer el anclaje molecular.

Una vez preparados la diana molecular y los análogos, se procedió a realizar el anclaje molecular por medio del programa PyRx (Dallakyan, 2008-2010). Con esta herramienta se pretendía definir el sitio de unión de los análogos y la diana molecular, y según los resultados obtenidos de la energía libre de Gibbs, definir la mejor afinidad de unión. Finalmente, por medio de UCSF Chimera se visualizaron los anclajes moleculares.

En cuanto a la medición de propiedades toxicológicas, se utilizó el programa OSIRIS Property Explorer, este se enfoca en determinar efectos no deseados, por ejemplo, riesgo de toxicidad como mutagenicidad, mala absorción intestinal, irritación, efectos en sistema reproductivo, con el objetivo de predecir las posibles reacciones del análogo con mejor afinidad a la diana (Ayati, Falahati, Irannejad y Emami, 2012).

Metodología de síntesis química

Al obtenerse la molécula análoga con mejor afinidad a la diana molecular, se procedió a diseñar la metodología de síntesis química. Este proceso se realizó por medio del algoritmo IBM RXN, el cual permite obtener análisis retrosintéticos. Además, se utilizó apoyo de libros y artículos sobre síntesis orgánica.

Como se mencionó anteriormente, la técnica que se utilizó fue el análisis retrosintético, dicho método se basa en planificar hacia atrás, partiendo desde el producto final hasta llegar a compuestos de partida asequibles; esto mediante secuencia de pasos lógicos, donde ocurrirán desconexiones o transformación de enlaces, dando lugar a fragmentos (síntones), los cuales darán origen a equivalentes sintéticos de moléculas más sencillas precursoras (Ballesterero *et al.*, 2013).

Aunado a lo anterior, se utilizó la herramienta ChemSketch con el objetivo de diseñar la visualización de los procesos que ocurren en dicha retrosíntesis, ya que esta herramienta permite dibujar estructuras químicas (Li *et al.*, 2004).

Análisis de Datos

Diseño de análogos

Los datos se analizan tomando en cuenta los filtros de criterios de aceptación establecidos por Ghose, Lipinski, Muegge, Veber y Drug Lead likeness, debido a que, por medio de estos, se pueden diferenciar fármacos potenciales de alta calidad y no fármacos, con el objetivo global de

mejorar las posibilidades de que las moléculas líderes sean las de los candidatos clínicos exitosos (Mignani, *et al.* 2018).

Anclaje molecular

Para diferenciar los análogos con mejor o peor anclaje (afinidad) molecular, se toma en cuenta la energía libre de Gibbs (ΔG); la importancia de esta se basa en que permite evaluar si la modificación de un medicamento aumenta o disminuye la afinidad con su objetivo biológico, estimando la estabilidad relativa de los diferentes compuestos. Además, esta se puede expresar en términos de eficiencia de enlace (Meneses y Cuesta, 2015). La eficiencia de enlace y propiedades termodinámicas constitutivas del ΔG (ΔH y ΔS), posibilitan proporcionar información sobre la unión de una molécula con su ligando (Reynolds y Holloway, 2011).

Metodología de síntesis

En el diseño de la metodología de síntesis se utiliza el programa IBM RXN, debido a que provee opción de diseñar retrosíntesis, por lo que, al elegir los retronos y síntones que se diseñaron previamente, se corroboran con este programa si son compatibles en la retrosíntesis.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

En este apartado se describen los resultados obtenidos a lo largo de la investigación según los objetivos propuestos. Conforme a este orden, se discuten, mediante la clasificación: diseño de análogos, donde se discutirán las metodologías en las que se basaron los cambios, así como las propiedades fisicoquímicas de la molécula original y los análogos obtenidos; con respecto al anclaje molecular, se discutirán con mayor énfasis los resultados más relevantes (mejor y peor afinidad), comparándose con los datos bases de la molécula original. Finalmente, se discutirán los resultados, la metodología de síntesis, tomando en cuenta los datos de IBM RXN.

Diseño de análogos

Según la revisión bibliográfica realizada sobre delfinidina y su potencial actividad terapéutica antidiabética, se procedió a modificar la molécula original, con el fin de generar 25 moléculas análogas; para realizar dichas modificaciones se utilizaron las siguientes estrategias: realizar la menor cantidad de cambios en la molécula, bioisoterismo, adición de grupos polares, homología, apertura de anillos. La relevancia de las modificaciones, en esta etapa se analizaron según las propiedades fisicoquímicas de los análogos resultantes.

Por lo anterior, se analizaron las propiedades fisicoquímicas con respecto a los cambios realizados en la molécula original, dichos datos de obtuvieron por medio de SwissADME, esta herramienta web permite calcular descriptores fisicoquímicos, parámetros ADME, propiedades farmacocinéticas, entre otros, con el fin de respaldar el descubrimiento de fármacos (Daina *et al.*, 2017). No obstante, previo al análisis de las moléculas análogas obtenidas, se procedió a evaluar la molécula original (delfinidina) por medio de SwissADME, con el propósito de conocer sus propiedades fisicoquímicas (Tabla 16). Según los datos recopilados (Tabla 17), la delfinidina no cumple con dos de los criterios de *drug-likeness*; este posee más de cinco donadores de hidrógeno, por lo que se decide reducir los hidroxilos presentes, ya que son los que le proporcionan en su mayoría los enlaces de ese tipo.

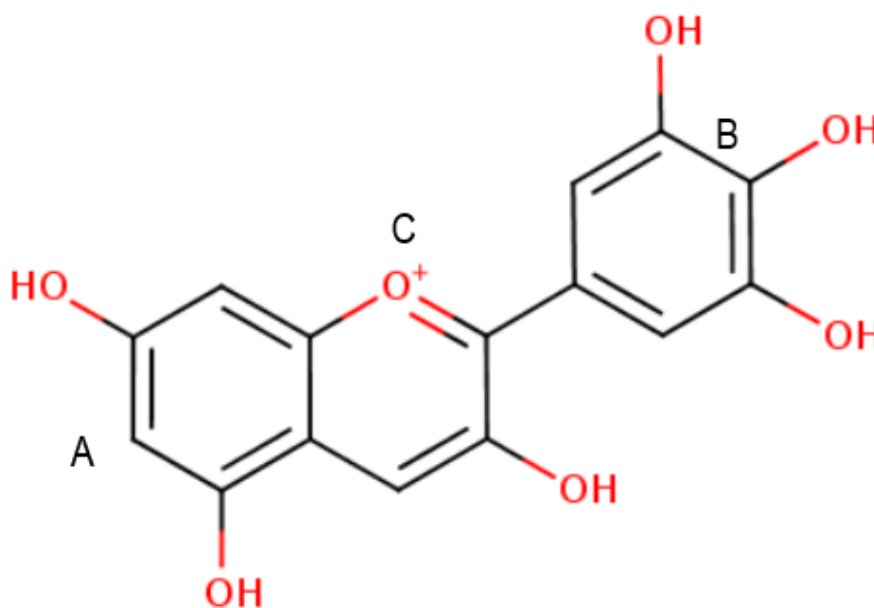
Tabla 16. Resultados de parámetros drogabilidad de delfinidina

Delfinidina		
Parámetro de drogabilidad	Estado	Motivo
Lipinski	No cumple	H-donadores >5
Ghose	Sí cumple	
Veber	Sí cumple	TPSA> 131,6
Egan	No cumple	H-donadores >5
Muegge	No cumple	

Nota: Elaboración propia (2021).

Al analizar la estructura delfinidina (Figura 30), se visualiza en su composición el grupo 2-fenildipiridinico unido por un heterocíclico correspondiente al anillo C, el cual se encuentra sustituido por grupo hidroxilo (-OH). Estos grupos, al ser parte de los anillos aromáticos, aumentan su capacidad ácida, dicha característica se debe a la estabilización la carga negativa por resonancia (Aldabe y Aramendia, 2004), por lo que, según el farmacóforo unificado (Figura 31), estos contribuyen a la unión de la molécula al receptor GPR40. Por lo anterior, se decide no alterar en gran medida la estructura básica de la delfinidina.

Figura 31. Visualización bidimensional de la delfinidina



Nota: Elaboración propia (2021).

Los cambios realizados se fundamentaron según la información sobre el farmacóforo unificado (Figura 29) y las estrategias previamente descritas. Como menciona Delgado (2019), una de las partes más importantes es la región ácida y la aromática, por lo que se tomó en cuenta dicha recomendación. Con base en la estrategia de bioisómeros según la clasificación de Moir y Langmuir, se usaron las siguientes modificaciones: sustitución del grupo -OH por -O, -NH₂ o -SH; fenilos por tiofeno o naftaleno; ácidos carboxílicos por -OH. Además, según Delgado (2019), los ligandos endógenos que activan al receptor GPR40 son ácidos grasos de largo y mediano tamaño, y se clasifican en agonistas caracterizándose por ser lipofílicos. Además, poseen una función carboxilato o un biosótero de este, por lo que también se tomó en consideración.

Los principales cambios que se realizó a la molécula original fue la apertura del anillo heterocíclico (anillo C), sustitución del átomo de oxígeno por uno de nitrógeno, adición de ácidos carboxílicos, éteres, presencia del átomo de nitrógeno. Los cambios que representaron relevancia en propiedades fisicoquímicas fue la eliminación de grupos hidroxilos (-OH) la disminuyó la solubilidad acuosa en los análogos que se les realizó, además, estos aumentaron su lipofilia. Esto se debe a que eliminar -OH reduce la formación de enlaces de hidrógeno, los cuales son importantes para la solubilidad (Núñez, 2012).

Entre las moléculas análogas obtenidas con información más relevante están los análogos 6 y 13 (Tabla 17). El análogo 6 correspondió a la molécula con menor afinidad; en cambio el análogo 13 presentó mejor afinidad; no obstante, los resultados de la afinidad se discutirán más adelante, en el apartado del anclaje molecular. Con respecto a los análisis de drogabilidad, estos se clasifican en cinco tipos: Lipinski, Ghose, Muegge, Veber y Graham, los cuales se enfocan en evaluar características físicas y químicas de las moléculas potenciales (*leads*), con el fin de respaldar su eficacia una vez finalizada la parte *in silico*. Con respecto a los análogos 6 y 13 antes mencionados, estos cumplen con todos los criterios Lipinski, Ghose, Muegge, Veber y Graham.

Con respecto a los análogos 6 y 13 las modificaciones que realizadas influyeron en sus propiedades fisicoquímicas. El primer cambio se da en el número de aceptores y donadores de hidrógeno, esto induce una disminución o un aumento en la solubilidad, conforme los datos obtenidos (Tabla 17) se puede observar que el análogo 13 disminuyó tanto en aceptores como en donadores, por ende, disminuye su solubilidad en agua lo cual se debe a la disminución del grupo

-OH, en cuanto al análogo 6, este mantiene su solubilidad en agua, muy cercana a la de la molécula original, ya que se le mantiene grupos -OH en su estructura. La relación entre los grupos -OH y la solubilidad, se puede atribuir a la capacidad de formar enlaces de puentes de hidrógeno debido a que actúa como un donador de hidrógenos.

Tabla 17. Datos físicos y químicos de los análogos vs. la delfinidina

Datos	Delfinidina	Análogo 6	Análogo 13
Peso molecular (g/mol)	303,25	278,26	303,36
LogP	2,77	2,18	4,60
Donadores de hidrógenos	6	4	2
Aceptores de hidrógenos	7	6	3
Área superficial polar (Å ²)	134,52	99,38	49,33
Refractividad molar (m ³ /mol ⁻¹)	78,20	71,01	93,63
Número de átomos totales	22	34	23
Cantidad de átomos en anillos	16	12	18
Número de enlaces rotables	1	4	5

Nota: Elaboración propia (2020).

Anclaje molecular

El anclaje molecular o *docking* es una de las técnicas más utilizadas del cribado virtual; este se emplea con el propósito de predecir el modo de unión y la afinidad más favorable entre un ligando prototipo y un receptor, por medio de representaciones tridimensionales. Los datos obtenidos se fundamentan con base en la termodinámica que relaciona las asociaciones/disociaciones moleculares con la energía libre de Gibbs, por medio del equilibrio regido por la constante o afinidad (Gil, 2010).

Es importante destacar que la energía libre de Gibbs se relaciona con la entalpía, la cual, a su vez, se relaciona con interacciones de *van der Waals*, los enlaces por puentes de hidrógeno, las interacciones hidrofóbicas y las energías de solvatación. En cuanto a la energía de solvatación, se compone fundamentalmente por una parte polar y otra no polar. La componente polar se divide en desolvatación del receptor y desolvatación del ligando; con respecto a la no polar, esta incluye la zona donde se alojará el soluto; además, es la zona donde interactúan las fuerzas de *van der Waals* entre el soluto y el solvente. Por otra parte, la entropía se relaciona con los enlaces rotables del ligando y los cambios conformacionales en el receptor, a consecuencia de la unión del sistema (análogo-receptor). En resumen, tanto la entalpía como la entropía y cada uno de sus componentes van a influir en la energía libre de unión del sistema (Gil, 2010).

Las fuerzas intermoleculares se definen, según Chang y Goldsby (2013), como “fuerzas de atracción entre las moléculas” (p. 469); estas juegan un papel importante al momento de unirse un ligando a un receptor, ya que son las responsables de atraer moléculas vecinas, facilitando las interacciones diana-ligando.

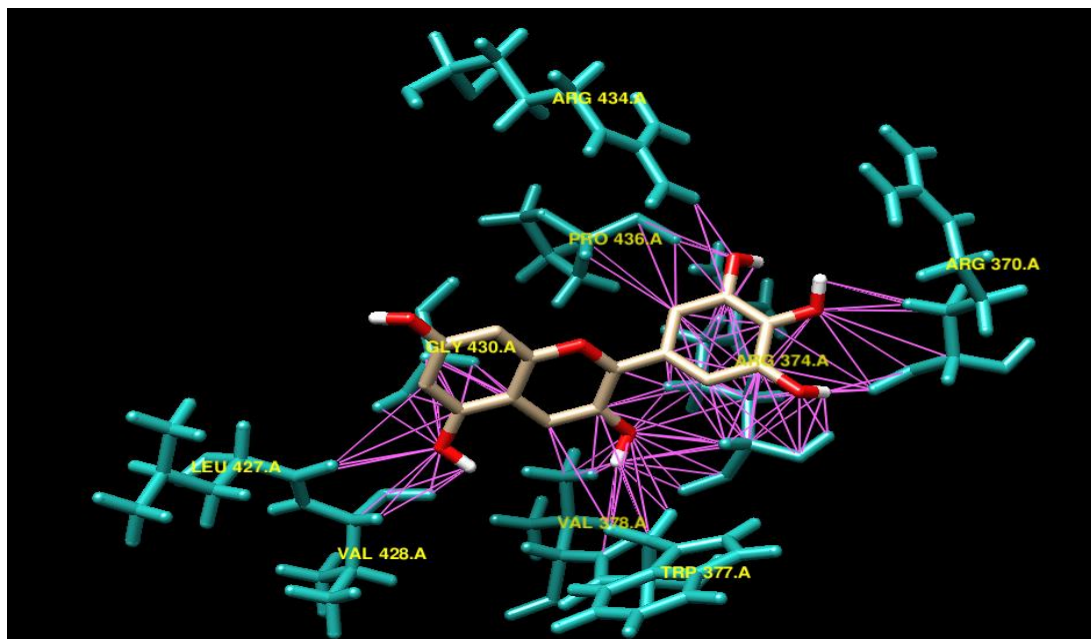
Entre las interacciones más relevantes están las de *van der Waals*, debido a que son las responsables de las interacciones con números grandes de átomos (interacción enzima-sustrato, cadena de ADN, configuración tridimensional de proteínas (Basante, 2005); por otro lado, los puentes de hidrógenos son atracciones parcialmente electrostáticas entre un átomo de hidrógeno unido a un átomo electronegativo, que generalmente depende de la orientación de los elementos que constituyen a la molécula (Gil, 2010). La electronegatividad permite que un átomo atraiga hacia sí mismo los electrones del enlace químico (Chang y Goldsby, 2013). Las moléculas que poseen en su estructura átomos de hidrógenos en unión con átomos con electronegatividad importante (O, N y F), dejan un protón, el cual va a reaccionar con moléculas vecinas, formando nuevos enlaces (Morales y Sánchez, 2000).

Por lo anterior, el *docking* molecular permite predecir la posición, orientación y conformación de los ligandos en el centro activo de la macromolécula de interés; en este caso, el receptor GPR40; la elección se basó en los datos recopilados sobre dicho receptor y su papel en la diabetes, en comparación con las demás dianas farmacológicas involucradas en la DM2; para esta se proponen dos efectos terapéuticos: el principal compete a la liberación de insulina sin inducir hipoglucemia, y el secundario es la liberación de incretinas; esto se debe a que se expresa específicamente en las células β pancreáticas; además, en células enteroendocrinas, por lo que se propone como una prometedor diana terapéutica. (Hidalgo, 2016).

Previamente, la diana se buscó en el sitio RCSB Protein Data Bank, escogiéndose la molécula de mejor resolución, la cual fue 5tzt; además, se verificó que esta se exprese en humanos. Un dato relevante sobre este receptor es que sus ligandos endógenos inducen actividad agonista, y estos se acoplan normalmente en la zona extracelular, por lo que el *docking* se redirige hacia esa zona. Es importante mencionar que el cambio en la energía libre de Gibbs, si es negativo, indica que existe liberación de energía, por lo que son procesos espontáneos; de los resultados obtenidos, cuanto más negativos sean, mejor será su afinidad hacia el receptor.

La primera molécula a la que se le realizó el *docking* fue a la delfinidina, con el objetivo de usarlo como referencia. Una vez obtenido el resultado, se pudo observar que la afinidad de unión con el receptor con la que se unió fue de -7,0 (Tabla 19). Con respecto a que se visualizaron los grupos de la delfinidina que interaccionaron con el receptor GPR40 (Figura 33), con mayor proporción los anillos aromáticos, dicha explicación se le atribuye al hecho de que los anillos aromáticos brindan rigidez y suelen formar interacciones *van der Waals* con los residuos de aminoácidos (Zúñiga, (2017), citado por Feng (2018)), el grupo hidroxilo también interactúa, ya que puede formar puentes de hidrógenos con la diana; en cuanto a los que no formaron enlace, fue el oxígeno que se encontraba dentro del anillo heterocíclico C; a consecuencia de lo anterior, se decidió eliminar el anillo C, dejando el oxígeno con mayor libertad de interaccionar.

Figura 32. Visualización de los pseudoenlaces de delfinidina con el receptor GPR40



Nota: Elaboración propia (2021).

Los principales residuos de aminoácidos con los que interaccionó (Tabla 18) permitieron tener una idea de las fuerzas intramoleculares que están involucradas en dicha unión; de este modo, se dirigió el diseño de los análogos y su respectivo análisis.

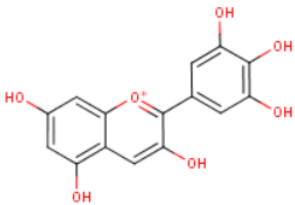
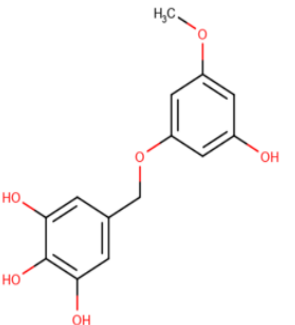
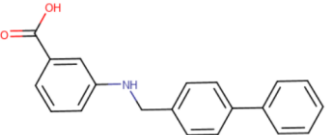
Tabla 18. Residuos de GPR40 que interaccionan con delfinidina

Residuos	Posición
ARG	434, 370, 374
GLY	430
VAL	378
LEU	427
PRO	436
TRP	377

Nota: Elaboración propia (2021).

Los resultados más relevantes (Tabla 19), los cuales se compararon con la molécula original, fueron los análogos 6 y 13, que son analizados de manera individual.

Tabla 19. Visualización de los resultados mejor y peor vs. la delfinidina

Nombre	Molécula	Afinidad (kcal/mol)
Delfinidina		-7,0
Análogo 6		-5,9
Análogo 13		-10,6

Nota: Elaboración propia (2021).

En resumen, las modificaciones mencionadas en el apartado de diseño de análogos brindaron moléculas análogas con propiedades fisicoquímicas aceptables en los criterios de drogabilidad; sin embargo, la afinidad con la que se unieron al receptor GPR40 fue un parámetro

limitante, para tomar en cuenta los 25 análogos de delfinidina diseñados (Tabla 20) debido a que se enfocó en mejorar la afinidad con la que se unió delfinidina, con el fin de proporcionar análogos con mejor afinidades, por ende, mejor interacción con la diana molecular. Aunado a lo anterior, la modificación más presente fue la apertura del anillo aromático heterocíclico (C), la cual se mantuvo en 18 de las moléculas, mientras que en los 7 restantes no se realizó dicha variación, en cuanto a su efecto en cuanto afinidad no fue relevante.

Tabla 20. Resumen de las afinidades resultantes y los análogos

Cambio de energía libre de Gibbs (kcal/mol)	Número de análogos
Mayor a -7,0	3
Menor a -7,0 pero a -8,0	6
Menor a -8,0 pero mayor a -9,0	7
Menor a -9,0 pero mayor a -10,0	5
Menor a -10,0 pero mayor a -10,7	4

Nota: Elaboración propia (2021).

Es importante mencionar que los análogos, conforme iban aumentando la afinidad en conjunto, aumentaron la lipofilidad, por lo que se puede atribuir esto a las modificaciones que aumentaron dicha propiedad; además, para respaldar lo antes mencionado, se utilizó SwissADME; con ello, se obtuvo que las moléculas números 6, 7 y 10 son solubles en agua (Tabla 21); por ello, disminuyó su afinidad. Esto se debe a que se les mantuvo los hidroxilos preexistentes: estos, aunque sí formen enlaces de hidrógeno, no permiten que haya suficientes interacciones de *van der Waals*, las cuales son fundamentales para una buena unión.

Tabla 21. Solubilidad de los análogos con menor afinidad con el receptor GPR40

Nombre	Solubidad en agua	LogS	Clase de fármaco
Análogo 6	3,62e-01 mg/mL	-2,89	Soluble
Análogo 7	4,25e-01 mg/mL	-2,77	Soluble
Análogo 10	2,11e+0,1 mg/mL	-1,11	Soluble

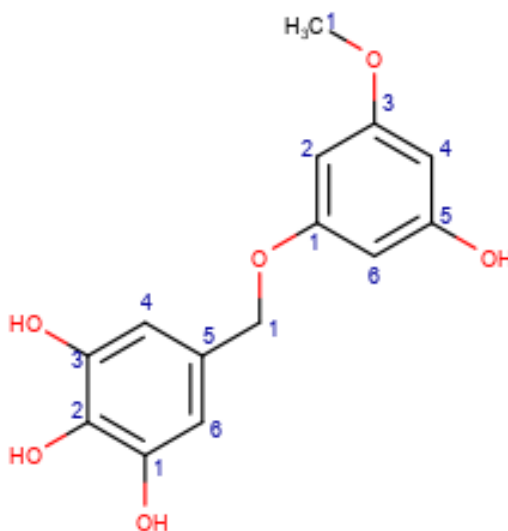
Nota: Elaboración propia (2021)

Por otro lado, las moléculas análogas resultantes con mejor y peor puntuación de afinidad, como se mencionó en el aparato de diseño de análogos, corresponden a los análogos números 13 y 6 respectivamente, por lo que el análisis se centró en estas dos moléculas.

En primer lugar, se evaluará el análogo 6, el cual corresponde a la molécula de menor rendimiento en la afinidad con la diana molecular (GPR40). Con respecto a las modificaciones (Figura 33), en estas se le sustituyó uno de los grupos hidroxilos por un éter, y se le abrió el anillo heterocíclico C, por lo que, se eliminaron 2 carbonos. La decisión de cambiar un hidroxilo por un éter se debe a que son bioisómeros, el grupo éter al no presentar el -OH el cual es más polar, sigue manteniendo esa propiedad, por lo que, no afecta a la molécula original; sin embargo, no obtuvo una mejoría en cuanto a afinidad, porque su *scoring* fue inferior al de referencia. Esto se puede explicar debido a que el grupo éter es el menos reactivo de los compuestos orgánicos (Castillo (2019), citando a Cabildo *et al.* (2008)). En cuanto al aumento de contactos, se le atribuye a la apertura del anillo C, ya que deja libre al átomo de oxígeno que presenta una densidad electrónica

negativa (electronegativo), lo que permite mayor interacción, al atraer cargas opuestas creando nuevos enlaces.

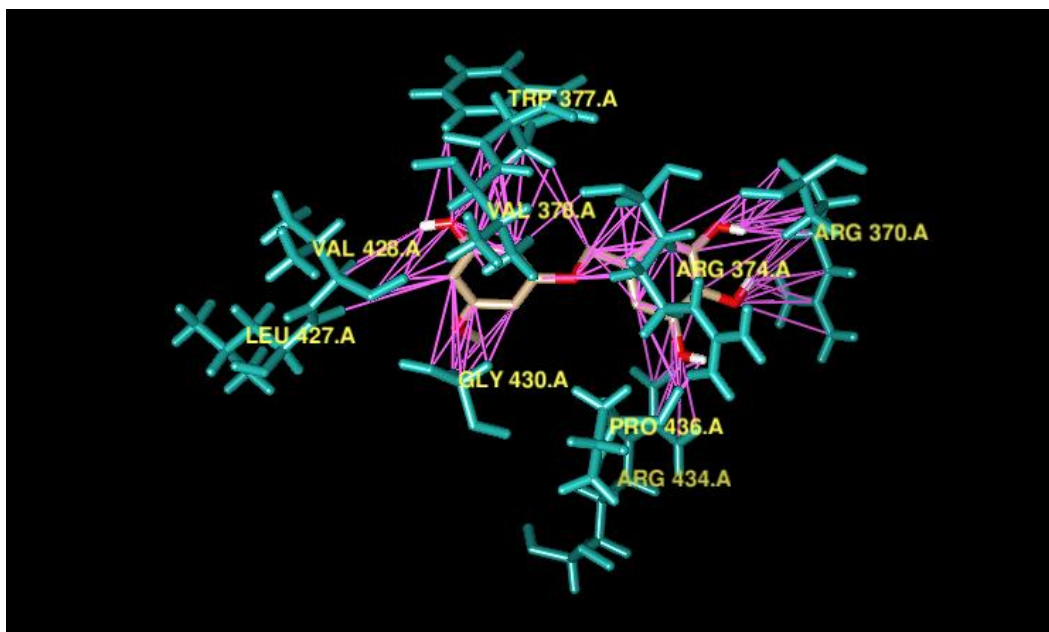
Figura 33. Estructura del análogo 6



Nota: Elaboración propia (2021).

Los resultados (Figura 34) revelaron que este se acopla al mismo sitio que la delfinidina. Lo anterior se puede explicar por el hecho de que la modificación realizada de remoción del hidroxilo situado en la posición para fuera en el anillo B, por lo que, al no estar presente, induce que la estabilidad del carbono respectivo sea poco mayor; por ello, no es reactivo.

Figura 34. Visualización del análogo 6 de las pseudoenlaces con los restos de aminoácidos



Nota: Elaboración propia, (2021)

Con respecto a los residuos con los que interaccionó (Tabla 22), son similares con los que lo hizo la delfinidina; sin embargo, porque en el análogo N° 6 se unió a una valina en posición 378, esto se puede atribuir al cambio del grupo hidroxilo por un éster.

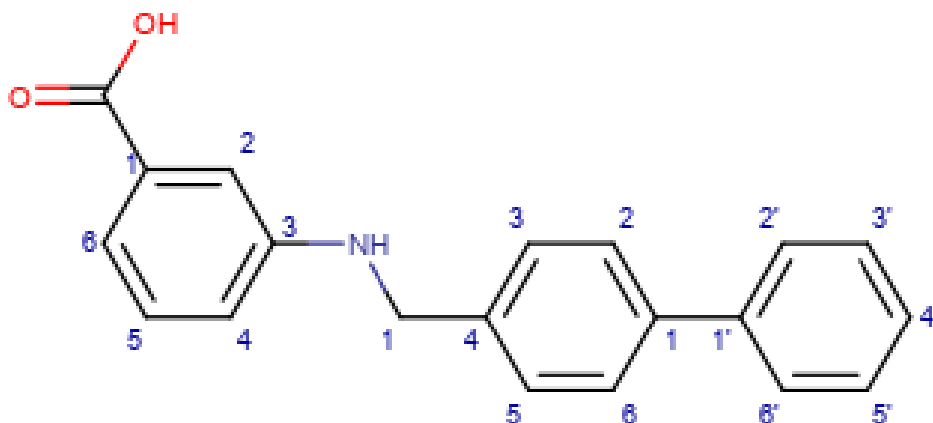
Tabla 22. Residuos de GPR40 que interacciona con el análogo 6

Residuos	Posición
ARG	370, 374, 434
GLY	430
VAL	378, 428
LEU	427
PRO	436
TRP	377

Nota: Elaboración propia (2021).

Finalmente, el análogo 13 obtuvo una afinidad de -10,6 kcal/mol, la cual fue bastante mayor que la delfinidina -7,0 kcal/mol. En concordancia con los resultados obtenidos, se procedió a observar las modificaciones en busca del porqué del aumento de la afinidad; para ello, se fragmentó la estructura (Figura 35), en la cual se observan las modificaciones; en esta, al igual que en el análogo 6, se abrió el anillo heterocíclico C; sin embargo, el oxígeno que estaba presente se cambió por un grupo amino (-NH); esto se debe a que son bioisómeros; el nitrógeno, al igual que el oxígeno, posee carga electronegativa, por lo que ambos son altamente susceptibles a reaccionar, fomentando nuevos enlaces.

Figura 35. Estructura del análogo 13 con numeración según IUPAC

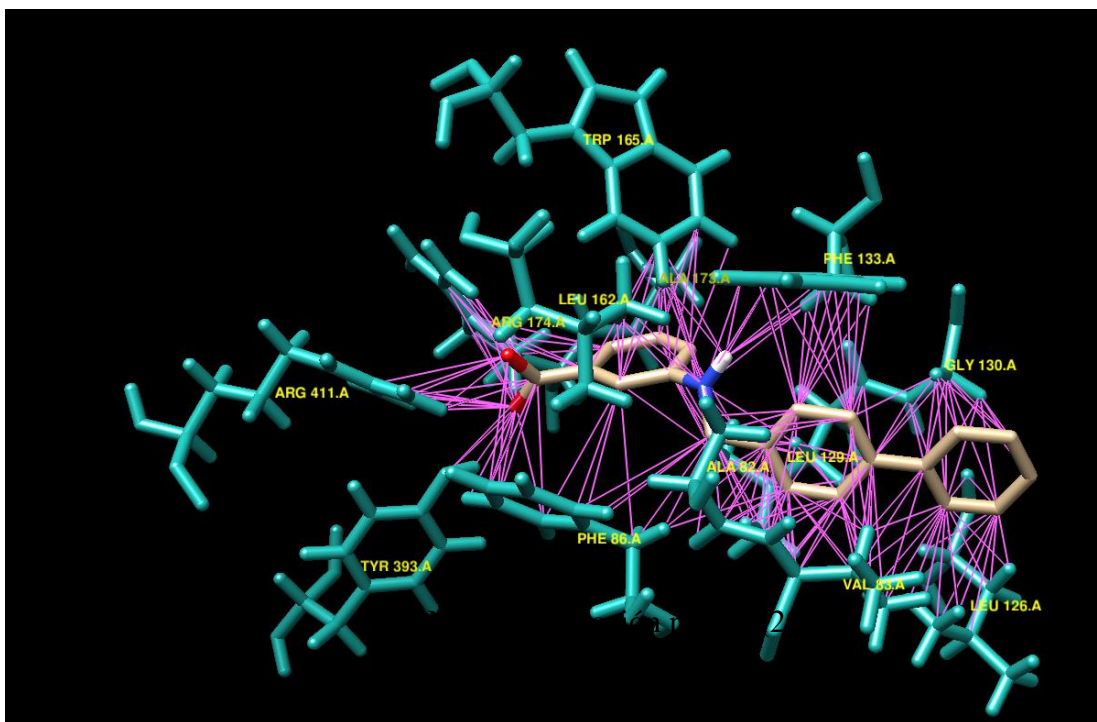


Nota: Elaboración propia (2021).

Además, se añadió un ácido carboxílico en la posición C1; al estar en un anillo aromático, le permite mantener sus propiedades y aumenta la acidez, la cual es relevante para la unión en el receptor GPR40, debido a que es muy similar a los ligandos endógenos (Delgado, 2019). Por último, se le añadió un anillo aromático en la posición C1 del anillo B, que se mantuvo de la molécula original, con el fin de aumentar la lipofilicidad de la molécula original, que al estar sustituida con –OH, era bastante soluble.

El sitio donde se unió el análogo 13 corresponde al dominio extracelular del receptor GPR40 (Figura 36). En investigaciones previas sobre GPR40, se menciona que el dominio extracelular corresponde al sitio de unión de ligandos endógenos agonistas (Delgado, 2019). Por ejemplo, el modelo de la diana utilizado, obtenido de PDB (5tzt, Lu *et al.*, 2017) incluye un ligando agonista unido en dicho dominio extracelular, lo que respalda la importancia de este sitio de unión para estimular este receptor. Por lo anterior, se puede sugerir del análogo 13 puede presentar una acción terapéutica en la prediabetes al unirse al dominio extracelular del receptor GPR40.

Figura 36. Visualización de los pseudoenlaces del análogo 13 en unión con GPR40



Aunado a lo anterior, el número de contactos entre el análogo 13 y el receptor GPR40 fue de 244 contactos, lo que explicaría en gran parte su afinidad y en cuanto a los residuos con los que interactuó (Tabla 23); en similitud con los residuos a los que se unieron delfinidina y análogo N° 6, no compartieron la misma posición, pero sí se presentaron cinco residuos parecidos; esto podría explicar que son necesarios para interactuar con el sitio de acción.

Tabla 23. Residuos de GPR40 que interacciona con el análogo 13

Residuos	Posición
ARG	411, 174
GLY	130
VAL	83
LEU	129, 162, 126
PRO	436
TRY	393
PHE	86, 133
TRP	165
ALA	173, 82

Nota: Elaboración propia (2021).

Los residuos de aminoácidos son partes fundamentales de las proteínas; estas, de carácter orgánico y de un tamaño molecular pequeño, en su estructura poseen un grupo carboxílico terminal y un amino terminal, los cuales les brindan propiedades acidas o básicas respectivamente. Se conocen alrededor de 20 aminoácidos, y sus propiedades fisicoquímicas difieren entre sí (McKee y McKee, 2014). Para esta investigación solo se comentarán los más relevantes que arrojaron los datos del *docking*. Por lo anterior, se puede observar (Tabla 24) que los residuos presentes fueron arginina (ARG), valina (VAL), leucina (LEU), triptófano (TRP) y glicina (GLY); sus posiciones difieren por el sitio al que se unieron dichas moléculas (delfinidina, análogos números 13 y 6), esto se puede explicar debido a que las posiciones en la secuencia menores 1-200 se encuentran más en el dominio extracelular.

Tabla 24. Residuos con los que interactuaron las moléculas estudiadas

Molécula	Residuos
Delfinidina	ARG 434; ARG 370; GLY 430; PRO 436; VAL 378; LEU 427; VAL 428; ARG 374 y TRP 377.
Análogo 6	GLY 430; VAL 428, 378; ARG 370, 434, 374; TRP 377, LEU 427, PRO 436.
Análogo 13	ALA 173; 82, LEU 129; 162; 126, TRP 165, GLY 130, ARG 411; 174, TYR 393, PHE 86; 133, VAL 83

Nota: Elaboración propia (2021).

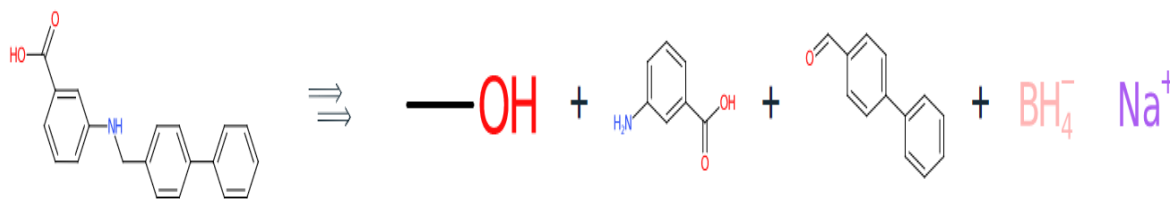
Debido a su naturaleza, los residuos amínicos LEU, GLY, VAL proporcionan interacciones de *van der Waals* las cuales permiten estabilizar la unión entre proteínas y ligandos pequeños; esto permite sugerir que son importantes para la unión con la diana, ya que en las tres moléculas principales se repiten. En cuanto al TRP, puede actuar como aceptor de hidrógenos, debido a que sus anillos aromáticos le aceptan dicha interacción. Finalmente, la ARG, según datos obtenidos por Delgado (2019), permite formar puentes de hidrógenos con la parte ácida, la cual es importante para la activación del GPR40.

Metodología de síntesis del análogo de delfinidina candidato terapéutico de la prediabetes

En el desarrollo e investigación de nuevos fármacos es indispensable conocer la síntesis orgánica; usualmente, el diseño de síntesis de una molécula es complejo: sin embargo, existen estrategias que facilitan este proceso; una de las más utilizadas es la del análisis retrosintético, que permite visualizar las diferentes partes de la molécula, con el objetivo de conocer los reactivos (materia prima) necesarios para obtener la molécula analizada (Delgado, 2019).

Uno de los fundamentos del proceso retrosintético es realizar los cortes menos posibles, hasta lograr los materiales de partida fácilmente disponibles. Aunados a lo anterior, los resultados que brinda IBM RXN se basan en cortes, con el objetivo de buscar moléculas comerciales ya existentes, evitando el paso de sintetizarlos desde cero; además, los resultados se respaldan según la estimación de sus propias incertidumbres; por ello, se escogió la secuencia (Figura 37) con más alta confianza que esta, y fue de 1 en comparación con la secuencia número 15, donde su confianza disminuyó a 0,993. Lo antes mencionado, permite destacar la calidad de la ruta propuesta: cuanto mayor es la puntuación, mejor es la secuencia.

Figura 37. Resultados de la retrosíntesis del análogo 13 por medio de IBM RXN

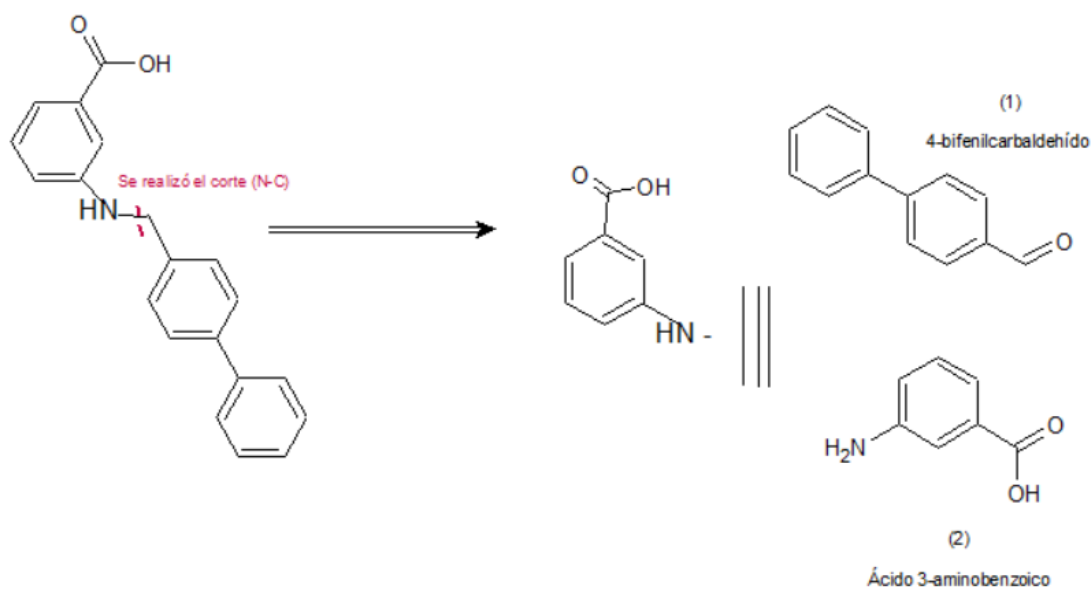


Nota: IBM RXN (2021).

Se observa la estructura del análogo N° 13, con el fin de clasificar los grupos funcionales presentes. El grupo que más está presente es el de los anillos aromáticos; estos poseen alta estabilidad, la cual se le atribuye a la resonancia; no son reactivos por sí solos; por ello, al estar sustituidos dependiendo del sitio donde se encuentren, serán más favorables las reacciones, en comparación con el benceno (estructura original). Otro grupo es un ácido carboxílico, presente en el anillo A, en la posición meta, y un grupo amino. La relevancia de conocer la posición de ambos grupos; se debe a que, dependiendo de cuándo se introduzca el grupo, redirige a los demás; por ejemplo, si se agrega primero el grupo amino, el cual es un activante fuerte (induce que se dé más rápida la reacción), orienta la posición para y orto; en caso contrario al ácido carboxílico, el cual es desactivante y orienta a posición meta.

En relación con lo anterior, se procede a evaluar los resultados obtenidos por IBM RXN; estos revelan que las desconexiones se realizaron (Figura 38) entre el enlace de la amina secundaria con el anillo aromático B (enlace N-C), resultando dos fragmentos: por una parte, un benceno disustituido por un grupo ácido carboxílico y una amina primaria, mientras que en el otro fragmento posee dos anillos aromáticos, unidos entre sí por un enlace c-c y un aldehído en posición para con respecto al anillo aromático.

Figura 38. Visualización del análisis retrosintético corte



Nota: Elaboración propia (2021).

Es importante mencionar, previamente al análisis de los resultados, términos puntuales como quimioselectividad, propiedades nucleofílicas, electrofílicas, así como información sobre los principales grupos, porque es relevante para el análisis. La quimioselectividad es un término que se ve involucrado al existir más de un grupo funcional similar en una misma reacción; por esto, se define como la preferencia de un reactivo para reaccionar de manera específica con uno de los grupos funcionales presentes (García, Vázquez y Escolano, 2005). Lo anterior es relevante, debido a que la estructura del análogo N°13 presenta más de un grupo funcional con densidades electrónicas similares; por ello, es fundamental escoger, de manera consciente, los reactivos, para evitar que reaccionen con las partes que no se quieren modificar.

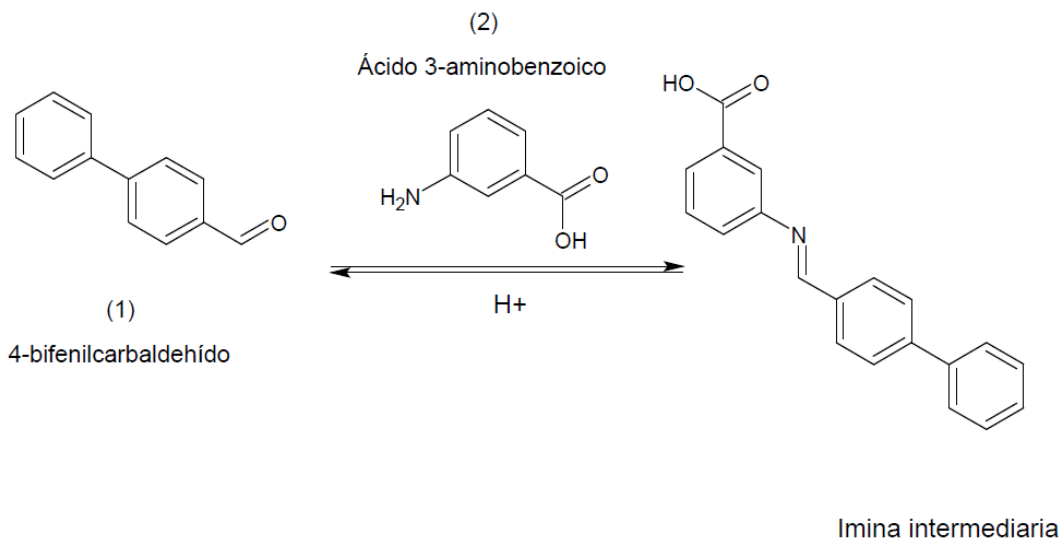
Los nucleófilos presentan cargas negativas parciales o neutrales, o bien pueden ser neutros siempre que tengan pares de electrones no compartidos; al ser carga negativa, actúan donando electrones para formar enlaces; esto se debe a que siempre se está en busca de estabilización, y de esta manera alcanzarla. Así como existen los neutrófilos, está su contraparte, que se llama la de los electrófilos; estos, a diferencia del nucleófilo, poseen carga positiva; al faltarles electrones actúan como aceptores (Carey y Sundberg, 2007). La importancia de lo antes mencionado se debe a que los grupos funcionales presentes en la molécula poseen características nucleofílicas y electrofílicas.

Primera reacción involucrada en la síntesis química del análogo 13.

El primer grupo que se analiza corresponde al aldehído; este presenta un carbonilo (C=O), el cual permite que existan tanto reacciones de adición como de sustitución, ya que el carbono del carbonilo es de carácter electrófilo, por lo que puede ser atacado por nucleófilos; con respecto a la zona que tiene propiedades nucleofílicas, corresponde al oxígeno que se encuentra electronegativamente más cargado y posee dos pares de electrones libres; por ello, puede ser atacado por electrófilos (McMurri, 2012). Lo anterior permite explicar el mecanismo de reacción entre los equivalentes sintéticos resultantes de la retrosíntesis.

Aunado a lo anterior, se procedió a analizar la primera reacción (Figura 39) involucrada en la ruta de síntesis química para obtener el análogo N° 13, esta corresponde a una reacción de adición nucleofílica, ya que la amina primaria presente en esta reacción posee un par de electrones no enlazados, los cuales formaran el carbanión y el enlace entre el grupo nucleofílico y el grupo electrófilo (Smith y March, 2007).

Figura 39. Reacción de adición nucleofílica formando imina



Nota: Elaboración propia (2021).

Una vez analizada la reacción nucleofílica responsable de proporcionar el producto intermediario imina, se procede a visualizar el mecanismo de reacción, el cual explica los procesos o etapas en las que ocurre una reacción (Figura 41). Esta ruta de síntesis química, se inicia al añadirse el ácido 3-aminobenzoico (2) al carbonilo, por medio del ataque de los pares de electrones libres de la amina primaria dando origen a un enlace entre la amina y el carbono donde se ubica el grupo carbonilo (N-C, proceso N°1), seguidamente sucede una transferencia de protones de la amina hacia el oxígeno, produciendo un alcohol (Proceso N°2), consecutivamente se da el proceso de protonación del oxígeno del hidroxilo mediante el ion hidronio, esto al quitarle un protón de hidrógeno ocasiona la formación de una molécula de agua en donde se ubicaba el hidroxilo (Proceso N° 3). Posteriormente, los pares de electrones libres del grupo amino expulsa la molécula de agua para formar el doble enlace entre el nitrógeno y el carbono (Proceso N° 4), esto se conoce como condensación la cual origina un doble enlace entre los átomos participantes, en este caso nitrógeno y carbono (N=C), sin embargo, todavía se necesita extraer el hidrógeno de la amina original para así formar la molécula intermediaria imina (Proceso N°5)

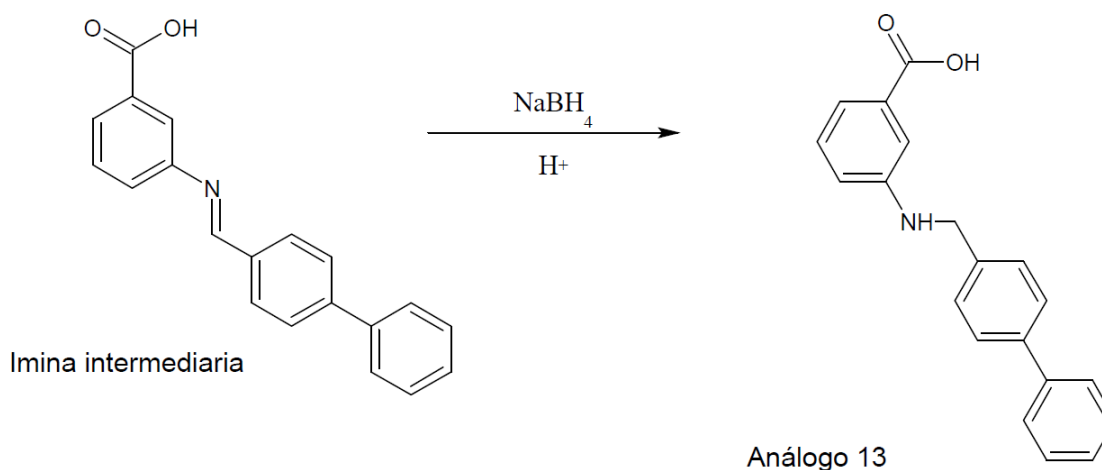
Nota: (Elaboración propia, 2021)

Segunda reacción involucrada en la síntesis química del análogo 13.

En segundo lugar, se analizó el grupo de las aminas; estas son derivados orgánicos del amoníaco; el átomo presente es el nitrógeno; este se encuentra con un par de electrones no enlazados; por ello, tienen propiedades nucleofílicas y básicas. Por lo anterior, puede reaccionar con electrófilos. Además, las aminas primarias y secundarias son capaces de formar enlaces por puente de hidrógeno, debido a los enlaces entre el nitrógeno y el hidrógeno (N-H). Es importante mencionar sus propiedades, ya que de esa forma se pueden analizar las reacciones en las que se ve involucrado este grupo funcional (McMurry, 2012).

Por lo anterior, se procede a desarrollar el análisis de la segunda parte de la ruta de síntesis. Esta se basó principalmente en la reducción de la imina hacia una amina (Figura 41); en este caso, la amina resultante fue una secundaria unida a los anillos aromáticos correspondientes. La reacción antes mencionada se conoce como aminorreducción de aldehídos y cetonas por medio de un agente reductor, en este caso se utilizó el agente reductor borohidruro de sodio y una fuente de protones (H^+).

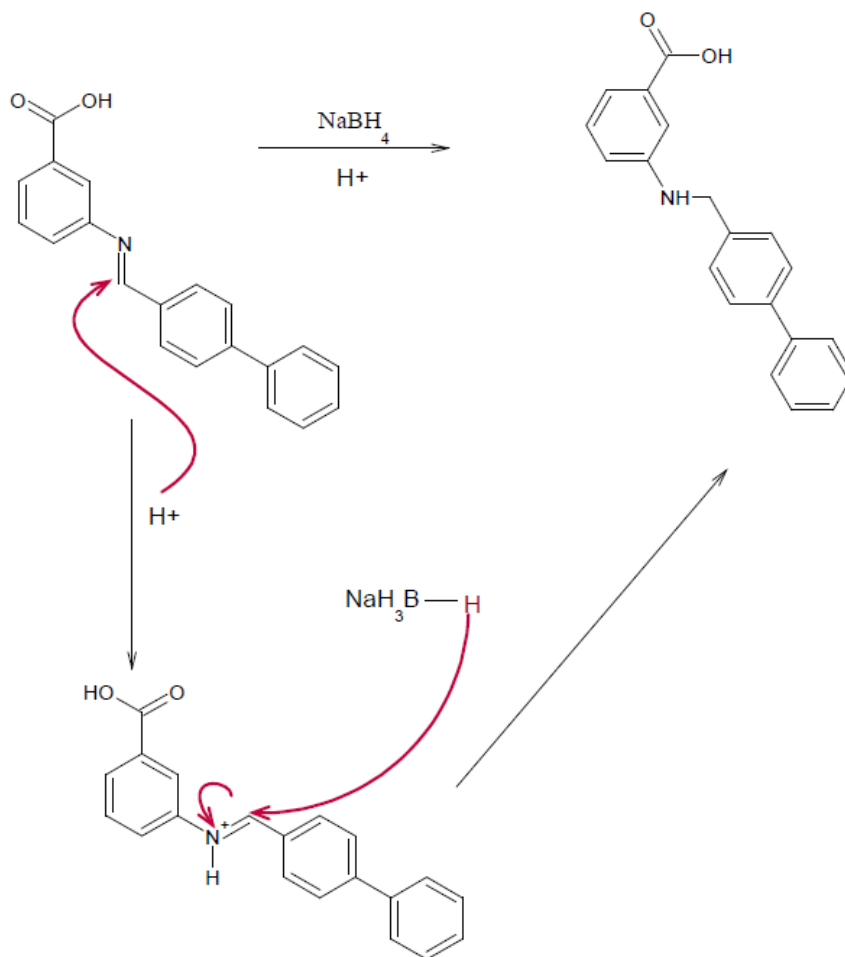
Figura 41. Segunda parte de la síntesis reducción de la imina



Nota: Elaboración propia (2021).

Con respecto al mecanismo de reacción (Figura 42) se inicia con la imina previamente obtenida en el apartado anterior. Primero se añade un protón al doble enlace, para romperlo, posteriormente se añade un hidrogeno al doble enlace formando la amina secundaria.

Figura 42.Reducción de la Imina



Fuente: Elaboración, (2021)

Finalmente, se analizó la ruta de síntesis química conjuntamente. Como se mencionó previamente, esta se basó en la reacción conocida como aminación reductiva, inicialmente se da una reacción de adición nucleofílica de la amina primaria al grupo carbonilo del aldehído resultando en una imina, en cuanto a la segunda reacción se da la reducción de la imina intermediaria. Existen diversas reacciones con las que se pueden formar aminas; sin embargo, para este análogo se decidió usar la reacción de aminación reductiva, debido a los resultados obtenidos por el análisis retrosintético, respaldados por los datos obtenidos según la retrosíntesis brindada por el algoritmo IBM RXN. Además, esta reacción es una de las más empleadas para obtener aminas primarias y secundarias (McMurry, 2012).

El reactivo que se escoge es el NaBH_4 debido a que es más quimioselectivo, no reacciona con el carbono carbonilo del ácido carboxílico y sí con las iminas; en cambio, si se utiliza H_2/Ni sí interactuaría con la imina, pero también lo haría con los anillos aromáticos, por lo que no se obtendría la molécula del análogo N° 13. Además, el NaBH_4 es ampliamente utilizado en la síntesis química de fármacos.

Los resultados obtenidos en la etapa de diseño de análogos, sugieren que las moléculas análogas obtenidas presentan propiedades fisicoquímicas aceptables para tomar en cuenta en el desarrollo de fármacos. No obstante, los datos obtenidos en el anclaje molecular, sugieren que 4 de los 25 análogos de la delfinidina son moléculas con mayor potencial acción terapéutica en la prediabetes, esto al obtener mayor liberación de energía de Gibbs que se traduce en mejor afinidad con la diana molecular que delfinidina. Sin embargo, el resultado más relevante fue el análogo N°13, el cual además de presentar propiedades de drogabilidad aceptables, su afinidad superó a la molécula original y a los 24 análogos restantes, por lo que, se decidió centrarse el análisis retrosintético en esta molécula.

Con respecto a los datos obtenidos por el algoritmo IBM RXN, estos sugirieron que el análogo N°13 se puede sintetizar, por medio, de la reacción de amino reducción de aldehídos y cetonas (aminación reductiva) además, este algoritmo sugiere el o los reactivos que más favorecen la reacción, al basarse en datos de quimioselectividad, electroselectividad y estereoselectividad, los cuales son criterios importantes para tomar en cuenta al realizar una síntesis.

Lo antes mencionado, hace relevante el uso de métodos *in silico* en estudios de moléculas con propiedades prototipas farmacológicas, no solo porque permiten conocer las propiedades fisicoquímicas, las cuales son relevantes en cuanto a la farmacocinética, debido a que delimitan el

número de moléculas que pueden ser tomadas en cuenta en las siguientes etapas de investigación y desarrollo. Además, permiten conocer modelos de unión de los análogos o moléculas estudiadas con las dianas moleculares de interés, y facilitan el proceso de síntesis, ya que como se explicó anteriormente, algunos algoritmos permiten obtener análisis retrosintéticos y sugerencias de reactivos a implementar para una adecuada reacción y obtención de productos menos contaminados.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

Por medio de la estrategia de modelado del farmacóforo se obtuvieron 25 moléculas análogas de delfinidina, las cuales cumplen con buenas propiedades fisicoquímicas y con los parámetros de drogabilidad (*drug-likeness*), por lo que se concluye que pueden ser tomados en cuenta como candidatos *hits*.

Los análogos de delfinidina resultantes demostraron actividad con el receptor GPR40, de los cuales 4 de los 25 análogos obtuvieron afinidades entre -10,0 a -10,6 kcal/mol mejorando la afinidad de la molécula original (delfinidina). Los 3 análogos restantes mostraron afinidades menores que la delfinidina, lo que se debe a la diferencia en su solubilidad acuosa; sugiriendo que el receptor GPR40 se une con mayor facilidad a ligandos de carácter liposoluble.

Mediante los resultados obtenidos por medio el anclaje molecular (*docking molecular*), se obtuvo que la molécula análoga con mejor afinidad correspondió al análogo N° 13, siendo más afín en su unión al receptor GPR40 que la delfinidina. Este resultado sugiere que análogo 13 podría presentar mayor efectividad farmacológica al interactuar como agonista del receptor GPR40, induciendo una adecuada liberación de insulina e incretinas, disminuyendo la resistencia a la insulina de los tejidos, y, por ende, siendo un posible agente terapéutico en la prediabetes.

Finalmente, se obtuvo una ruta de síntesis química del mejor análogo (#13) a partir de los datos obtenidos por el algoritmo IBM RXN, dicha ruta implicó la reacción de aminorreducción de aldehídos y cetonas, la cual se realizó mediante dos pasos cortos, que potencialmente podría resultar en productos mayor de rendimiento.

Recomendaciones

- Para los futuros investigadores, se recomienda indagar más a profundidad las propiedades fisicoquímicas del análogo N° 13, y probar su interacción con otras dianas terapéuticas de interés en la prediabetes. También, se sugiere evaluar las propiedades toxicológicas para así respaldar su uso en humanos.
- Además, se incita comprobar la ruta de síntesis química que se propone en esta investigación para el análogo 13 y así comprobar el rendimiento y pureza del producto resultante.
- A la Universidad Internacional de Las Américas, se le sugiere promover la expansión de herramientas computacionales de investigación para el estudiantado, garantizando el acceso a información necesaria para investigaciones futuras en esta línea.

REFERENCIAS

- Abdel-Aal, E. y Shipp, J. (2010). Food applications and physiological effects of anthocyanins as functional food ingredients. *The Open Food Science Journal*, 4, 7-22. doi: 10.2174/1874256401004010007.
- Abdul-Ghani, M. y DeFronzo, R. A. (2010). Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. *Journal of Biomedicine y Biotechnology*. <https://doi.org/10.1155/2010/476279>
- Aguilera-Ortíz, M., Reza-Vargas, C., Chew-Madinaveita, R. y Meza-Velázquez, J. (2011). Propiedades funcionales de las antocianinas. *Biotecnia*, 13(2), 16-22. <https://biotecnia.unison.mx/index.php/biotecnia/article/view/81>.
- Agredo, M. (2017). *Efecto de los inhibidores de la vía biosintética de las hexosaminas don y alloxan, sobre la viabilidad celular en un modelo in vitro de células cerebrales bajo condiciones de privación de glucosa y oxígeno*. [Tesis de posgrado]. Universidad ICESI. Colombia. https://repository.icesi.edu.co/biblioteca_digital/bitstream/10906/83017/1/TG01790.pdf
- Albaladejo, G. (2016). *Diseño de fármacos basado en la estructura*. [Trabajo Fin de Grado]. Universidad Complutense, Madrid. <https://eprints.ucm.es/51081/1/GUILLERMO%20ALBALADEJO%20AGUDELO.pdf>
- Alcivar, M. y Castro, M. (2007). Nuevos criterios diagnóstico y tratamiento actual de la pre-diabetes. *Rev. Medicina*, 13(2). 148-153. <http://rmedicina.ucsg.edu.ec/index.php/ucsg-medicina/article/view/266/228>.
- Aldabe, S., y Aramendia, P. (2004). *Química 2. Química en acción*. Ediciones Colihue SRL
- Alzaid, F., Cheung, H., Preedy, V. y Sharp, P. (2013). Regulation of glucose transporter expression in human intestinal Caco-2 cells following exposure to an anthocyanin-rich berry extract. *PLoS One*, 8(11), e78932. doi: 10.1371/journal.pone.0078932

Asociación Latinoamericana de Diabetes. (2019). Guías ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia edición 2019. Revista *ALAD*.

Araki, T., Hirayama, M., Hiroi, S. y Kaku, K. (2011). GPR40-induced insulin secretion by the novel agonist TAK-875: firsts clinical findings in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obesity and Metabolism*, 14(3), 271-278. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01525.x

Arocha, J., Navas, T., Aure, G. y Palacios, A. (2017). Metformina, el fármaco paradigma del siglo XXI. *Medicina Interna*, 33(1). 4-18. <https://www.svmi.web.ve/ojs/index.php/medint/article/view/409/402>.

Atkins, P. (2006). *Principios de Química*. Panamericana.

Ávalos, A. y Pérez, E. (2009). Metabolitos secundarios de plantas. *Reduca*, 2(3), 119-145.

Ayati, A., Falahati, M., Irannejad, H., y Emami, S.(2012). Synthesis, in vitro antifungal evaluation and in silico study of 3-azoly-4-chromanone phenylhydrazones. *Daru: journal of faculty of pharmacy, tehran university of medical sciences*. 20(1). doi: 10.1186/2008-2231-20-46

Azuero, A. (2018). Significatividad del marco metodológico en el desarrollo de proyectos de investigación. *Revista Arbitrada Interdisciplinaria KOINONIA*. IV(8). doi: 10.35381/r.k.v4i8.274

Ballester, P., Claramunt, R., Sanz, D. y Teso, E. (2013). *Química orgánica avanzada*. Editorial UNED.

Barrett, K., Barman, S., Boitano, S., y Brooks, H. (2013). *Ganong fisiología médica*. McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V.

Byanes, J. y Dominiczak, M. (2019). *Bioquímica médica*. Elsevier.

- Berman, H., Westbrook, J., Feng, Z., Gilliland, G., Bhat, T., Weissig, H., Shindyalov, I. y Bourne, P. (2000). The protein data bank. *Nucleic Acids Research*, 28: 235-242. doi: 10.1093/nar/28.1.235
- Bradshaw, B. y Bonjoch, J. (2015). Eficiencia en la síntesis total de productos naturales. *Anales de Química*, 111(4), 203-211.
- Brannick, B. y Jack, D. (2018). Prediabetes and cardiovascular disease: pathophysiology and interventions for prevention and risk reduction. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 47(1). 33-50. doi: 10.1016/j.ecl.2017.10.001
- Bruneton, J. (2001). *Antocianósidos en el trabajo de Bruneton, J.* (Segunda edición), pp. 351-363. Editorial ACRIBIA, S.A.
- Bueno, J., Plaza, P., Escudero, F., Jiménez, A., Fett, R., y Asuero, A. (2012). Analysis and Antioxidant Capacity of Anthocyanin Pigments. Part II: chemical structure, color and intake of anthocyanins. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*. 42(2). doi: 10.1080/10408347.2011.632314
- Caja Costarricense del Seguro Social. (2020). *Guía para la atención de la persona con diabetes mellitus tipo 2.* (Tercera edición). Editorial Nacional de Salud y Seguridad Social (EDNASSS).
- Calderón, F. (2007). *Metabolismo de carbohidratos*, p. 583. Tébar.
- Carey, F. y Sundberg, R. (2007). *Advanced organic chemistry part b: reactions and synthesis part B: Mechanism and synthesis.* [Química orgánica avanzada parte B: Mecanismo y síntesis]. Springer.
- Camps, P., Vázquez, S. y Escolano, C. (2005). *Fundamentos de síntesis de fármacos.* Universitat de Barcelona.

- Carrasco, B., Castelo, L., Fernández, F., Hernández, A., Pérez, L., Nasiff, A. y Torres, O. (2011). Tratamiento farmacológico de la prediabetes. *Revista Cubana de Endocrinología*, 22(1). ISSN:1561-2953.
- Castillo, J. (2019). Estructura y propiedades de compuestos orgánicos oxigenados y su incidencia en el eje agropecuario-ambiental. *Notas de Campus*, (1). doi: 10.22490/notas.3496
- Cervantes, R. y Presno, J. (2013). Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células β pancreáticas, 22(3), 98-106. *Revista de Endocrinología y Nutrición*. <http://www.medigraphic.com/endocrinologia>.
- Chang, R. y Goldsby, K. (2013). *Química*. McGraw-Hill.
- Chawla, R. (2013). *Complicaciones de la diabetes*. Jhartze.
- ChemAxon Ltd. (1998-2020). Marvin Sketch. [versión 20.8.0]. [Software de computación].
- Coreño, J. y Méndez, M. (2010). Relación estructura-propiedades de polímeros. *Educación Química*, 21(4), 291-299.
- Córsico, B., Falomir, L., Franchini, G. y Scaglia, N. (2013). *Análisis estructural y funcional de macromoléculas*. Edulp.
- Christiansen, E., Hudson, B., Hansen, A., Milligan, G. y Ulven, T. (2016). Development and characterization of a potent Free Fatty Acid Receptor 1 (FFA1) Fluorescent Tracer. *Journal of Medicinal Chemistry*, 59(10), 4849-4858. doi:10.1021/acs.jmedchem.6b00202
- Dallakyan, S. (2008-2010). PyRx. [versión Python Prescription 0.8]. [Software].
- Daina, A., Michielin, O. y Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci. Rep.*, 7 (1). 1-13. doi:10.1038/srep42717

- Decherchi, S. y Cavalli, A. (2020). Thermodynamics and kinetics of drug-target binding by molecular simulation. *Chemical Reviews*. 120(23), 12788-12833. doi: 10.1021/acs.chemrev.0c00534
- Delgado, T. (2019). *Síntesis y evaluación antidiabética de hidantoínas y bioisómeros de hidantoínas y bioisómeros ácidos*. [Tesis doctoral]. Universidad Autónoma del Estado de Morelos. México.
<http://riaa.uaem.mx/xmlui/bitstream/handle/20.500.12055/545/DEATGH05T.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Escalona, J., Carrasco, R. y Padrón, J. (2008). *Diseño racional de fármacos*. Editorial Universitaria (Cuba).
- Espinosa, E., Gámez, A., Dorantes, J., Ávila, M., Castro, I., Núñez, C., Hernández, R. y Gámez, F. (2012). *Bioquímica y Genética de las antocianinas del grano de maíz*. INIFAP.
- Ferdaoussi, M., Bergeron, V., Zarrouki, B., Kolic, J., Cantley, J., Fielitz, J., Olson, E., Prentki, M., Biden, T., MacDonald, F. y Poitout, V. (2012). G protein-coupled receptor (GPR) 40 dependent potentiation of insulin secretion in mouse islets is mediated by protein kinase D1. *Diabetologia*, 55(10), 2682-2692. doi: 10.1007/s00125-012-2650-x
- Friege, F., Lara Esqueda, A., Suverza, A., Campuzano, R., Vanegas, E., Vidrio, M., Cañete, F., Hernández Yero, A., Zúñiga González, S., Romero, A., Gruber, E., Zúñiga Guajardo, S., Lyra, R., Islas, S., García, R., Lara Esqueda, A., Sampaio, R., González Chávez, A., Vélez, J. y Hernández, L. (2009). Consenso de prediabetes. Documento de posición de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). *Asociación Latinoamericana de Diabetes*, xvll(4), 146-158.
- Gal, B., López, M., Martín, A. y Prieto, J. (2007). *Bases de la Fisiología*. Tébar.
- García, D. (2004). Los metabolitos secundarios de las especies vegetales. *Pastos y Forrajes*, 27(1).

- Gharib, A., Faezizadeh, Z. y Godarzee, M. (2013). Treatment of diabetes in the mouse model by delphinidin and cyanidin hydrochloride in free and liposomal forms. *Planta Medica*, 79(17), 1599-1604. doi: 10.1055/s-0033-1350908
- Gareth, T. (2007). *Medicinal chemistry an introduction*. [Química Medicinal una introducción]. John Wiley and Sons, Ltd.
- Garrido, A., Teijón, J., Blanco, D., Villaverde, C., Mendoza, C. y Ramírez, J. (2006). *Bioquímica estructural*. Tébar.
- Gil, R. (2010). *Desarrollo y utilización de métodos computacionales en la mejora del proceso de obtención de nuevos fármacos*. [Tesis doctoral]. Universidad Autónoma de Madrid. https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/9236/48446_gil_redondo_ruben.pdf?sequence=1
- González, R., Buchaca, E. y Licea, M. (2011). Fisiopatología y progresión de las personas con prediabetes. *Revista Cubana de Endocrinología*. 22(1). http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S156129532011000100004&script=sci_arttext&tlng=en
- Gowd, V., Jia, Z. y Chen, W. (2017). Anthocyanins as promising molecules and dietary bioactive components against diabetes e. A review of recent advances. *Trends in Food Science & Technology*, 68, 1-13. doi: 10.1016/j.tifs.2017.07.015
- Gracia, O. (2007). *Herramientas de cribado virtual aplicadas a inhibidores de tirosina quinasas. Contribución al desarrollo del programa PRALINS para el diseño de quimiotecas combinatorias*. [Tesis doctoral]. Universitat Ramon Llull, España. <https://www.tesisenred.net/bitstream/handle/10803/9303/Torg1de4.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

- Grossman, S. (2014). *Porth Fisiopatología alteraciones de la salud. Conceptos básicos*. Wolters Kluwer.
- Gutierrez, C., Roura, A. y Olivares. (2017). Mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina: una actualización. *Gaceta Médica de México*, 153(2), 214-228.
- Guzmán, A. y García, A. (2018). Receptores acoplados a proteínas G y sus múltiples facetas. *Revista UNAM*, 118-129.
- Han, T., Lee, B., Park, Y., Lee, D., Choi, H., Lee, T. y Kim, H (2018). YH18968, a novel 1, 2, 4-triazolone G-protein coupled receptor 119 agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Biomolecules and Therapeutics*, 26(2), 201-209. doi: 10.4062/biomolther.2018.011
- Hastings, J., Owen, G., Dekker, A., Ennis, M., Kale, N., Muthukrishnan, V., Turner, S., Swainston, N., Mendes, P. y Steinbeck, C. (2016). ChEBI in 2016: improved services and an expanding collection of metabolites. *Nucleic acids research*, 44(D1), D1214–D1219. doi:10.1093/nar/gkv1031
- He, J. y Giusti, M. (2010). Anthocyanins: natural colorants with health-promoting properties. *Annual Review of Food Science and Technology*, 1 (1), 163-187. doi: 10.1146/annurev.food.080708.100754
- Heras, D. (2017). *Derivados de Tiazolidina-2-4-dionas para el desarrollo de nuevos fármacos*. [Tesis de pregrado]. Universidad Complutense de Madrid, España. <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/DANIEL%20DE%20LAS%20HERAS%20SANCHEZ.pdf>
- Hernández Sampieri, R., Fernández, C. y Batista, P. (2014). *Metodología de la investigación*. México: McGraw Hill.

- Hernández, A., Torres, O., Carrasco, B., Nasiff, A., Castelo, L., Pérez, L. y Fernández, F. (2011). Tratamiento farmacológico de la prediabetes. *Revista Cubana de Endocrinología*, 22(1), 36-45. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532011000100008
- Hernando, R. (2011). Etiología y fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2. *Revista Mexicana de Cardiología*. 22(1). 39-43.
- Hidalgo, J (2016). Delfinidina modula la homeostasia de la glucosa a través del receptor GPR40 en células intestinales. [Tesis doctoral]. Universidad Austral de Chile, Facultad de Medicina.
https://www.researchgate.net/profile/jorge_hidalgo11/publication/309619632_delfinidina_modula_la_homeostasis_de_la_glucosa_a_traves_del_receptor_gpr40_en_celulas_intestinales/links/581a52d508ae30a2c01ca3d5/delfinidina-modula-la-homeostasis-de-la-glucosa-a-traves-del-receptor-gpr40-en-celulas-intestinales.pdf
- Huang, X., Liu, G., Guo, J. y Su, Z. (2018). The PI3K/Akt pathway in obesity and type 2 diabetes. *International Journal of Biological Sciences*, 14(11), 1483-1496. doi: 10.7150/ijbs.27173
- Hussain, H., Green, I. R., Abbas, G., Adekenov, S. M., Hussain, W. y Ali, I. (2019). Protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) inhibitors as potential anti-diabetes agents: patent review (2015-2018). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 29(9), 689-702. doi: 10.1080 / 13543776.2019.1655542
- Isah, T. (2019). Stress and defense responses in plant secondary metabolites production. *Biological Research*, 52(1), 2-25. doi: 10.1186/s40659-019-0246-3
- Jankowski, A., Jankowska, B. y Niedworok, J. (2000). The effect of anthocyanin dye from grapes on experimental diabetes. *Folia Medica Cracoviensia.*, 41(3-4), 5-15.
<https://europepmc.org/article/med/11339016>

- Jayaprakasam, B., Vareed, S., Olson, L. y Nair, M. (2005). Insulin secretion by bioactive anthocyanins and anthocyanidins present in fruits. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(1), 28-31. <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf049018+>
- Juan Robles, D. (2016). *Estrategias actuales y perspectivas futuras en la terapia de la diabetes tipo 2*. [Tesis de pregrado]. Universidad Complutense. <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/DANIEL%20DE%20JUAN%20ROBLES.pdf>
- Kato, M., Tani, T., Terahara, N. y Tsuda, T. (2015). The anthocyanin delphinidin 3-rutinoside stimulates glucagon-like peptide-1 secretion in murine GLUTag cell line via the Ca²⁺/calmodulin-dependent kinase II pathway. *Plos One*. doi:10.1371/journal.pone.0126157
- Khalid, R., Abotaleb, M., Kubatka, P., Kajo, K. y Büsselberg, D. (2019). Flavonoids and their anti-diabetic effects: cellular mechanisms and effects to improve blood sugar levels. *Biomolecules*, 9(9), 430. doi: 10.3390/biom9090430
- Khokhar, A., Umpaichitra, V., Chin, V. y Perez, S. (2017). Metformin use in children and adolescents with prediabetes. *Pediatric Clinics of North America*. 64(6), 1341-1353. doi: 10.1016/j.pcl.2017.08.010.
- Klein, D. (2017). *Organic chemistry*. [Química orgánica]. John Wiley and Sons, Inc.
- Kong, J., Goh, N., Chia, L. y Brouillard, R. (2003). Analysis and biological activities of anthocyanins. *Phytochemistry*, 64(5), 923-933. doi:10.1016/S0031-9422(03)00438-2
- Kuklinski, C. (2000). *Flavonoides y compuestos relacionados en el trabajo de* (Kuklinski, C.), pp. 106-109. Ediciones Omega, S.A.

- Lacié, A. y Peralta, C. (2006). Tamizaje de diabetes mellitus tipo 2 en atención primaria. *Acta Médica Costarricense*, 48(1), 17-23. https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S0001-0022006000100004&script=sci_arttext&tlng=en
- Laserna, E. y Rocha, M. (2011). *El laboratorio clínico y la función hormonal*. LABCAM.
- Li, N. X., Brown, S., Kowalski, T., Wu, M., Yang, L., Dai, G., Petrov, A., Ding, Y., Dlugos, T., Wood, H. B., Wang, L., Erion, M., Sherwin, R. y Kelley, D. E. (2018). El agonismo de GPR119 aumenta la secreción de glucagón durante la hipoglucemia inducida por insulina. *Diabetes*, 67 (7), 1401-1413. doi: 10.2337/db18-0031
- Li, Z., Wan, H., Shi, Y., y Ouyang, P. (2004). Personal experience with four kinds of chemical structure drawing software: review on ChemDraw, ChemWindow, ISIS/Draw, and ChemSketch. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 44(5), 1886-1890.
- Lima, L. y Barreiro, E. (2017). Beyond Bioisosterism: new concepts in drugs discovery. *Elsevier*. 1. 86-210. doi: 10.1016/B978-0-12-409547-2.12290-5
- Limaymanta, L. y Ramos, A. (2016). *Cuantificación de antocianinas monoméricas totales del cultivo Macha Macha sp.* [Tesis de pregrado]. Universidad Nacional del Centro del Perú. Perú.
<http://repositorio.uncp.edu.pe/bitstream/handle/UNCP/4743/Limaymanta%20Solano-Ramos%20Iba%C3%B1ez.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Lorenzi M. (2007). The polyol pathway as a mechanism for diabetic retinopathy: attractive, elusive, and resilient. *Experimental Diabetes Research*, 61038. <https://doi.org/10.1155/2007/61038>
- Lu, X., Yang, H., Chen, Y., Li, Q., He, S. Y., Jiang, X., Feng, F., Qu, W. y Sun, H. (2018). The development of pharmacophore modeling: generation and recent applications in drug discovery. *Current Pharmaceutical Design*, 24(29), 3424-3439. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180810162944>

- Macalino, S., Gosu, V., Hong, S. y Choi, S. (2015). Role of computer-aided drug design in modern drug discovery. *Archives of Pharmacal Research*, 38(9), 1686-1701. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12272-015-0640-5>
- Mancini, A. y Poitout, V. (2015). GPR40 agonists for the treatment of type 2 diabetes: life after 'TAKing' a hit. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 17(7), 622-629. <https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dom.12442>
- Macarulla, J. y Goñi, F. (2002). *Biomoléculas: lecciones de bioquímica estructural*. Reverté.
- Marcano, D. y Cabrera, G. (2016). *Principios de síntesis orgánica*. Ediciencias-UCV.
- McMurry, J. (2012). *Química orgánica*. Cengage Learning Editores, S.A
- McKee, T. y McKee, J. (2014). *Bioquímica: las bases moleculares de la vida*. McGraw-Hill.
- Mediavilla, J. (2001). Complicaciones de la diabetes mellitus diagnóstico y tratamiento. *SEMERGEN*, 27, 132-145.
- Meiers, S., Kemény, M., Weyand, U., Gastpar, R., Angerer, E. y Marko, D. (2001). The anthocyanidins cyanidin and delphinidin are potent inhibitors of the epidermal growth-factor receptor. *Revista de Química Agrícola y Alimentaria*, 49(2), 958-962. doi: 10.1021/jf0009100
- Melmed, S., Polonsky, K., Larsen, P. y Kronenberg, H. (2017). *Receptores asociados a la proteína G en el trabajo*. (Decimotercera edición), pp. 60-64. Elsevier.
- Méndez, D. (2020). *Evaluación in silico de la acción antimicrobiana de análogos de clorhexidina sobre cepas de escherichia coli y pseudomonas aeruginosa*. [Tesis de pregrado]. Universidad Internacional de Las Américas, Costa Rica.

- Meneses, L. y Cuesta, S. (2015). Determinación Computacional de la afinidad y eficiencia de enlace de antiinflamatorio no esteroideo inhibidores de la ciclooxigenasa-2. *Revista Ecuatoriana de Medicina y Ciencias Biológicas (REM CB)*. 36(1-2). doi: 10.26807/remcb.v36i1-2.260
- Metcalf, D., Jiang, A., Spronk, S., Cheney, D. y Sherril, C. (2021). Electron-passing neutral networks for atomic charge prediction in systems with arbitrary molecular charge. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 61(1), 115-122. doi: 10.1021/acs.jcim.0c01071
- Miguel, M. G. (2011). Anthocyanins: antioxidant and/or anti-inflammatory. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 1, 07-15. doi:2231-3354.
- Mignani, S., Rodrigues, J., Tomas, H., Jalal, R., Singh, P., Majoral, J. y Vishwakarma, R. (2018). Present drug-likeness filters in medicinal chemistry during the hit and lead optimization process: how far can they be simplified? *Drug Discovery Today*, 23(3), 605-615. doi: 10.1016/j.drudis.2018.01.010
- Molina, A. (2013). *Delfinidina estimula el consumo de glucosa a través de la vía de señalización de PI3K/AKT*. [Tesis de grado]. Universidad Austral de Chile. <http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2013/fcm722d/doc/fcm722d.pdf>
- Montero, L., Rodríguez, M., Rodríguez, R y Niño, S. (2020). Mecanismos moleculares de la secreción de insulina. *Correo Científico Médico*, 24(2). <http://www.revcoemed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/3547/1541>.
- Mora, E. (2014). Estado actual de la diabetes mellitus en el mundo. *Acta Médica Costarricense*. 56(2). 44-46. <https://www.scielo.sa.cr/pdf/amc/v56n2/art01v56n2.pdf>.
- Mueller, D., Jung, K., Winter, M., Rogoll, D., Melcher, R., Kulozik, U., Schwarz, K. y Richling, E. (2017). Encapsulation of anthocyanins from bilberries. Effects on bioavailability and

intestinal accessibility in humans. *Food Chemistry*, 248, 217-224. doi: 10.1016/j.foodchem.2017.12.058

National Library of Medicine. (2004-2020). Pubchem. [Base de datos]. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

Navarro, J. y Hao, C. (2018). Actualización del efecto de los antihiperlicemiantes en la función renal en *diabetes mellitus* tipo 2. *Acta Médica Costarricense*, 60(2), 6-14.

Nizamutdina, I., Jin, Y., Chung, J., Shin, S., Lee, S., Seo, H. y Kim, H. (2009). The anti-diabetic effect of anthocyanins in streptozotocin induced diabetic rats through glucose transporter 4 regulation and prevention of insulin resistance and pancreatic apoptosis. *Molecular Nutrition and Food Research*, 53(11), 1419-1429. doi: 10.1002/mnfr.200800526 Citations: 97

O'Boyle, N., Banck, M., James, C., Morley, C., Vandermeersch, T. y Hutchison, G. (2011). Open Babel: an open chemical toolbox. *Journal of Cheminformatics*. 3(33), 01-14 .doi: 10.1186/1758-2946-3-33.

Oliveira, I. A., Allonso, D., Fernandes, T., Lucena, D., Ventura, G. T., Dias, W. B., Mohana-Borges, R., Pascutti, P. G. y Todeschini, A. R. (2020). Enzymatic and structural properties of human glutamine:fructose-6-phosphate amidotransferase 2 (hGFAT2). *The Journal of Biological Chemistry*, jbc.RA120.015189. Advance online publication. doi: 10.1074/jbc.RA120.015189

Organización Mundial de La Salud. (2016). *Informe mundial sobre la diabetes*. The WHO Document Production Services, Ginebra, Suiza.

Orellano, V. y Valverde, M. (2017). *Propiedades físicas, antocianinas y capacidad antioxidante del atomizado de Mashua (Tropaeolum tuberosum) encapsulado con maltodextrina*. [Tesis

de pregrado]. Universidad Nacional del Centro del Perú.
<http://repositorio.uncp.edu.pe/bitstream/handle/UNCP/4776/Orellano%20Gonzales%20-%20Valverde%20Torres.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Page, S. y Maddison, J. (2008). *Small animal clinical pharmacology* [Farmacología clínica de pequeños animales]. Elsevier Ltd.

Page, C. (2019). *Receptores acoplados a proteína G en el trabajo de* (Page, C. Quinta edición), p. 3. Elsevier.

Patel, K., Jain, A. y Patel, D. (2013). Medicinal significance, pharmacological activities, and analytical aspects of anthocyanidins ‘delphinidin’: a concise report. *Journal of Acute Disease*, 2(3), 169-178. doi: 10.1016/S2221-6189(13)60123-7.

Paredes M., García-Quispes, W., Lizaraso, F., Padilla, C, Torres, D., Calderón, J., Hurtado, H. y Solís, J. (2014). Genetic association analysis between SNP rs914458 of protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 1 (ptpn1) gene and Type 2 Diabetes in Peruvian Population. *Horizonte Médico*, 14(4), 31-36.

Patiño, J. y Echeverri, S. (2006). *Principales componentes de la nutrición humana: carbohidrato, lípidos y proteínas*. Editorial Médica Panamericana.

Peguero, F. (2007). *Perfil de antocianinas de tres variedades de fíjol rojo (Phaseolus vulgaris L.) cultivadas en Honduras*. [Tesis de pregrado].
<https://bdigital.zamorano.edu/bitstream/11036/681/1/AGI-2007-T034.pdf>

Pérez, N. y Jiménez, E. (2011). Producción de metabolitos secundarios de plantas mediante el cultivo *in vitro*. *Bioteología Vegetal*, 11(4), 195-211.

- Pojer, E., Mattivi, F., Johnson, D. y Stockley, C. (2013). The case for anthocyanin consumption to promote human health: a review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 12(5), 483-508. doi: 10.1111/1541-4337.12024
- Primo, E. (2012). *Química orgánica básica y aplicada. De la molécula a la industria*. Reverté.
- Promyos, N., Temviriyankul, P. y Suttisansanee, U. (2020). Investigation of anthocyanidins and anthocyanins for targeting α -glucosidase in diabetes mellitus. *Preventive Nutrition and Food Science*, 25(3), 263-271. doi: 10.3746/pnf.2020.25.3.263
- Quattrini, L. y La Motta, C. (2019). Aldose reductase inhibitors: 2013-present. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 29(3), 199–213. <https://doi.org/10.1080/13543776.2019.1582646>
- Ramos, A. (2016). Síntesis orgánica: el arte de crear moléculas. Simposio Festividad de la Inmaculada Concepción de la Fundación Universitaria San Pablo CEU.
- Regents of the University of California. (2000-2018). UCSF chimera. [versión 1.14]. [Software de computación].
- Reynolds, C. y Holloway, M. (2011). Thermodynamics of ligand binding and efficiency. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 2: 433-437
- Ritter, J., Flower, R., Henderson, G., Kong, Y., MacEwan, y Rang, H. (2020). *Rang y Dale's pharmacology* [Farmacología de Rang y Dale]. Elsevier.
- Rivera, Ó., Hernández, Y., García, J., Grau, R., Marrero, Y. y Cruz, M. (2016). Perspectiva general sobre el proceso de desarrollo de fármacos y las técnicas de cribado virtual basadas en la similitud molecular. *Real Academia Nacional de Farmacia*, 79(4). 530-561. https://analesranf.com/wp-content/uploads/2013/79_04/7904_02.pdf
- Rodríguez, C. y Obrador, G. (2013). *Fichero farmacológico*. McGraw-Hill Interamericana Editores.

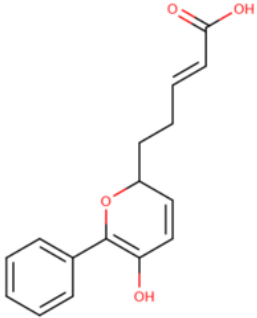
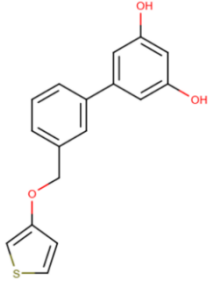
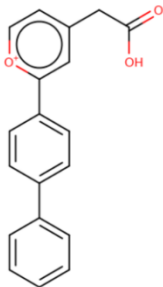
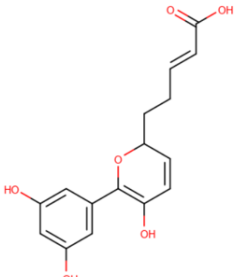
- Rojo, L., Ribnicky, D., Logendra, S., Poulev, A., Rojas, P., Kuhn, P. y Raskin, I. (2012). *In vitro* and *in vivo* anti-diabetic effects of anthocyanins from maqui berry (*aristotelia chilensis*). *Food Chemistry*, 131(2),387-396. doi: doi.org/10.1016/j.Foodchem.2011.08.066
- Saldívar, F., Prieto, F. y Medina, J. (2016). Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional. *Educación Química*, 28(1). 51-58. doi: 10.1016/j.eq.2016.06.002
- Sastre, J., Sabater, L. y Aparisi, L. (2005). Fisiología de la secreción pancreática. *Gastroenterología y Hepatología*. 28(2). 3-9.
- Segarra, E. (2006). *Secreción exocrina del páncreas*. Imprenta de la Facultad de Ciencias Médicas.
- Scisor, T., Martínez, E. y Salinas, E. (2007). Los modelos in silico, una herramienta para el conocimiento farmacológico. *Elementos: Ciencia y Cultura*, 14(068). 45-48. <https://www.redalyc.org/pdf/294/29406806.pdf>.
- Scior, T., Bender, A., Tresadern, G., Medina, J., Martínez, K., Langer, T., Cuanalo, K. y Agafiotis, D. (2012). Recognizing pitfalls in virtual screening: a critical review. *American Chemical Society*, 52(4). 867-881. doi; 10.1021/ci200528d
- Schwaller, P., Laino, T., Gaudin, T., Bolgar, P., Bekas, C. y Lee, A. (2019). Molecular transformer: a model for uncertainty-calibrated chemical reaction prediction. *ACS Central Science*. 5(9), 1572-1538. doi: 10.1021/acscentsci.9b00576
- Smith, M. y March, J. (2007). *March's Advanced Organic chemistry: reactions, mechanisms, and structure*. [Química Orgánica avanzada: reacciones, mecanismos y estructura]. John Wiley y Sons, Inc.
- Smith, J., Harwood, J. y Baran, P. (2018). Radical retrosynthesis. *Accounts of Chemical Research*. 51(8), 1807-1817. doi: 10.1021/acs.accounts.8b00209

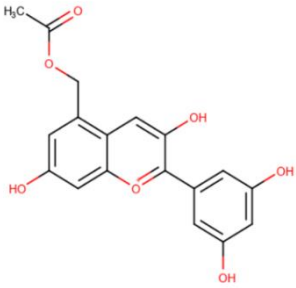
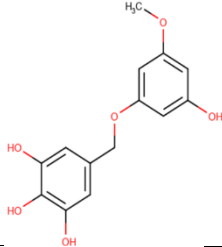
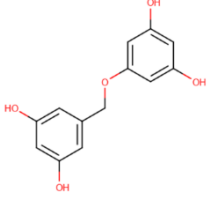
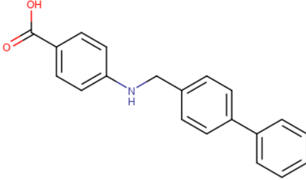
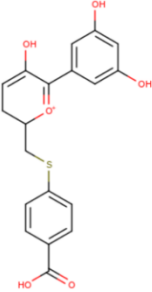
- Sociedad Española de Diabetes. (2015). Consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes. Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes. *Revista Española Endocrinología Pediátrica*, 1-18. <https://www.endocriologiapediatrica.org/revistas/P-E/P-E-S-A237.pdf>
- Shukla, R., Basu, A. K., Mandal, B., Mukhopadhyay, P., Maity, A., Chakraborty, S. y Devrabhai, P. K. (2019). 11 β Hydroxysteroid dehydrogenase - 1 activity in type 2 diabetes mellitus: a comparative study. *BMC Endocrine Disorders*, 19(1), doi:10.1186/s12902-019-0344-9
- Taiz, L. y Zeiger, E. (2006). *Fisiología vegetal*. Universitat Jaume I.
- Talavéra, S., Felgines, C., Texier, O., Besson, C., Lamaison, J. y Rémésy, C. (2003). Anthocyanins are efficiently absorbed from the stomach in anesthetized rats. *The Journal of Nutrition*, 133(12), 4178-4182. doi: 10.1093/jn/133.12.4178
- Tellez, M. (2011). *Síntesis de tres series de poliésteres de cadena lateral funcionalizados con grupos (alquiloifenil) azobenceno y estudio de sus propiedades de cristal líquido*. [Tesis de maestría]. Centro de Investigación en Química Aplicada. <https://ciqa.repositorioinstitucional.mx/jspui/bitstream/1025/182/1/Marco%20Antonio%20de%20Jesus%20Tellez%20maestria.pdf>
- Trott, O. y Olson, A. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31(2), 455-461. doi: 10.1002/jcc.21334
- Tubert, E. (2001). *Síntesis Orgánica asistida por computadora*. [Tesis de maestría]. Universidad Virtual del Instituto Tecnológico y de Estudios de Monterrey, <https://repositorio.tec.mx/bitstream/handle/11285/628432/CEM193226.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

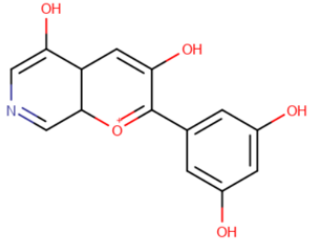
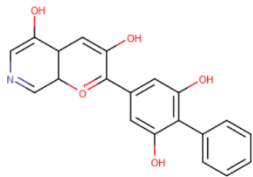
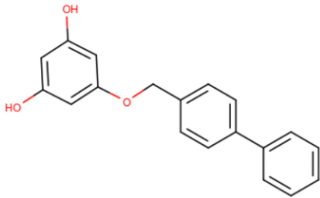
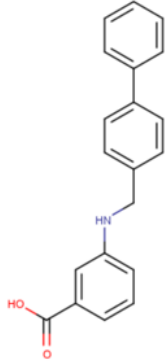
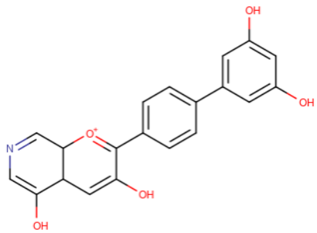
- Ursu, O., Rayan, A., Goldblum, A. y Oprea, T. (2011). Understanding drug-likeness. *WIREs Computational Mol. Sci.*, 1, 76. doi: 10.1002/wcms.52
- Vega, I. (2018). *Ludificación en docking molecular para acelerar el diseño de fármacos*. [Tesis de pregrado]. Universidad de Concepción, Chile. http://repositorio.udec.cl/bitstream/11594/381/1/Tesis_Ludificacion_de_Docking_molecular.Image.Marked.pdf
- Wallace, T. y Guisti, M. (2015). Anthocyanins. *Advances in Nutrition*, 6(5), 620-622. doi: 10.3945/an.115.009233
- Yaque, A. (2013). *Operaciones auxiliares elementales en el laboratorio y en procesos en la industria química y afines*. QUIE0308. IC Editorial.
- Yang, L., Wen K., Ruan, X., Zhao, Y., Wei, F. y Wang, Q. (2018). Response of plant secondary metabolites to environmental factors. *Molecules*, 23(4), 762. doi: 10.3390/molecules23040762
- Zhao, M., Jung, Y., Jiang, Z. y Svensson, K. (2020). Regulation of energy metabolism by receptor tyrosine kinase ligands. *Frontiers in Physiology*, 11, 354. doi: 10.3389/fphys.2020.00354
- Zand, A., Ibrahim, K. y Patham, B. (2018). Prediabetes: why should we care? *Methodist Debaquey Cardiovasc.* 14(4). doi: 10.14797/mdcj-14-4-289

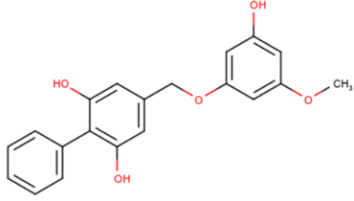
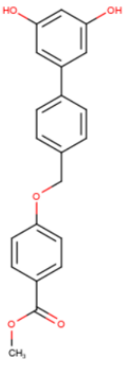
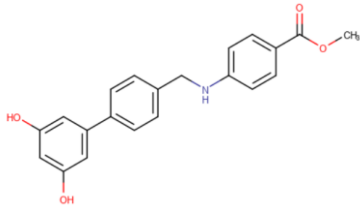
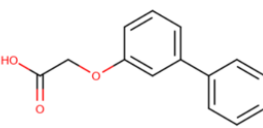
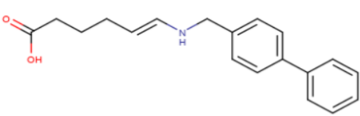
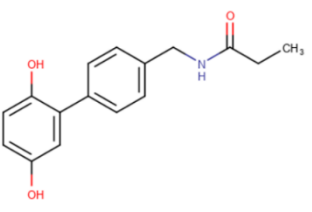
ANEXOS

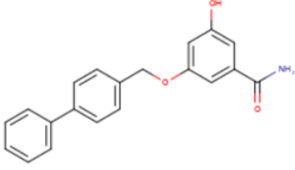
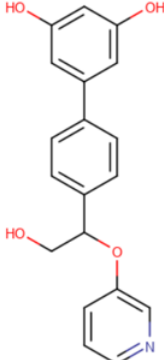
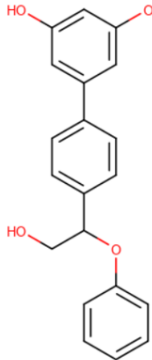
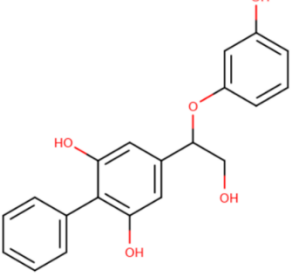
Tabla 25. Cambios en la molécula y grupos presentes

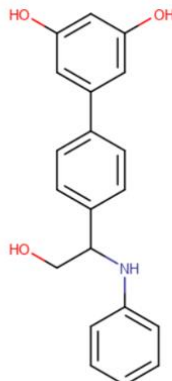
Análogo	Imagen	Grupos funcionales
1		<p>Ácido carboxílico. Insaturación (alqueno). Pirano Hidroxilo Fenil</p>
2		<p>Tiofeno. Bifenil Diol</p>
3		<p>Ácido carboxílico. Pirano Bifenil</p>
4		<p>Ácido carboxílico Insaturación (alqueno). Dihydroxyfenil . hidroxilo pirano</p>

5		<p>Ésteres Dihidroxifenil Fenol.</p>
6		<p>Éter. Fenil Trihidroxifenil</p>
7		<p>Dihidroxifenil</p>
8		<p>Amina secundaria Ácido carboxílico Bifenil</p>
9		<p>Azufre Dihidroxifenil Furano Ácido carboxílico. Hidroxilo</p>

10		Piridina. Alcohol. Difenoil.
11		Piridina. diol bifenil furano hidroxilo
12		Bifenil Dihidroxifenil Oxígeno
13		Bifenil Amina secundaria. Ácido carboxílico
14		Piridina Furano Bifenil Diol

15		<p>Éster. Diol Bifenil Fenil</p>
16		<p>Ésteres. Diol Bifenil</p>
17		<p>Ésteres. Amina secundaria Diol Bifenil</p>
18		<p>Bifenil Ésteres.</p>
19		<p>Bifenil Amina secundaria Insaturación (alqueno). Ácido carboxílico.</p>
20		<p>Amida Bifenil Diol</p>

21	 <p>The structure shows a benzene ring with an acetamide group (-NH₂CO-) at the 1-position and a benzyloxy group (-OCH₂CH₂Ph) at the 4-position.</p>	Amida. Hidroxilo Bifenil
22	 <p>The structure features a central benzene ring connected to a 4-hydroxyphenyl group at the 1-position and a 2-(hydroxymethyl)phenylpyridine group at the 4-position.</p>	Piridina. Hidroxilo Bifenol Diol
23	 <p>The structure features a central benzene ring connected to a 4-hydroxyphenyl group at the 1-position and a 2-(hydroxymethyl)phenylbenzene group at the 4-position.</p>	Éster. Diol. Bifenil Fenil
24	 <p>The structure features a central benzene ring with a phenyl group at the 1-position, a hydroxyl group at the 3-position, and a 4-(4-hydroxyphenyl)-2-(hydroxymethyl) group at the 4-position.</p>	Fenol Éster Diol Bifenil

25		Amina secundaria. Fenil Diol Bifenil
----	---	---

Nota: Elaboración propia (2021).

Tabla 26. Propiedades físicas y químicas

Análogo	Masa molecular (g/mol)	LogP	Número de donadores de hidrógeno	Número de aceptores	Área superficial polar (Å)
Delfinidina	303,26	2,77	6	7	134,52
1	272,30	3,36	2	4	66,76
2	298,36	4,36	2	3	49,69
3	291,33	4,79	1	3	50,44
4	304,30	2,79	4	6	107,22
5	343,30	2,93	4	6	120,36
6	278,26	2,18	4	6	99,38
7	248,23	2,43	4	5	90,15
8	303,36	4,60	2	3	49,33
9	373,40	3,53	4	6	132,13
10	274,25	1,15	4	6	127,42
11	348,33	3,71	4	6	106,95
12	292,33	4,69	2	3	49,69
13	303,36	4,60	2	3	49,33
14	350,35	2,83	4	6	127,42
15	338,33	4,15	3	5	79,15

16	350,37	4,83	2	4	75,99
17	349,39	4,66	3	4	78,79
18	228,25	3,02	1	3	46,53
19	295,38	3,88	2	3	49,33
20	271,316	2,73	2	3	69,56
21	319,36	3,82	3	3	72,55
22	323,35	2,70	3	5	82,81
23	322,360	4,01	3	4	69,91
24	338,36	3,73	4	5	90,15
25	321,38	3,84	4	4	72,72

Nota: Elaboración propia (2021).

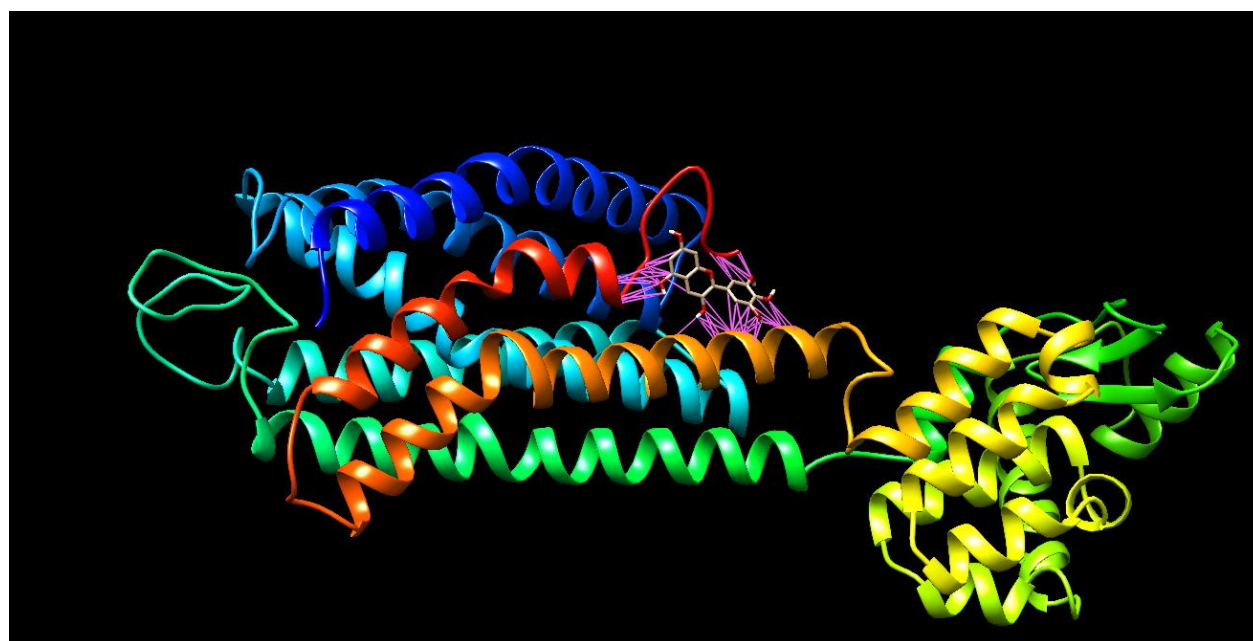
Tabla 27. Datos afinidad

Molécula	Afinidad de unión (kcal/mol)
Delfinidina	-7,0
Análogo 1	-7,6
Análogo 2	-8,9
Análogo 3	-8,9
Análogo 4	-9,2
Análogo 5	-7,8
Análogo 6	-5,9
Análogo 7	-6,5
Análogo 8	-10,1
Análogo 9	-7,4
Análogo 10	-7,1
Análogo 11	-8,5
Análogo 12	-10,2
Análogo 13	-10,6
Análogo 14	-7,9
Análogo 15	-8,0

Análogo 16	-10,1
Análogo 17	-9,7
Análogo 18	-9,2
Análogo 19	-8,8
Análogo 20	-9,1
Análogo 21	-9,7
Análogo 22	-7,2
Análogo 23	-7,5
Análogo 24	-8,2
Análogo 25	-8,0

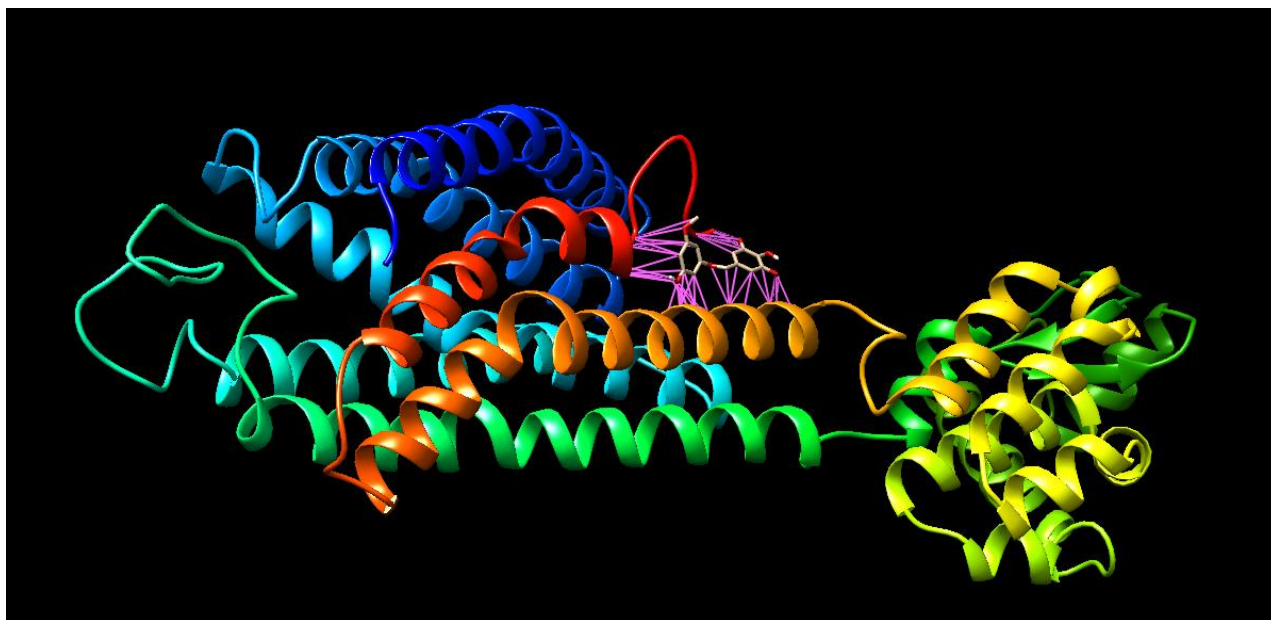
Nota: Elaboración propia (2021).

Figura 43. Imagen Visualización pseudoenlaces delfinidina y GPR40



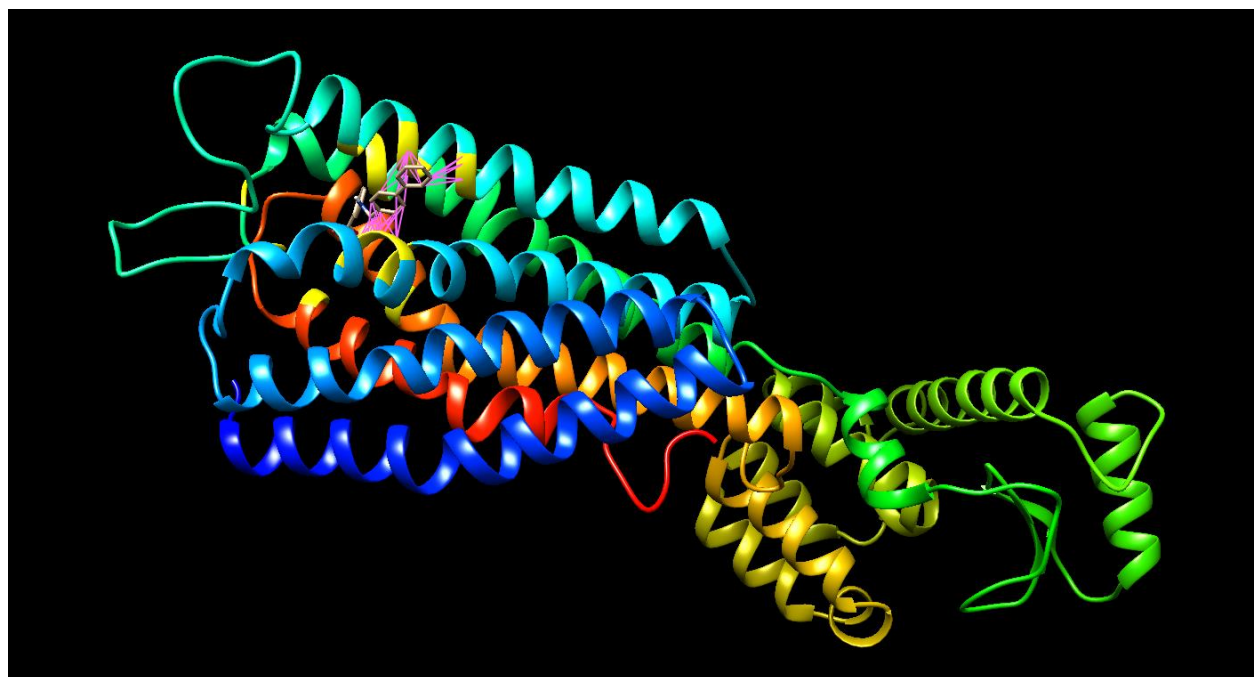
Nota: Elaboración propia (2021).

Figura 44. Visualización de análogo 6 y su unión con GPR40



Nota: Elaboración propia (2021).

Figura 45. Imagen visualización del análogo 13 en unión al GPR40



Nota: Elaboración propia (2021).