

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE FARMACIA



Título

“Diseño de análogos de curcumina con capacidad antiinflamatoria mediante métodos computacionales para la determinación de parámetros por considerar en la posible síntesis de un principio activo como tratamiento coadyuvante de la psoriasis, en Costa Rica, durante el periodo de enero a junio de 2022”

Nombre de la sustentante

Crista Naomi Quesada Piedra

Tutor(a)

Dennis Jiménez Vargas

Costa Rica, 2022

I. Resumen

Justificación: La OMS afirma que un 2% de la población global se ve afectada por psoriasis. Los países desarrollados presentan una de las tasas de prevalencia más altas, de aproximadamente 4,6% por término medio.

Esta enfermedad afecta a las personas no solo de forma física, sino también mentalmente, debido a la limitación en actividades cotidianas que la apariencia y síntomas generan en quienes sufren esta patología; además, la incomodidad y la baja autoestima conducen a empeorar sus relaciones sociales. La Organización Panamericana de la Salud (OPS)⁶ afirma que en algunos estudios se demuestran tasas más altas de depresión y ansiedad en quienes que presentan esta patología, en comparación con la población en general.

Según la Federación Europea de Asociaciones de Pacientes con Psoriasis, existe un elevado grado de disgusto por parte de los afectados con psoriasis, asociado a la eficacia de los tratamientos; esto podría generar un abandono del tratamiento en dichos pacientes.

La cúrcuma se considera de gran relevancia para el tratamiento de la psoriasis, debido a los múltiples efectos terapéuticos que presentan sus componentes activos como la curcumina; por ejemplo, posee actividad antiinflamatoria, por lo cual resulta beneficiosa la investigación de sus propiedades terapéuticas y sus limitaciones para posteriormente diseñar análogos por medio de métodos computacionales, mejorando dichas limitaciones.

La investigación planteada, por tanto, contribuirá a ofrecer un estudio acerca del desarrollo de análogos de curcumina con capacidad antiinflamatoria, para un posible tratamiento alternativo para quienes padecen de psoriasis y así contrarrestar los efectos adversos que producen los corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida de estas personas.

Objetivo: Desarrollar análogos de curcumina con capacidad antiinflamatoria mediante métodos computacionales para la determinación de parámetros por considerar en la posible síntesis de un principio activo como tratamiento coadyuvante de la psoriasis, en Costa Rica, durante el periodo de enero a junio de 2022.

Metodología: Se realizó una investigación mixta exploratoria basada en el desarrollo de una biblioteca de análogos de curcumina con capacidad antiinflamatoria, para la elaboración de un posible fármaco en el tratamiento de la psoriasis, el anclaje molecular de los análogos con

mejores propiedades fisicoquímicas y el análisis de la factibilidad de los parámetros síntesis de la molécula Líder. Esto se realizó con diversas herramientas computacionales como Chimera, Marvin Sketch, PyRx, IBM RXN; además, se obtuvo información de varios motores de búsqueda como SwissADME, GeneCard, PubChem, Protein Data Bank, así como también de Pubmed, clinicalKey, ElSevier.

Resultados: La psoriasis es una enfermedad inflamatoria de origen genético e inmunológico, donde participan distintos factores como el $\text{NF}\kappa\beta$ y el $\text{TNF } \alpha$ y que se desencadena por diversos factores como los ambientales, los psicosomáticos, entre otros. Se realizó una biblioteca de 50 análogos en donde 11 de ellos tuvieron mejores parámetros fisicoquímicos y farmacocinéticos en comparación con la curcumina. Además, se realizó en anclaje molecular para señalar la interacción con las dianas moleculares seleccionadas, en donde el Hit número 2 obtuvo una mayor afinidad de unión con respecto a la curcumina; esto supone que podría presentar una mayor actividad farmacológica en el tratamiento de la psoriasis. Por último, se analizaron los parámetros obtenidos por simulación computacional de una ruta retrosintética realizada en IBM RXN, en donde se mostró que dicha ruta no fue la más adecuada, por lo que es necesario ampliar la investigación con otro tipo de herramienta computacional o bien, con la opinión de expertos.

Conclusión: La psoriasis es una afección de carácter inflamatorio que se origina por distintos factores; se manifiesta generalmente como placas eritematoescamosas definidas, localizadas principalmente en codos, rodillas, región sacra y cuero cabelludo. Existen diversos tipos de psoriasis; la psoriasis en placa es la más común. La psoriasis está mediada por distintos factores, entre ellos el $\text{TNF}\alpha$ y el $\text{NF}\kappa\beta$.

Por medio del desarrollo *in silico* de la biblioteca de análogos, se lograron obtener 50 análogos de a molécula original de curcumina, de los cuales 11 análogos, (2,3,10,26,27,28,30, 33,34,41 y 45) fueron escogidos como candidatos Hits, debido la mejora en sus características fisicoquímicas, de estabilidad y seguridad.

De los 11 Hits seleccionados para el anclaje molecular, los Hit número 2 y número 5 obtuvieron una mayor unión de afinidad, con las dianas $\text{Ik}\beta$ y $\text{TNF-}\alpha$, respectivamente, en comparación con la molécula original de curcumina. Además, el Hit número 2, obtuvo, en ambos anclajes moleculares, una mayor afinidad de unión que la molécula original de

curcumina; ello sugiere que este Hit podría presentar una mayor actividad farmacológica que la curcumina en el tratamiento de la psoriasis.

A través de la herramienta IBM RXN se obtuvieron varios parámetros, los cuales demuestran que la ruta sintética desarrollada por dicha herramienta computacional no es la más adecuada para desarrollar la síntesis del Hit 2.

Abstract

Justification: The WHO states that 2% of the global population is affected by psoriasis, where developed countries having one of the highest prevalence rates of approximately 4.6% on average.

This disease impacts people who are affected, not only physically, but also mentally, due to the limitation in daily activities that the appearance and symptoms of the disease generate in people who have the condition, the discomfort, and low self-esteem, leading to a worsening of their social relationships. The Pan American Health Organization (PAHO)⁶ reports that there are studies showing that people with this pathology have higher rates of depression and anxiety compared to the general population.

According to the European Federation of Psoriasis Patients' Associations, there is a high degree of dissatisfaction on the part of patients affected by psoriasis associated with the efficacy of treatments. This could lead to abandonment of treatment in these patients.

Turmeric is considered a great candidate for the treatment of psoriasis, due to its multiple therapeutic effects presented by its active components, such as curcumin, such as its anti-inflammatory activity, so it is beneficial to investigate the therapeutic properties of curcumin and the design of its analogues by means of computational methods.

Therefore, the proposed research will contribute in offering an investigation about the therapeutic efficacy of curcumin analogues for a possible alternative treatment for people suffering from psoriasis and thus counteract the adverse effects produced by topical corticosteroids and improve the quality of life of these people.

Objective: Develop curcumin analogues with anti-inflammatory capacity through computational methods for the determination of parameters to be considered in the possible

synthesis of an active ingredient as an adjuvant treatment for psoriasis, in Costa Rica, during the period from January to June 2022.

Methodology: An exploratory mixed research was carried out based on the development of a library of curcumin analogues with anti-inflammatory capacity for the elaboration of a possible drug for the treatment of psoriasis, the molecular anchoring of the analogues with better physicochemical properties and the analysis of the feasibility of the synthesis parameters of the Leader molecule. This was done with various computational tools such as Chimera, Marvin Sketch, PyRx, IBM RXN, in addition, information was obtained from various search engines such as SwissADME, GeneCard, PubChem, Protein Data Bank, as well as Pubmed, clinicalKey, ElSevier.

Results: The psoriasis is an inflammatory disease of genetic and immunological background, in which different factors such as $\text{NF}\kappa\beta$ and $\text{TNF } \alpha$ are involved and is triggered by various factors such as environmental, psychosomatic, among others. A library of 50 analogues was carried out where 11 of them had better physicochemical and pharmacokinetic parameters compared to curcumin. In addition, molecular docking was performed to indicate the interaction with the selected molecular targets, where Hit number 2 obtained a higher binding affinity compared to curcumin, which implies that it could present a higher pharmacological activity in the treatment of psoriasis. Finally, the parameters obtained by computational simulation of a retrosynthetic route carried out in IBM RXN were analyzed, where it was shown that this route was not the most appropriate, so it is necessary to extend the research with another type of computational tool or with the opinion of experts

Conclusion: The psoriasis is a condition of inflammatory character that is originated by different factors, generally manifesting itself as defined erythematous plaques that are located mainly on elbows, knees, sacral region and scalp. There are several types of psoriasis, with plaque psoriasis being the most common. Psoriasis is mediated by different mediators, including $\text{TNF}\alpha$ and $\text{NF}\kappa\beta$.

Through *in silico* development of the analog library, 50 analogues of the original curcumin molecule were obtained, of which 11 analogues (2,3,10,26,27,28,30,33,34,41 and 45) were chosen as candidate Hits due to their improved physicochemical, stability and safety characteristics.

Of the 11 Hits selected for molecular anchoring, Hit number 2 and number 5 obtained higher affinity binding, with Ikb α and TNF- α targets, respectively, compared to the original curcumin molecule. In addition, Hit number 2, obtained, in both molecular anchors, a higher binding affinity than the original curcumin molecule, this suggests that this Hit could present a higher pharmacological activity than curcumin in the treatment of psoriasis.

Through the IBM RXN tool, several parameters were obtained, which demonstrate that the synthetic route developed by this computational tool is not the most adequate to develop the synthesis of Hit 2.

II. Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecer a Dios, por darme la oportunidad de cumplir con una de mis metas; por darme la sabiduría, paciencia y motivación para realizar este trabajo de investigación.

A mi familia, por siempre creer en mí; en especial a mis papás, que siempre me apoyaron y alentaron en todo lo que necesité. Gracias por siempre darme los mejores consejos y consolarme en los momentos en los que sentí que no podía más.

A los profesores, por haber compartido sus conocimientos a lo largo de mi preparación profesional, pues me forjaron durante este proceso; en especial a los más estrictos, por los que en su momento protesté, pero hoy agradezco porque son una de las razones por lo cual siempre intento dar lo mejor de mí.

A mis compañeras, por ser personas tan lindas; juntas estudiamos, festejamos, lloramos, pero al final superamos todos los retos de la Universidad. Siempre nos apoyamos, nos ayudamos y nos motivamos mutuamente; por eso estoy agradecida.

En general, gracias de todo corazón a todas las personas que de una u otra forma estuvieron en este proceso y ayudaron a que pudiera concretar esta meta.

III. Dedicatoria

Este trabajo de investigación se lo dedico a Dios, primeramente; a mis papás, pues sin ellos nunca hubiera podido logrado; a mis hermanas, porque siempre me ayudaron con todo lo que necesité. ¡Los amo!

IV. Tabla de contenidos

| | |
|--|-----------|
| I. Resumen..... | II |
| II. Agradecimientos..... | VII |
| III. Dedicatoria..... | VIII |
| IV. Tabla de contenidos..... | IX |
| V. Lista de tablas..... | XIII |
| VI. Lista de figuras..... | XIV |
| CAPÍTULO 1- INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| 1.1 Introducción..... | 2 |
| 1.2 Planteamiento del problema..... | 3 |
| 1.3 Objetivos..... | 4 |
| 1.3.1 Objetivo general..... | 4 |
| 1.3.2 Objetivos específicos..... | 4 |
| 1.4 Justificación..... | 4 |
| 1.5 Antecedentes..... | 6 |
| 1.5.1 Antecedentes Históricos..... | 6 |
| 1.5.2 Antecedentes Internacionales..... | 8 |
| 1.5.3 Antecedentes Nacionales..... | 11 |
| 1.6 Proyecciones..... | 11 |
| CAPÍTULO II-MARCO TEÓRICO..... | 13 |
| 2.1 Generalidades de la piel..... | 14 |
| 2.2 Enfermedades dermatológicas..... | 19 |
| 2.2.1 Epidemiología de las enfermedades de la piel..... | 20 |
| 2.3 Generalidades de la psoriasis..... | 20 |

| | | |
|-------|--|----|
| 2.3.1 | Mecanismos inmunológicos relacionados con psoriasis | 21 |
| 2.3.2 | Genética de la psoriasis | 28 |
| 2.3.3 | Factores desencadenantes de la psoriasis | 29 |
| 2.3.4 | Manifestaciones clínicas de la psoriasis | 32 |
| 2.3.5 | Tipos de psoriasis | 34 |
| 2.3.6 | Comorbilidades relacionadas con la psoriasis | 36 |
| 2.3.7 | Diagnóstico diferencial de la psoriasis | 38 |
| 2.3.8 | Tratamiento farmacológico para la psoriasis | 39 |
| 2.4 | Medicina alternativa | 42 |
| 2.4.1 | Productos naturales | 42 |
| 2.4.2 | Fitomedicamento | 42 |
| 2.5 | Farmacia industrial | 42 |
| 2.5.1 | Farmacéutico industrial | 43 |
| 2.5.2 | Fármaco | 43 |
| 2.5.3 | Generalidades del desarrollo y descubrimiento de fármacos | 44 |
| 2.6 | Generalidad de la Cúrcuma | 45 |
| 2.6.1 | Usos medicinales de la cúrcuma | 45 |
| 2.6.2 | Composición química de la cúrcuma | 46 |
| 2.6.3 | Curcumina | 46 |
| 2.6.4 | Mecanismo antiinflamatorio de la curcumina frente a la psoriasis | 48 |
| 2.6.5 | Cinética y metabolismo de la curcumina | 49 |
| 2.7 | Química medicinal | 50 |
| 2.7.1 | Química computacional | 50 |
| 2.7.2 | Diseño de fármacos asistido por computadoras | 51 |
| 2.7.3 | Cribado virtual | 51 |

| | | |
|---|---|----|
| 2.7.4 | Ligando molecular | 52 |
| 2.7.5 | Hits | 52 |
| 2.7.6 | Drogabilidad o “Druglikeness” | 53 |
| 2.7.7 | PAINS | 55 |
| 2.7.8 | Brenk..... | 55 |
| 2.7.9 | Relaciones cuantitativas de estructura-actividad (QSAR)..... | 55 |
| 2.8 | Síntesis orgánica | 56 |
| 2.8.1 | Grupos funcionales | 56 |
| 2.8.2 | Reacciones químicas | 58 |
| 2.8.3 | Retrosíntesis | 59 |
| CAPÍTULO III-MARCO METODOLÓGICO | | 61 |
| 3.1 | Enfoque | 62 |
| 3.2 | Diseño | 62 |
| 3.3 | Fuentes de Información | 62 |
| 3.4 | Criterios de inclusión y exclusión | 63 |
| 3.5 | Variables de la investigación | 64 |
| 3.6 | Procedimiento de recolección y Análisis de Datos | 66 |
| 3.7 | Instrumentos | 66 |
| 3.8 | Diseño de experimento | 68 |
| 3.8.1 | Metodología para la biblioteca de análogos | 68 |
| 3.8.2 | Metodología para el anclaje molecular | 68 |
| 3.8.3 | Metodología en análisis de parámetros para la síntesis | 68 |
| CAPÍTULO IV-ANÁLISIS DE RESULTADOS..... | | 70 |
| 4.1 | Diseño de análogos | 71 |
| 4.2 | Anclaje molecular | 96 |

| | | |
|--|--|-----|
| 4.3 | Análisis de parámetros de síntesis del Hit número 2 por medio de IBM RXN | 100 |
| CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES | | 104 |
| 5.1 | Conclusiones..... | 105 |
| 5.2 | Recomendaciones | 106 |
| Capítulo VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | | 107 |
| CAPÍTULO VII-ANEXOS..... | | 120 |

V. Lista de tablas

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Estratos de la epidermis | 15 |
| Tabla 2. Funciones principales de la piel..... | 18 |
| Tabla 3. Descripción de patrones y prototipos de dermatitis | 19 |
| Tabla 4. Tipos de células inmunológicas y su función principal | 23 |
| Tabla 5. Manifestaciones clínicas según la variante de psoriasis | 33 |
| Tabla 6. Resumen de comorbilidades asociadas a la psoriasis | 38 |
| Tabla 7. Diagnóstico diferencial según el tipo de variante de psoriasis..... | 39 |
| Tabla 8. Actividad biológica de la curcumina y algunos de los mecanismos de acción | 47 |
| | |
| Tabla 9. Criterios típicos para la validación de un Hit | 53 |
| Tabla 10. Criterios para el filtro los filtros Lipinski, Veber, Ghose y Muegge..... | 54 |
| Tabla 11. Diferencias entre análisis retrosintético y síntesis | 60 |
| Tabla 12. Cantidad de artículos según el nivel de evidencia..... | 63 |
| Tabla 13. Criterios de inclusión y exclusión..... | 63 |
| Tabla 14. Cuadro de operacionalización de variables..... | 64 |
| Tabla 15. Herramientas utilizadas para el desarrollo de análogos de curcumina..... | 66 |
| Tabla 16. Propiedades fisicoquímicas de la molécula de curcumina | 71 |
| Tabla 17. Parámetros de drogabilidad de la curcumina..... | 71 |
| Tabla 18. Propiedades fisicoquímicas de análogos realizados | 85 |
| Tabla 19. Resultados de paso de barrera hematoencefálica, seguridad, estabilidad y absorción gastrointestinal de la molécula original de curcumina y sus análogos..... | 87 |
| Tabla 20. Filtros Lipinski, Ghose, Veber, Muegge de análogos de curcumina | 91 |
| Tabla 21. Afinidad de la curcumina y Hits seleccionados con la diana molecular (IkB α)..... | 98 |
| Tabla 22. Afinidad de la curcumina y Hits seleccionados con la diana molecular (TNF- α)..... | 98 |
| Tabla 23. Resumen de las características del Hit 2 y la molécula original de curcumina..... | 99 |
| Tabla 24. Clasificación de artículos según nivel de evidencia..... | 1 |

VI. Lista de figuras

| | |
|--|-----|
| Figura 1. Estructura tridimensional de la piel | 14 |
| Figura 2. Zonas del cuerpo con mayor afectación en la psoriasis | 32 |
| Figura 3. Tipos clínicos de psoriasis | 36 |
| Figura 4. Atrofia producida por el uso excesivo de corticoides tópicos | 41 |
| Figura 5. Proceso del desarrollo de fármacos | 45 |
| Figura 6. Principales metabolitos de la cúrcuma (curcuminoides) | 46 |
| Figura 7. Líneas de investigación del diseño de fármacos asistido por computador | 51 |
| | |
| Figura 8. Principales grupos funcionales | |
| Figura 9. Líneas de investigación del diseño de fármacos asistido por computador | 51 |
| Figura 10. Principales grupos funcionales | 57 |
| Figura 11. Resumen del proceso retrosintético | |
| Figura 12. Principales grupos funcionales | 57 |
| funcionales | |
| Figura 13. Resumen del proceso retrosintético | 59 |
| Figura 14. Resumen del proceso retrosintético | 59 |
| Figura 15. Molécula original de curcumina | 72 |
| Figura 16. Estructura química de los análogos de curcumina | 74 |
| Figura 17. Hits seleccionados y su estructura química | 93 |
| Figura 18. Resultados de la retrosíntesis del Hit número por medio de IBM RXN | 101 |
| | |
| Figura 19. Sintón obtenido de IBM RXN que no se encuentra en bases de datos | 102 |
| | |
| Figura 20. Propuesta de síntesis del Hit 2 usando como precursor la curcumina. | 102 |
| | |
| Figura 21. Propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas de la curcumina obtenidas de SwissADME | 1 |
| Figura 22. Hits preparados para anclaje molecular (Docking) en Chimera | 1 |
| Figura 23. TNF- α (diana molecular) preparada para anclaje molecular (docking) en Chimera | 5 |

| | |
|--|----------|
| Figura 24. Ikba (diana molecular) preparada para anclaje molecular (docking) en Chimera | 6 |
| Figura 25. Cambio de curcumina de mol2 a PBD de en Open Babel para realizar docking..... | 7 |
| Figura 26. Anclaje molecular de curcumina y Ikba en PyRx..... | 8 |
| Figura 27. Retrosíntesis obtenida por IBM RXN | 8 |

CAPÍTULO 1- INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

A lo largo de los años la medicina a base de plantas ha sido de gran utilidad para el tratamiento de distintas patologías, entre ellas, las afecciones en la piel. Sin embargo, esta práctica usualmente presenta diversas limitaciones como tratamiento alternativo, debido a que, si bien las plantas pueden aportar potenciales efectos terapéuticos —como en el caso de la cúrcuma, que en diversos estudios *in vivo* e *in vitro* se menciona su gran utilidad que en patologías de la piel como es el caso de la psoriasis— también pueden tener características no adecuadas para un tratamiento eficaz¹.

No obstante, actualmente estas limitaciones pueden mejorarse gracias al avance de la tecnología en torno al desarrollo y descubrimiento de fármacos, por medio de distintas herramientas computacionales que permiten la identificación de nuevas moléculas, o bien, la modificación de estas, con mejoramiento, por ejemplo, de su biodisponibilidad o su perfil de seguridad, para así poder obtener una molécula más eficaz y segura para el tratamiento de diversas patologías. Debido a que el desarrollo de fármacos *in silico* permite agilizar dicho proceso al disminuir el periodo de tiempo en el cual se producen nuevos fármacos, su uso se ha ido incrementando progresivamente en el transcurso de los años². La curcumina, como se mencionó anteriormente, es una molécula pleiotrópica; sin embargo, presenta algunas limitaciones que, con el uso de estas herramientas computacionales, se podrían mejorar en cuanto a sus características fisicoquímicas, por lo que no queda exenta de dicho proceso.

Esta investigación, por lo tanto, tiene como objetivo proporcionar una descripción de la fisiopatología de la psoriasis, además de conocer los efectos de la cúrcuma para el tratamiento de dicha enfermedad, junto con sus características fisicoquímicas; esto con el fin de desarrollar, mediante el uso de herramientas computacionales, análogos de curcumina que presenten un mejoramiento en las características fisicoquímicas y farmacocinéticas que muestra la molécula de curcumina como tal. El objetivo es desarrollar un fármaco como tratamiento coadyuvante en la psoriasis y así poder contrarrestar los efectos secundarios que se originan con la terapia actual de dicha patología.

1.2 Planteamiento del problema

Las enfermedades en la piel, como la psoriasis, son patologías que se ven alrededor del mundo y afectan la vida cotidiana de las personas que las padecen. En la actualidad existen diversos tratamientos, sin embargo, el manejo farmacológico suele ser complicado debido a que no existe una alternativa clara para tratar la enfermedad. Dentro de las terapias más comunes se encuentran tratamientos tópicos emolientes, queratolíticos, corticoides locales, reductores, derivados de la vitamina D, asociaciones de vitamina D y corticoides y retinoides tópicos³.

En Costa Rica, según lo consultado en el formulario terapéutico institucional para el primer nivel de atención en salud de la Caja Costarricense del Seguro Social⁴, el tratamiento que más se administra a los pacientes con psoriasis son la betametasona crema y la prednisolona, ambos pertenecientes a la familia de medicamentos corticoides. Los corticoides pueden producir distintos efectos secundarios al utilizarse a largo plazo. Por ello, surge la necesidad de encontrar un tratamiento alternativo para tratar la psoriasis, sin disminuir los efectos secundarios de su terapia actual.

La cúrcuma es una planta con grandes propiedades antiinflamatorias, por lo que en distintos estudios se analiza su potencial utilización en problemas inflamatorios. Con respecto a la psoriasis, se ha relacionado su uso en esta patología al modular la señal de las citoquinas, que son un tipo de moléculas proinflamatorias¹.

Conforme lo anterior, se genera la siguiente interrogante de la investigación: ¿Es posible diseñar análogos de curcumina con capacidad antiinflamatoria mediante métodos computacionales para la posible elaboración de un fármaco como tratamiento coadyuvante de las psoriasis en Costa Rica durante el periodo de enero a junio de 2022?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Desarrollar análogos de curcumina con capacidad antiinflamatoria mediante métodos computacionales para la determinación de parámetros por considerar en la posible síntesis de un principio activo como tratamiento coadyuvante de la psoriasis, en Costa Rica, durante el periodo de enero a junio de 2022.

1.3.2 Objetivos específicos

1. Señalar las generalidades fisiopatológicas de la psoriasis en adultos y sus principales tratamientos farmacológicos.
2. Identificar propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas de una biblioteca de análogos de curcumina, de acuerdo con un razonamiento sobre buenas características de un posible principio activo, con apoyo de herramientas computacionales como SwissADME y Marvin Sketch.
3. Señalar la interacción de los análogos de curcumina con dianas moleculares involucradas en la psoriasis mediante métodos de anclaje molecular con el apoyo de herramientas computacionales como PyRx.
4. Analizar la factibilidad de los parámetros obtenidos en la simulación computacional para su implementación en el diseño de posibles rutas metodológicas de síntesis de prototipos derivados de curcumina con potencial terapéutico en psoriasis.

1.4 Justificación

La psoriasis es una enfermedad que prevalece a nivel mundial e impacta tanto a hombres como a mujeres, sin distinción de edad. La OMS afirma que un 2% de la población global se ve afectada con dicha enfermedad. Los países desarrollados presentan una de las tasas de prevalencia más altas, de aproximadamente 4,6% por término medio. La psoriasis presenta varios tipos clínicos y formas, dentro de los cuales su forma leve representa al menos dos tercios de los pacientes con psoriasis⁵.

Esta enfermedad afecta no solo de forma física sino también mentalmente, por causa de la limitación en actividades cotidianas que la apariencia y síntomas generan en quienes

sufren esta patología; la incomodidad y la baja autoestima empeoran sus relaciones sociales. La Organización Panamericana de la Salud (OPS)⁶ afirma que en algunos estudios se demuestran tasas más altas de depresión y ansiedad en quienes que presentan esta patología, en comparación con la población en general. Además, presentan un alto riesgo de enfermedad cardíaca, accidente cerebrovascular, hipertensión y diabetes.

Según la Federación Europea de Asociaciones de Pacientes con Psoriasis, existe un elevado grado de disgusto por parte de los pacientes afectados con psoriasis asociado a la eficacia de los tratamientos. Debido a esta problemática podría aumentar el abandono del tratamiento, lo cual es preocupante pues la psoriasis está relacionada con diversas comorbilidades como la artritis psoriásica y enfermedades cardiovasculares⁷. A raíz de lo anteriormente mencionado, es fundamental la generación de un potencial fármaco que sea eficaz y seguro para el tratamiento de esta patología, pues la terapia actual es compleja y los pacientes usualmente no muestran adherencia terapéutica a dichos tratamientos.

El descubrimiento y desarrollo de medicamentos se ha hecho durante muchos años usando únicamente métodos experimentales, sin embargo, este proceso puede acelerarse gracias al uso de métodos de cómputo (también llamados *in silico*) que permiten codificar con precisión modelos teóricos y son capaces de procesar grandes cantidades de información⁸. La cúrcuma, se considera un gran candidato para el tratamiento de la psoriasis, debido a sus múltiples efectos terapéuticos que sus componentes activos, como la curcumina, presentan; por ejemplo, su actividad antiinflamatoria. Por lo que resulta beneficiosa la investigación de las propiedades terapéuticas de la curcumina y la creación de sus análogos por medio de métodos computacionales.

La investigación planteada, por tanto, contribuirá en indagar la eficacia terapéutica de los análogos de curcumina para un posible tratamiento alternativo de quienes padecen psoriasis, para contrarrestar los efectos adversos de los corticoides tópicos y mejorar la calidad de vida de estas personas.

1.5 Antecedentes

1.5.1 Antecedentes Históricos

A lo largo de los años se han realizado diversas investigaciones acerca de la relación terapéutica de plantas medicinales, como lo es *Curcuma longa* (Zingiberaceae), en enfermedades de la piel. En el presente trabajo, relativo a la psoriasis, se analizan sus propiedades terapéuticas, sus ventajas, su mecanismo de acción terapéutica; además de la fisiopatogenia de la psoriasis y las características clínicas de esta enfermedad. A continuación, se mencionarán algunos de estos estudios.

García *et al.*⁹, en su estudio descriptivo evaluaron los efectos de la aplicación tópica de *Curcuma longa*, en patologías cutáneas crónicas e inflamatorias, como lo es la psoriasis, utilizando una crema hidrófila formulada por ellos mismos, la cual llamaron Cumin-2, aplicándola en la piel de las personas afectadas con psoriasis. En la muestra se estudiaron 22 personas con diversos tipos de psoriasis, seleccionadas aleatoriamente, sin distinción de edad o sexo. La población estudiada se mantuvo durante 15 días sin ningún otro tipo de tratamiento aparte de la crema que se formuló para el estudio. A los pacientes se les informó que debían aplicarse Cumin-2 tres veces al día, la cual es una formulación que consiste en un 2% de extractos acuosos de *Curcuma longa* y una cápsula de 250mg de Cumin-250. El estudio mostró que la crema aplicada tuvo acción terapéutica en los pacientes estudiados. Además, dicho efecto terapéutico mejoró al adicionar rayos UVA, lo que no sucede con otros tratamientos sumamente utilizados para la psoriasis, como lo son los corticoides.

Langley *et al.*¹⁰, en su estudio *Psoriasis, epidemiología, características clínicas y calidad de vida*, realizaron una revisión bibliográfica en donde se abarcaron temas relacionados con esta patología. En sus resultados mencionan que la psoriasis es una enfermedad que acontece en todo el mundo, cuya prevalencia es sin distinción de sexo o edad; sin embargo, la edad media es entre los 15 y 20 años como primer pico y de los 55 a 60 años como el segundo pico de aparición. Además, señalan que la base genética de la enfermedad es sumamente compleja debido a que presenta múltiples genes asociados. Indican que la psoriasis es una enfermedad postuloescamosa por lo que presenta en sus características clínicas prurito, además de escamas blancas o plateadas que se desarrollan generalmente en codos, cuero cabelludo, rodillas, zona lumbosacra y en pliegues

corporales; no obstante, si bien estas características son las más generales, la psoriasis presenta diversos tipos clínicos, por lo que se también se pueden presentar pápulas en forma de lágrima, la cual es característica de psoriasis en gota, o bien, en eritemas generalizados, correspondientes a la psoriasis eritrodérmica. También se comentan varios tipos clínicos de la psoriasis como la psoriasis de placas, las cuales se pueden presentar de tres formas: gyrata, anular y folicular; en gota o guttata cuyas lesiones presentan un diámetro de 2 a 10 mm; psoriasis flexural o inversa, que como la palabra lo indica, afecta las flexuras, por ejemplo, los pliegues de las mamas y las axilas; psoriasis pustulosa generalizada, tipo de psoriasis rara e inestable cuyo factor desencadenante incluye los corticoides fuertes sistémicos y las infecciones; psoriasis pustulosa palmoplantar, presenta pústulas estériles de color amarillo sobre un fondo de eritema y descamación en palmas y/o planta, y enfermedad psoriásica en uñas. Con respecto a la calidad de vida, el artículo menciona que, si bien la psoriasis no es un riesgo de mortalidad, sí afecta la vida cotidiana de los pacientes afectados, al desarrollar depresión e ideas suicidas en el 5% de la población con psoriasis.

Aggarwal *et al.* ¹¹, en su estudio acerca de posibles efectos terapéuticos de la curcumina como agente antiinflamatorio contra enfermedades neurodegenerativas, cardiovasculares, pulmonares, metabólicas, autoinmunes y neoplásicas, realizaron una revisión bibliográfica en donde se mencionan evidencia acerca del potencial que presenta la cúrcuma en distintas enfermedades. En los resultados se menciona que la curcumina tiene potencial en enfermedades crónicas inflamatorias como el Alzheimer, enfermedad de Parkinson, diabetes y la psoriasis. Con respecto a la psoriasis, mencionan diversos estudios en donde demuestran que la cúrcuma puede ser un tratamiento para esta, debido a que se ha demostrado que la aplicación tópica de un gel de curcumina al 1% en zonas psoriásicas redujo la densidad de las células T CD8. Los resultados de este estudio y los de otros, sugieren que la curcumina podría ser un paradigma eficaz en el tratamiento de la psoriasis, ya que también podría reducir la actividad de la PhK. La disminución de la actividad de las PhK en pacientes con psoriasis tratados con curcumina y calcipotriol se asoció con la correspondiente disminución de la expresión del receptor de transferrina de los queratinocitos, la gravedad de la paraqueratosis y la densidad de las células CD8 epidérmicas.

Asimismo, se ha demostrado que la curcumina es fotosensibilizador, lo que puede resultar efectivo para el tratamiento de la psoriasis; también se demostró que la curcumina tiene actividad antiproliferadora de queratinocitos, al igual que distintos fármacos antipsoriásicos.

1.5.2 Antecedentes Internacionales

Jun *et al.*¹², en su estudio experimental valoraron si la curcumina inhibe la inflamación similar a la psoriasis inducida por imiquimod (IMQ) al inhibir la producción de IL-1beta e IL-6 en ratones. Este estudio se ejecutó empleando un gel de curcumina al 1% formulado por ellos mismos, el cual se aplicó en ratones de 6 a 8 semanas de edad. A una parte de estos ratones se les aplicó durante diez días consecutivos en la oreja derecha, una crema de imiquimod al 5, que es un potente activador de la respuesta inmunológica que en ratones mimetiza la psoriasis de una manera muy similar a la psoriasis. A los ratones con inflamación inducida se les aplicó 2 veces al día gel de curcumina o bien, crema de propionato de clobetasol, el cual pertenece a la familia de los corticoesteroides. Además, se midió el grosor de las orejas derechas cada dos días hasta los diez días, para visualizar el grado de inflamación que presentaron los ratones. También tomaron biopsias de las orejas de los ratones para realizar PCR cuantitativa en tiempo real, en donde se acumula y detecta ADN y ARN. En los resultados obtenidos se mostró que el grosor aumentó a partir de los días 2 y 4 para después ir en aumento hasta el día 8 que empezó a disminuir; el grupo tratado con el gel de curcumina tuvo síntomas más leves. Asimismo, los resultados del PCR arrojaron que los niveles de ARNm de células con fusión inmunológica asociadas con la inflamación, como las interleucinas IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-1 β , y TNF-a, disminuyeron significativamente en el grupo tratado con curcumina, en comparación con el grupo tratado solo con IMQ, dicho resultado fue similar al obtenido el propionato de clobetasol.

Por su parte, Gupta *et al.*¹³, en su estudio donde describen las funciones terapéuticas de la curcumina, realizaron una revisión bibliográfica y se menciona que la psoriasis se ha relacionado con una elevación de la actividad fosforilasa quinasa (PhK). En uno de los ensayos mencionados en el artículo se señala que la cúrcuma es un inhibidor no competitivo

del PhK, por lo que puede utilizarse como tratamiento en la psoriasis. También se menciona un estudio en el cual se formaron 4 grupos con el fin de investigar la actividad antipsoriásica de la cúrcuma, los cuales eran: psoriasis activa no tratada; psoriasis tratada con calcipotriol, análogo de vitamina 3 e inhibidor indirecto de PhK; psoriasis tratada con gel de curcumina al 1%, y participantes que no presentaban psoriasis. En los resultados obtenidos en este estudio se demuestra que la actividad más alta de PhK fue en psoriasis no tratada, mientras que la más baja fue en psoriasis tratada con calcipotriol, cúrcuma y en participantes sin psoriasis.

Quispe *et al.* ¹⁴, describieron en su estudio las formulaciones terapéuticas nanoderivadas con curcumina en enfermedades relacionadas con la inflamación, donde se incluyeron temas como las propiedades terapéuticas, las ventajas y desventajas relacionadas con el empleo de la curcumina y las nuevas estrategias dirigidas a mejorar su eficacia mediante el empleo de nanoportadores avanzados. En los resultados obtenidos se señala que la cúrcuma no presenta toxicidad en animales al administrarse de forma oral, si bien la cúrcuma presenta una baja biodisponibilidad y solubilidad. Se menciona que esto podría mejorar al incluir la piperina, compuesto activo que se encuentra en la pimienta negra, ya que en diversos estudios se ha demostrado que, al incluir la piperina en la curcumina, esta aumenta su biodisponibilidad hasta 20 veces (2000%). Además, en varios estudios se demuestra que la cúrcuma es un compuesto beneficioso para el tratamiento de enfermedades de carácter inflamatorio, debido a su actividad antioxidante y también su capacidad de contrarrestar el estrés oxidativo, la inflamación y su capacidad inhibidora de la ciclooxigenasa-(COX-) 2, la cual es una enzima que regula la inflamación; además, inhiben la secreción de varias citocinas inflamatorias, como quimiocinas, interleucinas (IL) y otras enzimas inflamatorias, incluida la óxido nítrico sintasa, lo que resulta beneficioso en tratamiento de afecciones de la piel como la psoriasis. Con respecto a los nanotransportadores de cúrcuma para enfermedades de la piel, se menciona que se han incorporado vesículas fosfolipídicas para aplicaciones en la piel, como los hialurosomas; estas vesículas han mejorado la reducción de los procesos inflamatorios y oxidativos asociados con la psoriasis.

Vollono *et al.*¹⁵, en su estudio donde se detalla el potencial de la cúrcuma en afecciones de la piel, realizaron una revisión bibliográfica en el cual se describen estudios *in vivo* e *in vitro*, acerca de la actividad de la cúrcuma en enfermedades de la piel relacionadas con inflamación, neoplasias e infecciones. Los resultados adquiridos demuestran que, si bien la cúrcuma presenta una baja biodisponibilidad, esta se puede mejorar incorporando componentes tales como piperina, ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA) y ciclodextrina (CD). También se menciona la seguridad de la cúrcuma, la cual, en diversos estudios se demostró que es bastante segura incluso en pacientes con riesgo cardiovascular. Con respecto a la psoriasis, señalan que la curcumina se une directamente a los sitios de unión al receptor de TNF- α mediante interacciones covalentes y no covalentes, bloqueando la posterior activación dependiente de TNF de NF- κ B; además, se menciona que la curcumina presenta la capacidad de inhibir impulsor de la TNF- α y asimismo, presenta capacidad de inhibir de forma no competitiva la fosforilasa quinasa (PhK).

Niculet *et al.*¹⁶, en su estudio acerca de la influencia de los fitoquímicos en la psoriasis inducida, realizaron una revisión bibliográfica donde mencionan distintas plantas medicinales que presentan beneficios fitoterapéuticos en la psoriasis, entre ellas, la cúrcuma. Se menciona que en varios estudios utilizaron ratones, los cuales fueron sometidos a una inducción de psoriasis por medio de la utilización de IMQ, para después aplicar unguento tópico de cúrcuma. Para conocer la severidad de la psoriasis inducida, se aplicaron varios métodos como el índice de severidad del área de psoriasis (PASI), el grosor de la piel afectada de los ratones y por estudios inmunohistoquímicos. En los resultados arrojados se mostró que el infiltrado de células T CD8 + disminuyó en el grupo de ratones tratados con cúrcuma. Además, se mostró que el puntaje PASI fue cambiando en torno a los cambios que tuvo la piel de los ratones. Asimismo, en otro ensayo se realizó el mismo estudio con ratones, en el cual resultó en que la cúrcuma disminuyó la actividad citoquinas como IL-17A, IL-17F y otros factores inflamatorios (TNF- α), lo cual se mostró reflejado en un puntaje de PASI más bajo.

Filippone A *et al.*¹⁷, evaluaron en su estudio experimental la eficacia de la curcumina en un modelo de ratas con psoriasis, mediante la administración tópica de curcumina, lo cual mejoró su efecto terapéutico por medio de un nanohidrogel a base de choline-

calix[4]areno. Se utilizaron ratones que se dividieron en tres grupos distintos; a los tres grupos se les administró IMQ por 7 días, además de vaselina sin ningún tratamiento para el grupo 1, un vehículo para el grupo 2 y el hidrogel, el cual consistía en curcumina y colina-calixareno en un vehículo (PBS) para el grupo 3. Los resultados obtenidos demostraron que el hidrogel formulado no presentó ningún tipo de toxicidad, además, se disminuyó el proceso de inflamación característica de la psoriasis y se ratificó la capacidad que presenta el nanohidrogel de solubilizar y preservar de una degradación rápida de la cúrcuma.

1.5.3 Antecedentes Nacionales

Cortes ¹⁸, realizó un trabajo cualitativo descriptivo en donde se hizo un estudio comparativo farmacológico a base de corticoesteroides con respecto a tratamientos alternativos como la cúrcuma y *Aloe vera*. Logró determinar que el potencial terapéutico de la cúrcuma radica mayoritariamente en la curcumina, con moléculas como curcuminoides, desmetoxicurcumina y bisdesmetoxicurcumina, que disponen de propiedades antiinflamatorias y actividad en la IL-22, la cual juega un papel fundamental en la psoriasis.

Hidalgo *et al.* ¹⁹, en su estudio acerca de una revisión general de la psoriasis, ejecutaron una revisión bibliográfica sobre la psoriasis, mediante el uso de 25 artículos científicos con fechas desde el año 2015 hasta el año 2021. En este, se menciona que la psoriasis es una enfermedad cutánea que afecta alrededor del 2% de la población mundial, sin hacer distinción de edad o sexo. También se menciona que su etiología es de carácter inmunitario, cuyos factores desencadenantes son multifactoriales. El diagnóstico es clínico y depende del tipo de psoriasis que se presente. Además, se indica que el manejo de la psoriasis depende de la gravedad de esta; su tratamiento va desde un buen estilo de vida hasta tratamiento farmacológico como corticoides tópicos, análogos de vitamina D, inhibidores de la calcineurina, keratolíticos, entre otros.

1.6 Proyecciones

- Se brindarán conceptos de interés acerca de la fisiopatología de la psoriasis, así como algunos de sus tratamientos farmacológicos.

- Se realizarán análogos de curcumina que presenten mejores cualidades fisicoquímicas y farmacocinéticas en comparación con la molécula original de curcumina.
- Se pretende determinar la afinidad de unión de los análogos de curcumina con las dianas moleculares de la psoriasis, mediante herramientas computacionales de PyRx.
- Con el presente trabajo de investigación se desea determinar los parámetros por considerar para la síntesis de prototipos de derivados de curcumina, por medio de herramientas computacionales.

CAPÍTULO II-MARCO TEÓRICO

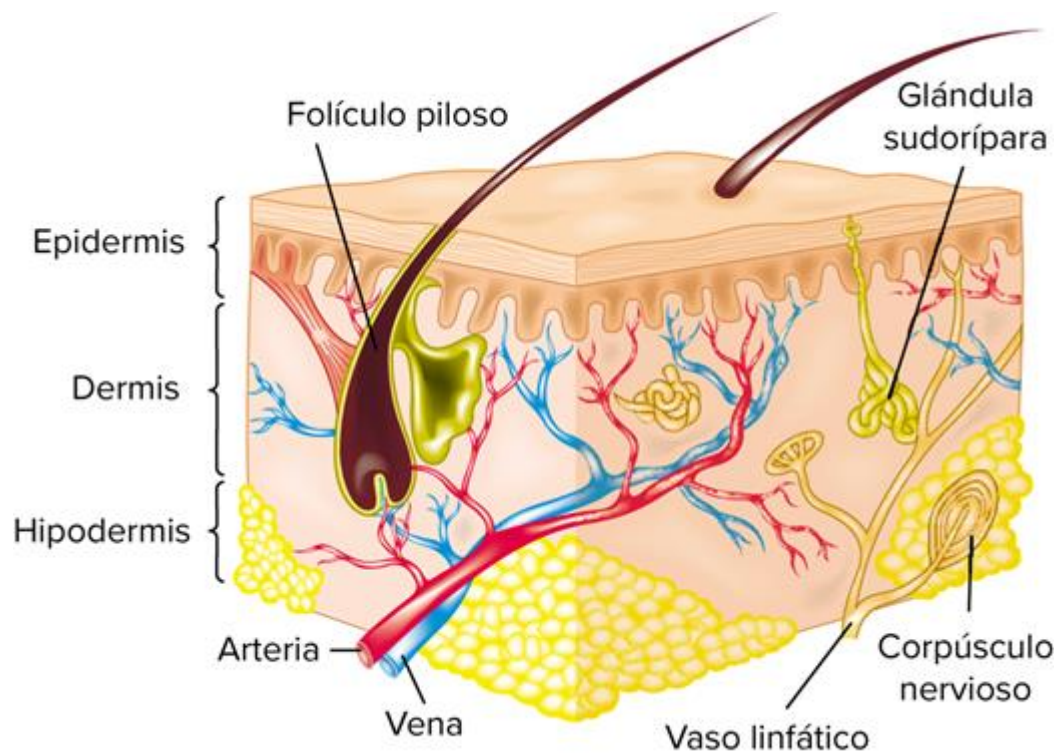
En este apartado se brindarán conceptos teóricos de relevancia con el fin de mejorar y ampliar el entendimiento en torno al tema desarrollado en esta investigación.

2.1 Generalidades de la piel

La piel es el órgano más grande del cuerpo, sirve como una capa protectora de la luz y el calor, además de regular la temperatura y almacenar agua y grasas. El cuidado de la piel es muy importante si se desea disfrutar de una buena calidad de vida, por lo que es necesario prevenir y cuidar de las condiciones que pueden afectarla.²⁰

La piel se compone de tres capas: la capa más externa denominada como epidermis, la dermis y la grasa subcutánea, también conocida como la hipodermis, en donde cada una de estas presenta determinadas funciones y características. En la Figura 1 se observa la estructura de la piel.

Figura 1. Estructura tridimensional de la piel



Fuente: imagen tomada de Dermatología Atlas, diagnóstico tratamiento ²⁴.

2.1.1 *Epidermis*

Según Saul²¹, la piel se compone de varias capas, entre ellas la epidermis, la cual constituye en la más externa de la piel. Se compone por un epitelio poliestratificado, es decir, está conformado por dos o más capas. Esta capa de la piel está conformada principalmente por queratinocitos, los cuales se forman en las capas más profundas de la epidermis llamadas capas basales, por medio de la queratopoyesis, que se define como el proceso de maduración celular que produce la queratinización, muerte y desprendimiento celular. Este proceso puede durar aproximadamente de 15 a 20 días en personas sanas dependiendo de la zona del cuerpo. La epidermis está constituida por 4 estratos los cuales se mencionan en la Tabla 1.

Tabla 1. Estratos de la epidermis

| Tipo de estrato | Características |
|------------------------|---|
| Basal o germinativo | Está constituido por una sola hilera de células cilíndricas, de núcleos basófilos, dispuestas perpendicularmente a la dermis, con frecuentes mitosis y en constante reproducción. |
| Estrato Espinoso | Está formado por varias capas de células poliédricas, dispuestas en mosaico, que tienen como característica especial llevar en su citoplasma unas fibrillas de pared a pared llamadas tonofibrillas, que a nivel de la membrana parecen condensarse y formar un puente de célula a célula, llamado desmosoma. |
| Estrato granuloso | A medida que las células se acercan a su superficie se aplanan y cambian su dirección, de perpendiculares en la capa basal se hacen horizontales en las capas granulosa y córnea, paralelas a la superficie. Aparecen dentro de estas células gránulos |

| | |
|----------------|---|
| | de material basofílico llamado queratohialina, que se piensa es el precursor de la queratina. |
| Estrato córneo | Está constituido por hileras de células muertas, aplanadas, sin núcleo y llenas de tonofibrillas como la queratina, encargadas de mantener forma y resistencia de las células. Se distinguen dos partes, la más profunda o compacta conserva aún los desmosomas, y la más superficial (estrato disjuntum), en donde se rompen los desmosomas y las células se desprenden. |

Fuente: Elaboración propia con base en la referencia²¹.

2.1.2 *Dermis*

La dermis consiste en un gel de tejido conectivo compuesto en gran parte por proteínas y mucopolisacáridos (la llamada sustancia fundamental), encargadas de retener agua en la dermis. Esta matriz constituye la estructura que soporta las complejas redes neurovasculares, que se extienden a través de la piel, y también apoya las estructuras anexales ecquinas (glándulas sudoríparas) y foliculares (cabello)²².

El colágeno es el compuesto primordial de la dermis, el cual consiste en una familia de proteínas fibrosas conocidas, de las cuales existen al menos 15 tipos genéticamente distintos en la piel. La funcionalidad del colágeno organismo radica en actuar como un proteína estructural, por lo que el colágeno, además de encontrarse en la dermis, también está presente en tendones, ligamentos y revestimiento de los huesos como también en la dermis. El colágeno comprende el 70% de peso seco de la piel²³.

Según James²³, el fibroblasto, un tipo de célula común en tejido conectivo, comprende un papel fundamental en la producción de colágeno al sintetizar la molécula precursora de colágeno llamada procolágeno. Esta molécula se compone de una disposición helicoidal de cadenas polipeptídicas específicas que posteriormente son secretadas por la célula y ensambladas en fibrillas de colágeno. En la piel el grupo presente en mayor abundancia es

el colágeno fibrilar, es decir, colágeno en forma de fibras. El colágeno realiza un papel fundamental en la resistencia al estrés en la piel, debido a que si bien, sus fibras elásticas contribuyen poco a la deformación y desgarramiento de la piel, son muy importantes en el mantenimiento de la elasticidad.

En la dermis se encuentra una vasculatura compuesta por dos intercomunicantes; 1) el plexo subpapilar, o red horizontal superior, el cual proporciona un rico suministro de capilares, arteriolas terminales y vénulas a las papilas dérmicas; y 2) el plexo horizontal inferior, que es el más profundo y está compuesto por vasos sanguíneos más grandes que los del plexo superficial. La vasculatura de la dermis está particularmente bien desarrollada en los sitios de las estructuras anexas²³.

En la dermis está también el músculo liso el cual, además, comprende la capa muscular de los vasos sanguíneos dérmicos y subcutáneos. La capa muscular de las venas está formada de pequeños haces de músculo liso que se entrecruzan en ángulo recto. El músculo liso arterial forma un anillo concéntrico a modo de corona. Los agregados especializados de células musculares lisas, también denominados como cuerpos glómicos, que sirven para desviar sangre y regular temperatura, se hallan en medio de las arteriolas y las vénulas y son en especial prominentes en los dedos y en los márgenes laterales de las palmas de las manos y las plantas de los pies. La mayoría del músculo liso se compone del mayor filamento proteico intermedio, el cual se conoce como desmina, sin embargo, el músculo liso vascular expresa vimentina, otro tipo de filamento proteico intermedio. La actina en una proteína filamentosa del músculo liso que se expresa consistentemente en todos los tipos de músculo liso²³.

2.1.3 Hipodermis

El tejido adiposo, también conocido como hipodermis, dispone la parte más profunda de la piel y la separa de la fascia muscular o el periostio subyacente. La hipodermis es responsable de diversas funciones de suma importancia en la actividad del cuerpo humano, tales como la termorregulación, el aislamiento, el almacenamiento de energía y la protección de lesiones mecánicas²⁴.

La hipodermis se encuentra conformada primordialmente de adipocitos, que son células grandes y redondas con un citoplasma lipídico, entre ellas están los triglicéridos y ácidos grasos, que comprime el núcleo contra la membrana celular. Los adipocitos se encuentran en lóbulos primarios y secundarios, cuyas características morfológicas varían con el género sexual y la región del organismo. Estos lóbulos están separados por tabiques de tejido conjuntivo que contienen células como fibroblastos, dendrocitos y células cebadas²⁴.

Como se mencionó en párrafos anteriores, la piel, en general, presenta distintas funciones esenciales para su protección, por lo que la alteración de alguna de estas funciones puede desencadenar diversas patologías dermatológicas. En la Tabla 2 se muestran algunas de las funciones que esta presenta.

Tabla 2. Funciones principales de la piel

| Tipo | Función |
|-------------|---|
| Queratínica | Se origina de los queratinocitos, los cuales forman la capa basal y la capa cornea cuando se desplazan a la superficie alrededor de la tercera o cuarta semana. |
| Melánica | Está formada por los melanocitos, se ubican en la capa basal; cuyos melanosomas son los responsables de producir pigmentos de melanina, la cual da el color a la piel y el pelo, protegiéndolas de radiaciones. |
| Sudoral | Se regula por el Sistema Nervioso Central (SNC). Presenta un papel sumamente importante en la regulación del metabolismo, el equilibrio de líquidos y electrolitos, la temperatura |
| Sebácea | Está regulada por productos gonadales, es la responsable de la formación de ácidos grasos esterificados, ácidos grasos |

| | |
|--|---|
| | saturados e insaturados, fosfolípidos y vitamina E. |
|--|---|

Fuente: Elaboración propia a partir de la referencia²⁰.

La piel se puede asociar con un gran número de afecciones. Si bien, existe un gran número de enfermedades que afectan la piel, también existen manifestaciones cutáneas superficiales que aparecen y son fundamentales para el diagnóstico de otras afecciones que se dan en otras zonas del cuerpo. Debido a que una gran cantidad de trastornos afectan la piel, es importante clasificarlos en grupos, incluidos los procesos inflamatorios, inmunitarios, precancerosos o neoplásico e infecciosos²⁵.

2.2 Enfermedades dermatológicas

Según Pincus *et al.*²², en general, existen dos tipos principales de enfermedades de la piel, la de crecimientos y la de erupciones. Las de crecimiento en la piel componen las afecciones relacionadas con la formación de una malformación, un quiste o una neoplasia maligna o benigna en la piel, este tipo de patologías se presentan, por lo regular, como un bulto o prominencia en la piel. Por otro lado, una erupción es, principalmente, una enfermedad cutánea no neoplásica; es decir, es una condición inflamatoria de la piel o una dermatitis. La dermatitis presenta un patrón que depende del reconocimiento preciso de la distribución de la inflamación en la piel y del reconocimiento de las estructuras específicas afectadas por la reacción inflamatoria. Hay nueve patrones distintos de dermatitis, los cuales se detallan en la Tabla 3.

Tabla 3. Descripción de patrones y prototipos de dermatitis

| Patrón | Descripción | Prototipos |
|--------------------------|--|--------------------|
| Dermatitis psoriasiforme | Infiltrado inflamatorio asociado con engrosamiento epidérmico, como resultado del alargamiento de las crestas de rete. | Psoriasis |
| Dermatitis de interfaz | Reacción inflamatoria citotóxica con cambios prominentes en la epidermis inferior, caracterizada por la vacuolización de queratinocitos. | Eritema multiforme |

| | | |
|---------------------------|--|---|
| Dermatitis vesiculobulosa | Reacción inflamatoria asociada con escisión intraepidérmica o subepidérmica. | Penfigoide bulloso |
| Vasculitis | Reacción inflamatoria centrada en las paredes de los vasos cutáneos. | Vasculitis leucocitoclástica |
| Dermatitis espongiforme | Infiltrado inflamatorio asociado con edema epidérmico intercelular (espongiosis). | Dermatitis de contacto alérgica (dermatitis del roble venenoso) |
| Paniculitis | Reacción inflamatoria que afecta a la grasa subcutánea. | Eritema nodoso |
| Dermatitis nodular | Reacción inflamatoria con un infiltrado dérmico nodular o difuso, en ausencia de cambios epidérmicos significativos. | Sarcoidosis cutánea |
| Foliculitis | Reacción inflamatoria dirigida contra unidades foliculosebáceas | Foliculitis del acné |
| Dermatitis perivascular | Infiltrado inflamatorio perivascular sin afectación significativa de la epidermis. | Urticaria (habones) |

Fuente: Elaboración propia a partir de la referencia ²².

2.2.1 Epidemiología de las enfermedades de la piel.

Las enfermedades de la piel son muy comunes. Alrededor del 20 % de las cargas de trabajo de los médicos de cabecera y el 6% de las visitas ambulatorias de pacientes hospitalizados se relacionan con problemas de la piel. Las enfermedades de la piel también afectan la economía; es una de las principales causas de tiempo perdido en el trabajo y la tercera enfermedad laboral más común²⁶.

2.3 Generalidades de la psoriasis

Según lo menciona Arenas²⁰, la psoriasis se caracteriza por ser una enfermedad sistémica inflamatoria, de carácter crónico, que suele ser pruriginosa. Se origina por distintos factores tales como factores inmunitarios, genéticos, psicossomáticos y ambientales. Suele presentar placas eritematoescamosas definidas que se localizan principalmente en codos, rodillas, región sacra y cuero cabelludo. Actualmente se considera una enfermedad sistémica relacionada con síndrome metabólico y riesgo de infarto del miocardio. La regeneración

epidérmica de la piel en la psoriasis ocurre excesivamente rápido, ya que el desarrollo de este proceso en una persona con piel normal transcurre en un periodo de 21 a 28 días, mientras que, en personas con psoriasis, dicha regeneración ocurre en tan solo un periodo de 3 a 4 días.

Si bien la psoriasis es una enfermedad de la cual hasta la fecha no se conocen exactamente los mecanismos que la producen, se observan dos mecanismos principales ligados con su patogenia, los cuales son: 1) de origen genético, en donde se ha demostrado que la frecuencia de psoriasis en niños representa un 30% si solo uno de los dos padres sufre de la enfermedad y del 60% si ambos padres manifiestan psoriasis; y 2) de origen inmunológico, el cual juega un rol sumamente importante debido a que la psoriasis es una enfermedad de origen antígeno dependiente, que atraen a distintas células presentadoras de antígenos como las células dendríticas y desencadenan la cascada de factores inmunológicos que dan origen al cuadro clínico de la enfermedad²⁷. El desarrollo a profundidad de estos dos mecanismos se expone en el siguiente apartado.

2.3.1 Mecanismos inmunológicos relacionados con psoriasis

Kishiyama *et al.*³⁸, mencionan que funcionalidad del sistema inmunológico es defender al huésped de la invasión de organismos extraños, distinguidos entre "propio" y "no propio". Un sistema inmunitario que funcione bien no solo salvaguarda al huésped de componentes externos, como microorganismos o toxinas, sino que además, evita y repele los ataques de componentes internos, como tumores, e interviene en la reparación de tejidos. La respuesta inmunitaria habitual es dependiente de la cuidadosa coordinación de toda la red de componentes biológicos, células especializadas, tejidos y órganos necesarios para el reconocimiento de patógenos y la posterior supresión de antígenos extraños. La disfunción o las deficiencias en los elementos del sistema inmunitario conducen a una diversidad de patologías clínicas de distintas expresiones y gravedad, que van desde la enfermedad atópica hasta la enfermedad autoinmune, la inmunodeficiencia primaria y el cáncer.

El sistema inmunitario se compone de elementos específicos y no específicos de antígenos que poseen funcionalidades diversas, pero que se superponen. Al sistema inmunitario regido por anticuerpos y mediado por células, se le denomina como sistema adaptativo, por lo cual da especificidad y memoria de antígenos encontrados anteriormente.

Las defensas no específicas o innatas integran barreras epiteliales, depuración mucociliar, fagocitos, células dendríticas, células linfoides innatas, mastocitos y proteínas del complemento. Pese a ser filogenéticamente primitivos y carentes de especificidad, dichos elementos son fundamentales, ya que son, en enorme medida, causantes de la inmunidad natural ante una extensa gama de amenazas del medio ambiente y microorganismos. El razonamiento de los elementos y la fisiología de la inmunidad usual es sustancial para entender la fisiopatología de las patologías del sistema inmune²⁸.

2.3.1.1 Células del sistema inmune

Según Otero *et al.*²⁹, las células del sistema inmune se pueden clasificar por su morfología, por la función que desempeñan o bien, por el patrón de expresión de moléculas de membrana, también conocidas como moléculas diferenciación (CD, por sus siglas en inglés). Dichas moléculas se desarrollan gracias a un proceso madurativo en el cual participan principalmente las citoquinas, que además requiere interacciones célula-célula. En cuanto las células se encuentran maduras, estas se distribuyen por todo el organismo, transportándose por la sangre. En el organismo se localizan dos grupos principales de estas células: los linfocitos y las células mieloides.

Los componentes celulares del sistema inmunitario se pueden identificar y distinguir entre sí por su morfología, por su patrón de expresión de moléculas de membrana (moléculas CD) o por su función. Todos ellos se originan y desarrollan mediante un proceso madurativo que requiere la participación de citocinas y de interacciones célula-célula. Una vez maduros, pasan a la sangre y se distribuyen por todo el organismo, donde pueden encontrarse los dos grandes grupos de células inmunitarias: 1) los linfocitos, que se dividen en células T y células B y 2) las células mieloides. En la Tabla 4 se exponen más a fondo los tipos de células inmunológicas y su función principal

Tabla 4. Tipos de células inmunológicas y su función principal

| Tipo celular | Función principal |
|---------------------------------|--|
| Linfocitos | |
| Linfocitos B | Reconocen antígenos (Ag) de forma específica; presentan Ag unidos a moléculas MHC de clase II (MHC-II) a los linfocitos T; tras su activación, se diferencian en células plasmáticas secretoras de anticuerpos y linfocitos B memoria. |
| Linfocitos T colaboradores (Th) | Reconocen Ag asociados a MHC-II; tras su activación, se diferencian en linfocitos T efectores que secretan citocinas y linfocitos T memoria; colaboran en la activación, la proliferación y la diferenciación de los linfocitos T y B; inducen la eliminación de agentes patógenos intracelulares que sobreviven en fagocitos. |
| Linfocitos T citotóxicos | Reconocen Ag asociados a MHC-I; tras su activación, se diferencian en linfocitos citotóxicos con capacidad para eliminar células infectadas por agentes patógenos intracelulares (p. ej., virus) y linfocitos memoria. |
| linfocitos T $\gamma\delta$ | Reconocen Ag no asociados a moléculas MHC; intervienen en la defensa de las mucosas. |

| | |
|--------------------------|--|
| Linfocitos NK | Reconocen y eliminan ciertas células infectadas (virus) o tumorales. |
| Células mieloides | |
| Granulocitos | |
| Neutrófilos | Fagocitan patógenos, especialmente bacterias y células muertas. |
| Basófilos y mastocitos | Tras su activación, liberan histamina y otros mediadores de los procesos alérgicos e inflamatorios. |
| Eosinófilos | Eliminan parásitos; participan en procesos alérgicos |
| Macrófagos | Fagocitan patógenos y células muertas; reconocen y presentan Ag unidos a MHC-II a los linfocitos Th; secretan citocinas y participan en los procesos inflamatorios; participan en las fases efectoras de la RI adaptativa, tanto humoral como celular. |
| Células dendríticas (DC) | Reconocen y presentan Ag unidos a MHC-II a los linfocitos Th; secretan citocinas; participan en la iniciación de la respuesta inmunitaria adaptativa. |

Fuente: tomada a partir de la referencia³³.

Como se mencionó anteriormente, la psoriasis es una enfermedad de origen inmunitario que compromete células y moléculas, las cuales se activan de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo anormalmente. La deficiente actividad de las células T

produce la hiperproliferación y la diferenciación anormal de las células epidérmicas de la piel³⁰.

Según lo mencionan Sun *et al.*³¹, si bien, la fisiopatogenia de la psoriasis no se encuentra del todo definida, hay evidencia suficiente para determinar que el desequilibrio entre las citoquinas proinflamatorias, entre ellas, el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), la interleucina (IL)-22 y la IL-17C, y los mediadores antiinflamatorios, incluidos IL-10, tienen un papel fundamental en el desarrollo de esta patología. Asimismo, el factor nuclear- κ B (NF- κ B) y los transductores de señales y activadores de la transcripción (STAT) se consideran también unos de los principales impulsores de la enfermedad, que producen una gran cantidad de citocinas proinflamatorias, incluidas TNF- α , IL-22, interferón- γ (IFN- γ) e IL-1. También, las vías de señalización NF- κ B y STAT están involucradas en el desarrollo y la progresión de la psoriasis.

La psoriasis está mediada principalmente por linfocitos T-colaboradores 1 (Th1) y Th17. Se ha demostrado la sobreexpresión de citocinas de tipo 1, como IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IFN- γ y TNF- α , y la sobreexpresión de IL-8 conduce a la acumulación de neutrófilos. La señal principal para el desarrollo de Th1 es IL-12, que promueve la producción de IFN- γ intracelular²³.

2.3.1.2 Papel del Factor de necrosis tumoral (TNF) en psoriasis

El factor de necrosis tumoral (TNF) corresponde a un tipo de citocina que es producido principalmente por células inmunológicas y epiteliales. Este factor puede estar de dos formas, ya sea unido a la membrana, o bien, mediar en la señalización célula a célula, sin embargo, también puede estar dividido por una proteasa llamada TACE/ADAM17 y actuar de una forma soluble. El TNF se activa y ejecuta sus funciones al unirse a dos receptores distintos: 1) El receptor 1 del factor de necrosis tumoral (TNFR1, también conocido como p55), y 2) el receptor 2 del factor de necrosis tumoral (TNFR2, también conocido como p75). El TNFR2 se expresa exclusivamente en células inmunológicas, endoteliales y neuronales, además, este receptor es inducible, mientras que el TNFR1 se expresa de forma ubicua y constitutiva. Además de inducir la inflamación a través de la activación de células endoteliales vasculares

e inmunológicas, el TNF también tiene como función regular el desarrollo del tejido linfoide al controlar la apoptosis, es decir, la muerte celular³².

De acuerdo con Grine *et al.*³², en enfermedades autoinmunes es posible encontrar niveles elevados de TNF y controlar este aumento, los síntomas de carácter inflamatorio normalmente disminuyen. Debido a lo anterior, se sugiere que, bloquear el TNF en pacientes que padecen de enfermedades autoinmunes que se asocian con cantidades excesivas de TNF es una buena opción como tratamiento. Con respecto a las personas que padecen psoriasis, estos pueden presentar niveles altos de TNF, TNFR1 y TNFR2 en sus lesiones. Los queratinocitos expresan TNFR1 y, por lo tanto, responden a TNF. Las estimulaciones de TNF, además de inducir respuestas inmunológicas e inflamatorias dirigidas por los queratinocitos, también tienen un papel en la remodelación de tejidos, la motilidad celular, el ciclo y la muerte celular. Asimismo, los queratinocitos que se encuentran activados también son capaces de producir múltiples quimiocinas que son responsables del reclutamiento de neutrófilos, macrófagos y células T de memoria específicas de la piel.

Los queratinocitos, las células dendríticas (DC) y los linfocitos citolíticos naturales (células asesinas naturales) (NKT), Th1, Th17 y Th22 son una variedad de células involucradas en la fisiopatología de la psoriasis, que se encargan de producir TNF. Lo anterior implica que el TNF puede estar involucrado tanto en la fase inicial como en la fase crónica de la psoriasis. Por consiguiente, el control del TNF puede tratar varias etapas de la enfermedad al interrumpir la activación de otros tipos de células³².

Según Grine *et al.*³², en los últimos años, se han incorporado nuevos conjuntos de citoquinas a la fisiopatología de la psoriasis, ampliando el conocimiento y la visión de una enfermedad que ya de por sí es compleja. Algunos de estos nuevos componentes que se han visto implicados en la psoriasis son IL-19, IL-20, IL-22 e IL-24. Asimismo, se sugiere que el TNF podría estar involucrado en la inducción de estas citocinas. Es posible que se requiera de IL-24 para la fase de inicio de la psoriasis y que este evento temprano depende de la señalización de TNF/TNFR1. Si bien el mecanismo de la psoriasis es complejo, está claro que el TNF se asocia con diversos procesos de esta.

2.3.1.3 Papel del factor nuclear Kappa B (NF-κB) en psoriasis

El factor nuclear Kappa B (NF-κB) constituye es una familia de factores de transcripción con cinco subunidades (p52, p50, RelB, c-Rel y RelA/p65) que forman hetero y homodímeros que permanecen inactivos en el citoplasma cuando se asocian con proteínas inhibitoras IκB. La activación de las quinasas de IκB, entre ellas, el IκKα, IκKβ y el modulador esencial de NF-κB (NEMO), da como resultado la fosforilación de las proteínas inhibitoras IκB (IκBα, IκBβ e IκBε) unidas a NF-κB. En consecuencia, el NF-κB se libera y se transporta al núcleo, en donde interacciona con otros factores de transcripción y cofactores de transcripción para controlar la expresión de una múltiples de genes, de los cuales, una gran variedad se encuentran involucrados en la señalización inflamatoria, entre ellos están las citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión y proteínas de fase aguda, así como la proliferación y la apoptosis³³.

La vía NF-κB es capaz de activarse a través de diversos estímulos inflamatorios, entre ellos están las citocinas y las moléculas derivadas de patógenos como los lipopolisacáridos (LPS). Estos últimos tienen un papel importante en la pared celular de bacterias gramnegativas y que con la ayuda de proteínas accesorias tales como la proteína de unión a LPS y CD14, son capaces de ser reconocidos por el receptor tipo Toll 4 (TLR-4) y el factor de diferenciación mieloide (MD). La activación y dimerización del complejo monomérico TLR4-MD2 produce una cascada de moléculas de señalización que de las cuales están el factor de diferenciación mieloide 88, la proteína quinasa asociada al receptor de interleucina (IL)-1 y el factor 6 activado por el receptor del factor de necrosis tumoral (TNF), lo que produce la activación de las vías de NF-κB y proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK). El LPS es un estímulo inflamatorio común en implicado en diversos estudios clínicos y de laboratorio, y sus efectos sobre el NF-κB y los mediadores inflamatorios han sido bien caracterizados³³.

Las células epidérmicas contienen principalmente queratinocitos, que son los principales en controlar el deterioro de la función de las células inmunitarias. En las personas que padecen de psoriasis, los queratinocitos reúnen células dendríticas inflamatorias para liberar la interleucina (IL)- 12 y la IL-23, que también activan las células T, produciendo así

otras citocinas psoriásicas, como IL-17, IL-22, interferón. IFN)-gamma y factor de necrosis tumoral- α (TNF- α)²³.

La psoriasis está mediada mayoritariamente por linfocitos T-colaboradores 1 (Th1) y Th17. Se ha demostrado la sobreexpresión de citocinas de tipo 1, como IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IFN- γ y TNF- α , y la sobreexpresión de IL-8 produce una acumulación de neutrófilos. La principal señal para el desarrollo de Th1 es IL-12, que promueve la producción de IFN- γ intracelular. En modelos animales, el cambio de las respuestas Th1 a Th2 mejora la psoriasis²³.

Se ha encontrado una expresión reducida de las citocinas antiinflamatorias IL-1RA e IL-10, y los polimorfismos de los genes IL-10 se correlacionan con la psoriasis. La IL-10 es una citocina de tipo 2 con gran influencia en la inmunorregulación, inhibiendo la producción de citocinas proinflamatorias de tipo 1. Los pacientes que reciben terapias tradicionales establecidas muestran niveles crecientes de expresión del ARN mensajero de IL-10, lo que sugiere que la IL-10 puede tener capacidad antipsoriásica²³.

Como lo mencionan James *et al.*²³. La IL-15 origina la incorporación de células inflamatorias, la angiogénesis y la producción de citoquinas inflamatorias, entre ellas ek IFN- γ , TNF- α e IL-17, todas estas se ven aumentadas al existir lesiones psoriásicas. La interacción es compleja, pero la IL-17 parece ser proinflamatoria y la IL-22 puede servir para retardar la diferenciación de los queratinocitos. La IL-23 estimula la supervivencia, así como la proliferación de células Th17. Las células NK circulantes se reducen en la psoriasis.

2.3.2 Genética de la psoriasis

Menter³⁰ también menciona que, por ser la psoriasis una enfermedad multifactorial, presenta una base genética compleja. Diversos estudios genéticos han descubierto más de 40 loci, relacionados con la psoriasis; cada uno de estos genes se involucran con las funciones de protección de la piel, como también de la inmunidad adaptativa e innata.

Los distintos fenotipos genéticos clínicos que presenta la psoriasis aparentan asociarse con distintos perfiles inmunogénicos. La herencia de la psoriasis es del 60% al 90%, lo cual es una de las tasas más altas asociadas con enfermedades genéticas complejas;

esto describe que una parte de la variación fenotípica visualizada se puede adjudicar a la variación genética³⁰.

Según Perera *et al.*³⁴, en la década de 1960 los principales estudios de población demostraron, en comparación con la población en general, que existe una mayor incidencia de psoriasis en familiares que presentan dicha patología. Esta evidencia fue demostrada por medio de estudios en donde se mostró un aumento en la tasa de concordancia en gemelos monocigóticos en comparación con gemelos dicigóticos, es decir, dos cigotos originados de dos óvulos y espermatozoides diferentes. La ausencia de una concordancia del 100 % en gemelos monocigóticos y la falta de un patrón de herencia claro en las familias, sugirió una etiología multifactorial que implica prominentes desencadenantes ambientales en el desarrollo de la enfermedad. Durante los últimos 50 años, se han logrado muchos avances en la comprensión de la base genética de la enfermedad: se han identificado varios loci, que son un sitio de un gen específico en un cromosoma y genes mediante análisis de ligamiento.

El mayor determinante genético de la psoriasis se encuentra en un segmento conocido como susceptibilidad a la psoriasis 1 (PSORS1), una región de 220 kb en la región del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) en el brazo corto del cromosoma 6 que contiene 10 genes conocidos. PSORS1 se identificó por primera vez como un locus potencial de psoriasis a mediados de la década de 1970, cuando la tipificación serológica identificó una asociación entre la psoriasis y el alelo HLA-Cw*0602 de la molécula HLA-C del MHC de clase I³⁴.

El alelo HLA-Cw0602* se encuentra presente en el 60% de pacientes que padecen psoriasis, lo que aumenta 20 veces el riesgo de desarrollar esta patología; dicho alelo se encuentra en la población en general entre un 10% a un 15%. Los individuos homocigotos para el alelo HLA-Cw0602* tienen un riesgo cinco veces mayor en comparación con los individuos heterocigotos³⁴.

2.3.3 Factores desencadenantes de la psoriasis

Aunque la psoriasis es una enfermedad de carácter genético e inmunológico, esta depende de factores ambientales y psicosomáticos como estrés, problemas endocrinos, fármacos, consumo de alcohol, entre otros, que desencadenen la reacción inmune, y se

desarrolla la hiperproliferación de queratinocitos característica de la enfermedad. Dichos factores se exponen a continuación.

2.3.3.1 Factores endocrinos asociados a psoriasis

Los niveles bajos de calcio en sangre (la hipocalcemia) constituye un factor desencadenante en distintos tipos de psoriasis como la psoriasis pustulosa generalizada, la cual se menciona más adelante. Los análogos de la vitamina D3 al activarse mejoran la psoriasis, aun no se ha podido probar que una concentración anormal de vitamina 3 pueda causar psoriasis³³.

2.3.3.2 Estrés psicógeno asociados a psoriasis

Peter *et al.*³⁵, señalan que el estrés es un factor desencadenante bastante común de la psoriasis y los pacientes afectados presentan una respuesta elevada al cortisol. El estrés se ha podido relacionar a manifestaciones iniciales de la psoriasis, como también a reagudizaciones de una psoriasis ya existente.

Blondet²⁷ menciona un traumatismo ya sea físico o emocional puede liberar extraneuralmente, en la piel un neuropéptido sensitivo, la SP (sustancia P), el cual describe como un neurotransmisor involucrado en respuestas inflamatorias y nociceptivas, actuando sobre los mastocitos, neutrófilos, linfocitos y macrófagos. Al fijarse a los mastocitos induce su degranulación, con la liberación de mediadores inflamatorios. Induce la expresión de la selectina P y E, la proliferación de linfocitos T, la producción de IL-1, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y síntesis de ADN por los queratinocitos, los cuales juegan un rol fundamental en el desarrollo de la psoriasis.

2.3.3.3 Fármacos desencadenantes de la psoriasis

Según lo definen Kamiya *et al.*³⁶, la psoriasis relacionada con los medicamentos constituye la aparición y exacerbación de la psoriasis relacionada con determinados medicamentos. Normalmente resulta difícil poder identificar las causas de la psoriasis relacionadas con los medicamentos en situaciones clínicas. Esto debido a que el periodo de latencia entre el inicio de la medicación y la aparición de las lesiones cutáneas psoriásicas puede discernir considerablemente de un fármaco a otro. En algunos casos, la exacerbación de psoriasis puede producirse inclusive tiempo después de suspender el fármaco sospechoso. Asimismo, la diferencia entre la psoriasis y la psoriasis relacionada con medicamentos, en

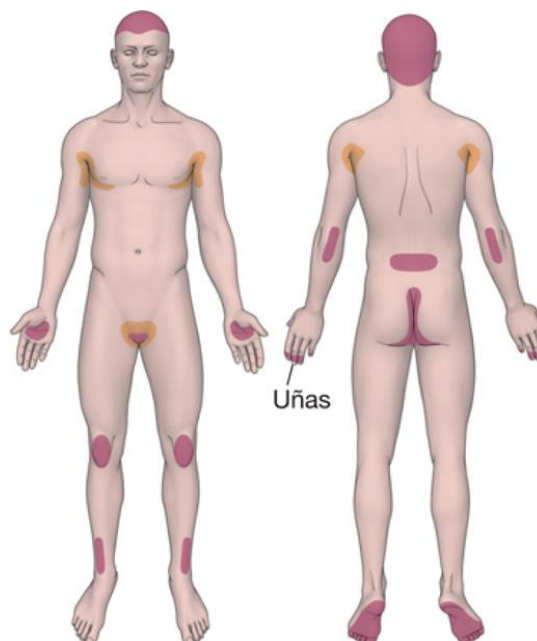
términos de hallazgos clínicos e histopatológicos, no es mucha. La psoriasis relacionada con medicamentos se puede manifestar como psoriasis en placas, psoriasis palmoplantar, psoriasis ungueal, psoriasis del cuero cabelludo, psoriasis pustulosa y psoriasis eritrodérmica. En la mayoría de los casos, los hallazgos histopatológicos de la psoriasis relacionada con fármacos son prácticamente indistinguibles de los de la psoriasis convencional

Los fármacos como el litio, los IFN, los β -bloqueantes y los antipalúdicos se han relacionado como desencadenantes de la enfermedad. Una disminución rápida de los corticoides sistémicos puede causar psoriasis pustulosa, así como reagudizaciones de la psoriasis en placas³⁵.

2.3.3.4 Consumo de alcohol, tabaquismo y obesidad como desencadenantes en la psoriasis

La obesidad, el consumo elevado de alcohol y el tabaquismo están asociados a psoriasis. En algunos estudios se ha relacionado el tabaquismo con el inicio de la psoriasis; y a la obesidad con una consecuencia de dicha enfermedad. Otros estudios han mencionado que el aumento de peso usualmente se adelanta a la aparición de la psoriasis. Además, se ha encontrado que se redujo la prevalencia de psoriasis en una población de personas que dejaron el tabaquismo o disminuyeron de peso³⁵.

Figura 2. Zonas del cuerpo con mayor afectación en la psoriasis



Fuente: Tomado de la referencia³⁷.

2.3.4 Manifestaciones clínicas de la psoriasis

De acuerdo con Dinulos ³⁸, las lesiones de la psoriasis son variadas. Empiezan como pápulas rojas y escamosas que se unen para formar placas redondas u ovaladas, las cuales pueden reconocer sencillamente en comparación con una piel normal adyacente. La escama presenta un color blanco plateado y revela puntos sangrantes cuando se retira. Las escamas pueden volverse extremadamente densas, especialmente en el cuero cabelludo. Estas escamas se esparcen en áreas intertriginosas; por consiguiente, las placas psoriásicas en pliegues de la piel aparecen como unas placas rojas y lisas con una superficie macerada.

El lugar más frecuente para que se desarrolle una placa intertriginosa es el pliegue interglúteo. Otro rasgo característico es el color rojo intenso y profundo que persiste constante en todas las áreas³⁸. En la Figura 2 se muestran las áreas más comunes de afectación de psoriasis.

Aunque frecuentemente la psoriasis predomina en placas, las lesiones pueden ser anulares o policíclicas. Los parches viejos pueden presentarse con una apariencia bastante

gruesa y recubierta por escamas laminares duras (psoriasis ostrácea). Las lesiones también pueden verse con un tamaño de gota de agua, como en el caso de la psoriasis guttata. En la psoriasis folicular se ubican pequeñas lesiones escamosas en los orificios de los folículos pilosos, mientras que en la psoriasis figurata, annulata o gyrata, se producen patrones lineales curvos por involución central; a diferencia de la psoriasis discoidea, que no produce involución central y se mantiene en placas sólidas²³.

Existen distintos tipos de psoriasis y en cada una de ellas las lesiones se presentan de manera distinta. Algunas de las manifestaciones clínicas, según la variante de psoriasis, se muestran en la Tabla 5. Tomando en cuenta la descripción anterior, en este apartado se mencionan los principales tipos de psoriasis que pueden afectar a la población, así como sus respectivas características.

Tabla 5. Manifestaciones clínicas según la variante de psoriasis

| Variante | Hallazgos cutáneos y distribución |
|---|--|
| Psoriasis tipo placa (psoriasis vulgar) | Grandes placas estacionarias con escamas prominentes, que comúnmente involucran el cuero cabelludo y las superficies extensoras de las extremidades. |
| Psoriasis guttata (moteada) | Pápulas o placas pequeñas, por lo general de 0.5 a 1.5 cm de diámetro, dispersas en el tronco y las extremidades proximales. |
| Psoriasis eritrodérmica | Placas eritematosas generalizadas que afectan la cara, el tronco y las extremidades, con escamas leves. |
| Psoriasis pustulosa generalizada | Erupción generalizada de pústulas estériles que afectan la piel eritematosa del tronco y las extremidades, a menudo sin afectar la cara. |
| Psoriasis pustulosa localizada | Placas eritematosas escamadas, decoradas con pústulas, que involucran las palmas de las manos, las plantas de los pies y las uñas. |
| Psoriasis inversa | Placas eritematosas ligeramente escamadas que afectan a las regiones axilar e inguinal, con preservación de áreas por lo general involucradas en la enfermedad tipo placa. |

Fuente: Elaboración propia a partir de la referencia ²².

2.3.5 Tipos de psoriasis

2.3.5.1 Psoriasis en placa

Según lo mencionan Griffins *et al.*³⁹, la psoriasis tiene diferentes fenotipos clínicos, pero el más frecuente y más fácilmente reconocible es la placa crónica o psoriasis vulgar. La morfología clásica es la de placas bien delimitadas de color rosa salmón cubiertas de escamas plateadas en piel blanca y de placas grises en piel negra. La eliminación de las escamas adheridas puede dar lugar a pequeños puntos sangrantes (conocidos como el signo de Auspitz).

Las placas pueden tener tamaños y grosores muy variables, lo que a su vez puede significar una enfermedad activa (placas pequeñas) o respuesta a algunas terapias (por ejemplo, es más probable que las placas delgadas respondan a la fototerapia). Una placa individual es dinámica: su borde se desplaza hacia afuera y es el área más activa, lo que puede conducir a un aclaramiento central y se muestra como lesiones de apariencia anular. Los sitios comunes de ocurrencia incluyen las superficies extensoras de las rodillas y los codos, la región lumbosacra y el cuero cabelludo, rara vez invaden mucho más allá de la línea del cabello, aunque cualquier superficie de la piel puede verse afectada. Un rasgo característico es la simetría anatómica de las placas³⁹.

2.3.5.2 Psoriasis similar a la seborreica

La psoriasis sobrepone en la dermatitis seborreica. Las lesiones seborreicas se encuentran principalmente en la cara, debajo de las mamas y en el cuero cabelludo, flexiones y axilas. Dichas lesiones pueden presentarse con cierta humedad y ser eritematosas, con escamas blandas, aceitosas y amarillentas²³.

2.3.5.3 Psoriasis inversa

La principal zona de afectación de este tipo de psoriasis son los pliegues, recesos y superficies flexoras, como las orejas, las axilas, la ingle, los pliegues debajo de las mamas, el ombligo, el pliegue interglúteo, el pene, los labios y los espacios entre las membranas. Otras áreas que puede afectar la psoriasis inversa son el cuero cabelludo y las uñas²³.

2.3.5.4 Psoriasis en gotas

Las lesiones comunes de este tipo de psoriasis son bastante pequeñas, de alrededor de 2 a 5 mm de diámetro. Dichas lesiones ocurren frecuentemente como una erupción abrupta

después de una infección aguda, como una faringitis estreptocócica. La psoriasis en gotas se presenta mayoritariamente en pacientes menores de 30 años. Los episodios recurrentes pueden estar asociados con la portación faríngea del estreptococo responsable por parte del paciente o un contacto cercano ²⁷.

2.3.5.5 Psoriasis pustulosa generalizada (de la psoriasis de Zumbusch)

La mayoría de los pacientes con psoriasis pustulosa generalizada presentan psoriasis en placas y, frecuentemente, artritis psoriásica. El inicio es imprevisto, se forman lagos de pus periungueales en las palmas y en el borde de las placas psoriásicas. El eritema empieza en las flexuras antes de que aparezca la erupción generalizada para luego seguir en un eritema generalizado y más pústulas. Normalmente se presenta prurito y ardor intenso. Las lesiones de las mucosas son bastante frecuentes. Los labios pueden presentar rojez y escamas, además pueden producir ulceraciones superficiales de la lengua y la boca. En este tipo de psoriasis la lengua geográfica o fisurada se presenta comunmente²³.

2.3.5.6 Psoriasis eritrodérmica

Este tipo de psoriasis se considera, junto con la psoriasis eritrodérmica generalizada, una enfermedad grave, inestable y muy lábil, que puede aparecer como la manifestación inicial de la psoriasis, pero suele aparecer en pacientes con una enfermedad crónica previa. Los factores desencadenantes de este tipo de psoriasis incluyen la administración de corticosteroides sistémicos; el uso excesivo de esteroides tópicos; una aplicación excesiva de la terapia tópica irritante, el estrés emocional severo²³.

2.3.5.7 Psoriasis de las palmas y las plantas

Las palmas de las manos y las plantas de los pies son partes del cuerpo que también pueden verse perjudicadas por la psoriasis, ya sea como parte de una erupción generalizada, o bien, pueden ser los únicos lugares afectados por esta enfermedad. Se puede observar de distintas formas. Las placas rojas superficiales con escamas marrones gruesas pueden ser indetectables del eccema crónico. Las placas lisas de color rojo intenso tienen similitud a las que se encuentran en el área de flexión³⁸. La figura 3 muestra algunos de los tipos clínicos de la psoriasis, como psoriasis en placas (A), psoriasis eritrodérmica (D), psoriasis ungueal (H), palmoplantar (L), entre otras.

Figura 3. Tipos clínicos de psoriasis



Fuente: Tomada de la referencia ⁴⁰

2.3.6 Comorbilidades relacionadas con la psoriasis

De acuerdo con Aspiazu *et al.*⁴¹, una comorbilidad se puede definir como la presencia de diferentes enfermedades que acompañan a modo de satélite a una enfermedad protagonista aguda o crónica que es el objeto principal de la atención, es decir, son enfermedades que están o pueden estar en el curso de otra enfermedad.

Según lo mencionan García *et al.*⁴², la manifestación de la psoriasis da como resultado distintas comorbilidades en las que se incluyen diabetes mellitus tipo 2, enfermedades

cardiovasculares como hipertensión arterial, infarto al miocardio, falla cardiaca, obesidad, tabaquismo, depresión, cáncer y alcoholismo. Asimismo, se ha observado una mayor incidencia de aterosclerosis en pacientes con psoriasis, lo que se puede explicar, en parte, por un metabolismo anormal de lípidos, lipoproteínas séricas y triglicéridos significativamente altos, en comparación con personas que llevan un control, mientras que el colesterol de alta densidad (LDL) se encuentra disminuido.

Además, si bien la psoriasis generalmente afecta la piel, también puede afectar las articulaciones y se ha asociado con una serie de enfermedades. La inflamación no se limita a la piel psoriásica y se ha demostrado que afecta diferentes sistemas de órganos. Por lo anterior, se supone que la psoriasis, además de una enfermedad dermatológica, es una enfermedad sistémica⁴³.

Los pacientes con psoriasis tienen un riesgo doble de presentar placas. Hay opiniones divididas en cuanto a la contribución de la psoriasis como factor de riesgo cardiovascular independiente; sin embargo, la evidencia colectiva respalda que la psoriasis aumenta de forma independiente el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte por enfermedad cardiovascular (ECV)⁴³.

La manifestación extracutánea mayormente conocida es la artritis psoriásica, la cual, según estudios epidemiológicos recientes, es más común de lo que se aceptaba anteriormente. La artritis psoriásica se define como como una artropatía inflamatoria, sobre todo de pequeñas articulaciones y seronegativa⁴². En la Tabla 6 se resumen algunas de las comorbilidades asociadas a la psoriasis.

Tabla 6. Resumen de comorbilidades asociadas a la psoriasis

| | |
|--|---|
| Patogenia común | Artritis psoriásica Enfermedad de Crohn |
| Activación persistente de linfocitos T en la piel | Linfoma cutáneo de células T |
| Inflamación | Síndrome metabólico Dislipidemia iatrogénica Hipertensión Obesidad (abdominal) Diabetes y resistencia a la insulina Predisposición tromboembólica Esteatosis hepática no alcohólica |
| Relacionadas con la pérdida de calidad de vida | Depresión, ansiedad, ideas suicidas |
| Hábitos tóxicos | Tabaquismo Drogadicción Alcoholismo |
| Relacionadas con el tratamiento | Nefrotoxicidad Hepatotoxicidad Dislipidemia Cáncer cutáneo |

Fuente: Elaboración propia a partir de la referencia⁴⁴.

2.3.7 Diagnóstico diferencial de la psoriasis

El diagnóstico de psoriasis se suele establecer de acuerdo con la anamnesis y la exploración física únicamente. Sin embargo, en los pacientes con psoriasis eritrodérmica es necesaria una biopsia cutánea para descartar otras causas de eritrodermia generalizada, como erupción farmacológica, linfoma cutáneo de linfocitos T y pitiriasis roja pilar⁴⁵.

La dermatitis seborreica y el liquen simple crónico (LSC) constituyen parte fundamental del diagnóstico diferencial de la psoriasis, sin embargo, es relevante mencionar que cualquiera de estas dos patologías puede coexistir con psoriasis. En causa del fenómeno de Koebner, la psoriasis puede desarrollarse en áreas donde haya de dermatitis de contacto³⁵. El diagnóstico diferencial dependerá del tipo de psoriasis que se esté presentando; en la Tabla 7 se mencionan algunas de ellas.

Tabla 7. Diagnóstico diferencial según el tipo de variante de psoriasis

| Tipo de psoriasis | Diagnóstico diferencial |
|------------------------------|--|
| Psoriasis en gota | Toxicodermia, sífilis secundaria, pitiriasis rosada de Gibert, pitiriasis liquenoide, liquen plano. |
| Psoriasis en cuero cabelludo | Tiña capitis, dermatitis seborreica. |
| Psoriasis invertida | Intertrigo candidiásico, glucagonoma, histiocitosis de células de Langerhans, enfermedad de Hailey-Hailey. |
| Psoriasis ungueal | Onicomycosis, liquen plano. |
| Psoriasis palmoplantar | Eccema crónico de manos, dermatitis de contacto, queratodermia palmoplantar, síndrome de Reiter. |

Fuente: Elaboración propia a partir de la referencia⁴⁶.

2.3.8 Tratamiento farmacológico para la psoriasis

Peter *et al.*³⁵ mencionan que al paciente con psoriasis no solo se le debe tratar la piel que se encuentra afectada, sino también en las comorbilidades presentes o futuras. Elegir el tratamiento adecuado para cada paciente es sumamente importante. Hay opciones disponibles de fármacos tópicos y sistémicos, así como de fototerapia. El uso de más de dos fármacos como tratamiento combinado es bastante común. Sin embargo, hasta la fecha no hay fármaco en el mercado que logre curar la psoriasis.

2.3.8.1 Corticoides tópicos

Los corticoides tópicos son pieza de suma importancia en el tratamiento de la psoriasis. Son los medicamentos de elección en la psoriasis de leve a moderada y en zonas como los pliegues y los genitales, donde otros fármacos tópicos pueden causar irritación. Los corticoides se encuentran disponibles en múltiples formas farmacéuticas, por ejemplo, las pomadas, cremas y lociones o geles, espumas, aerosoles y champús; las pomadas son las más eficientes³⁵.

Wolosky *et al.*⁴⁷ mencionan que los corticoides disminuyen la producción de citocinas y moléculas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral- α , factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos, IL-1, IL-2, IL-6 e IL-8, moléculas de adhesión intercelular (icam)-1, e-selectina, leucotrienos y prostaglandinas, lo que produce su efecto antiinflamatorio.

En general, el uso de los corticoides se asocia con distintos factores como la gravedad de la enfermedad que se quiera tratar. Los corticoides se clasifican en baja, mediana y alta potencia. Con respecto a la psoriasis, los corticoides de baja potencia suelen utilizarse para psoriasis inversa, la cara y zonas intertriginosas, es decir, zonas que suelen frotarse entre sí, como pliegues en la piel. Los corticoides de mediana potencia se utilizan en placa, mientras que los corticoides potentes o superpotentes emplean principalmente situaciones de mayor gravedad como en psoriasis palmo-plantar⁴⁷.

Si bien los corticoides pueden ser beneficiosos en distintas patologías, entre ellas, patologías inflamatorias de la piel como la psoriasis, se debe tener en cuenta que presentan diversos efectos adversos en distintos grados dependiendo de su potencia. Los corticoides de mayor potencia son los que presentan una más probabilidad de producir efectos adversos, por lo que no se recomienda el uso por más de 4 semanas consecutivas, mientras que los de menor potencia generan una menor cantidad de efectos adversos, sin embargo, no se exoneran de poder producirlos⁴⁷.

2.3.8.1.1 Efectos adversos de los corticoides tópicos

Como se mencionó anteriormente, el uso prolongado de corticoides puede producir distintos efectos adversos. En el caso de los corticoides tópicos los cambios más comunes que se manifiestan son atrofia (Figura 5), estrías, vasos sanguíneos pequeños dilatados en la

piel, lo cual se conoce como telangiectasias, fragilidad en la piel, púrpura, entre otros. Estos efectos adversos se pueden ver con mayor o menor incidencia, dependiendo de la potencia del corticoide, la zona en donde se aplica, el daño previo en la piel ocasionado por el sol y predisposición del paciente a causar dichos efectos secundarios²³.

Figura 4. Atrofia producida por el uso excesivo de corticoides tópicos



Fuente: Tomado de la referencia ²⁷.

El uso constante de corticosteroides en la cara, el escroto o la vulva, produce un aumento del riesgo de desarrollar una atrofia marcada en los tejidos, incluido el síndrome del escroto rojo. Además, se puede producir una dependencia del uso de estos medicamentos, por lo que la suspensión de ellos puede generar síntomas como picazón, ardor y eritema intensos. También, si el uso de los corticoides se emplea en áreas extensas en la piel, se puede absorber lo suficiente como para suprimir el eje hipotalámico-pituitario, lo que mantiene los niveles hormonales hipofisarios que realizan funciones como crecimiento somático, por lo que puede afectar el crecimiento de niños²⁷³.

2.3.8.2 Análogos de la vitamina D 3

La vitamina D 3 se utiliza en el tratamiento de la psoriasis debido a que es capaz de inhibir la proliferación epidérmica, además de producir una diferenciación normal mediante aumento de la formación de la cubierta queratinizada y la activación de transglutaminasa. También inhibe varias funciones de los neutrófilos³⁵.

2.4 Medicina alternativa

El Centro Nacional de Salud Complementaria e Integral⁴⁸, define la medicina alternativa como un conjunto de sistemas, prácticas y productos que, en general, no se consideran parte de la medicina convencional. Esta última también se conoce como medicina occidental o alopática y constituye la medicina que practican los profesionales en la salud. La medicina complementaria y la medicina alternativa se pueden complementar. Los productos naturales forman parte de estas.

Los tratamientos alternativos también son utilizados en la psoriasis, aunque no son la primera vía de tratamiento y son poco conocidos. Este es el caso de *Curcuma Longa*, la cual presenta diversas propiedades terapéuticas capaces de tratar la psoriasis, por lo que el presente trabajo se centrará en dicha planta.

2.4.1 Productos naturales

Las vitaminas y minerales, hierbas y probióticos constituyen principalmente lo que se conoce como productos naturales. Aunque muchos de ellos cuentan con un fundamento meramente anecdótico, algunos han soportado la prueba del tiempo al ser recomendados durante cientos de años, aunque la evidencia sobre su eficacia en estudios rigurosos bien diseñados es limitada⁴⁵.

2.4.2 Fitomedicamento

Un fitomedicamento se define como un “extracto vegetal (fitofármaco), normalizado y estabilizado, del cual se conoce una acción farmacológica definida y cuantificada, fabricado con tecnología farmacéutica moderna cuya utilización terapéutica está basada en resultados obtenidos de estudios clínicos diseñados y desarrollados de acuerdo con criterios internacionales”⁴⁹.

2.5 Farmacia industrial

La industria farmacéutica compone un papel fundamental en el sistema sanitario a nivel global, que gira en torno al descubrimiento, desarrollo, fabricación y comercialización de medicamentos para la salud humana y animal. Está constituida por numerosas organizaciones públicas y privadas⁵⁰.

2.5.1 Farmacéutico industrial

El farmacéutico industrial es el profesional capacitado para investigar, desarrollar y fabricar medicamentos de acuerdo con las normas de legislación vigentes y según los avances tecnológicos⁵¹.

2.5.2 Fármaco

El concepto de *fármaco* se origina del griego *phármakon* y se define como cualquier sustancia natural o artificial capaz de mejorar la salud o combatir la enfermedad⁵². Los fármacos pueden tener varios orígenes como el natural, sintético o semisintético. Los fármacos de origen natural pueden sustraerse de fuente animal (veneno de serpiente, polvo de tiroides), vegetal (opio, belladona, coca) o mineral (bicarbonato de sodio, hidróxido de aluminio, otro). Los semisintéticos se obtienen al tomar un producto natural y hacerle leves modificaciones químicas para mejorarlo⁵³.

Según Maya⁵³ un fármaco, además de tener una naturaleza y un tamaño adecuado para acceder fácilmente al organismo, también debe ser capaz de interactuar con su receptor, esto puede suceder a través de la formación de enlaces hidrofóbicos, electrostáticos y covalentes. Cuando un fármaco interactúa con su receptor formando enlaces covalentes, estos no se pueden romper nunca más y se considera como una interacción definitiva. Las interacciones electrostáticas son fuerzas eléctricas que actúan entre el receptor y el fármaco y pueden ser muy poderosas, pero se pueden romper con facilidad, es decir, no son definitivas. Los enlaces hidrofóbicos son débiles y corresponden a la mayoría de las interacciones que forman los fármacos con sus respectivos receptores; la debilidad de la interacción está dada porque la unión es solo probabilística, pero si el receptor es capaz de establecer esta interacción con fuerza, se dice que el receptor tiene mucha afinidad por el fármaco y no lo va a soltar con facilidad. Además, la forma del fármaco también influye, pues los receptores aceptan moléculas de una forma específica, que les calza perfectamente, como la llave de una puerta.

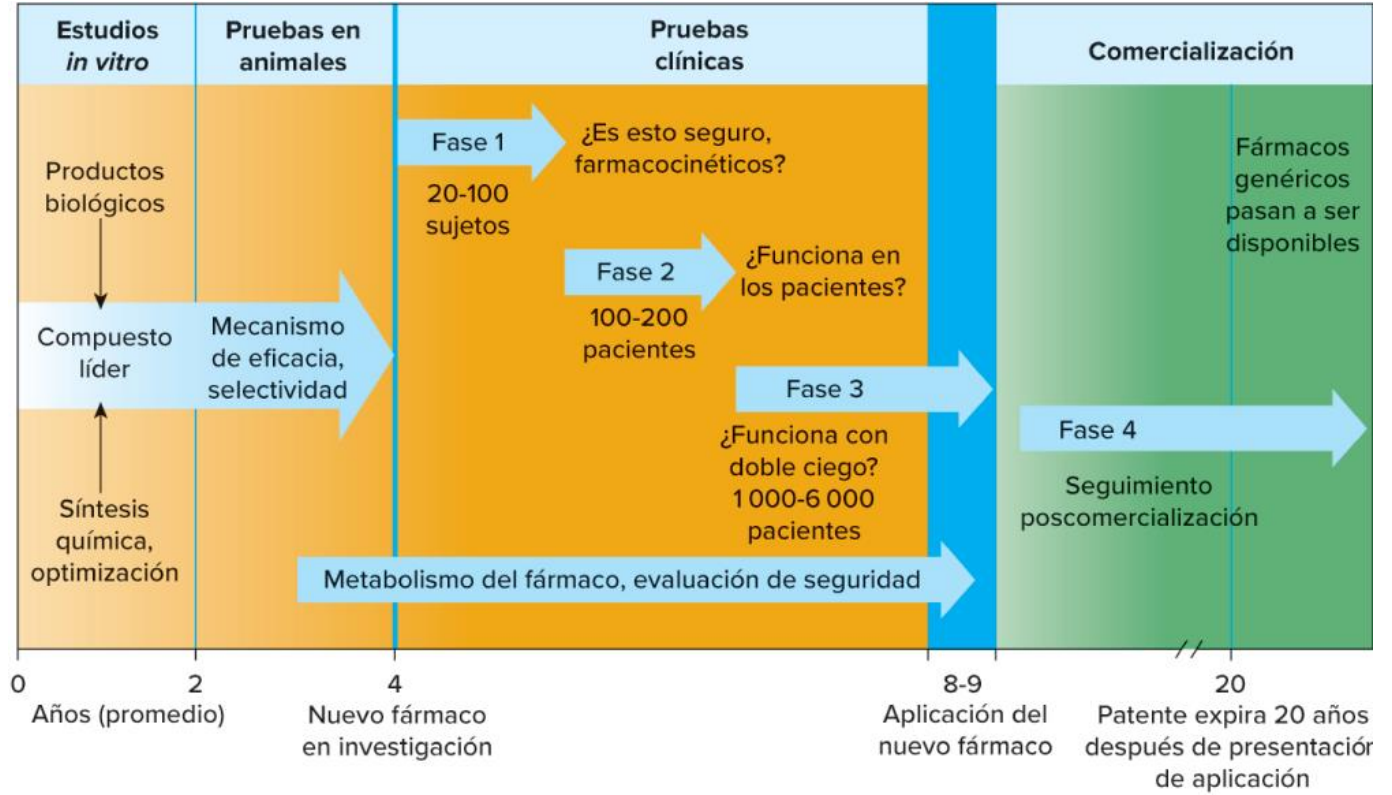
2.5.3 Generalidades del desarrollo y descubrimiento de fármacos

El desarrollo de un fármaco usualmente inicia con el descubrimiento o la síntesis de un nuevo compuesto farmacológico potencial o la probabilidad de ser también un nuevo objetivo farmacológico. Una vez que una nueva molécula de fármaco se sintetiza o se extrae de una fuente natural, los pasos siguientes pretenden encontrar una mayor comprensión de las interacciones del fármaco con sus blancos biológicos. La aplicación repetida de este enfoque conlleva a la síntesis de compuestos relacionados con mayor eficacia, potencia y selectividad⁵⁴.

En Estados Unidos, la seguridad y la eficacia de los fármacos son parámetros importantes que deben implantar antes de que la comercialización se lleve a cabo legalmente. Los efectos biológicos relevantes, el metabolismo del fármaco, los perfiles farmacocinéticos y la seguridad relativa del fármaco deben caracterizarse tanto *in vitro* como *in vivo*; este último se realiza primeramente en animales, antes de iniciar los ensayos con fármacos en humanos. Con la aprobación regulatoria, las pruebas en humanos pueden continuar y usualmente se contemplan tres fases antes de considerar la aprobación del fármaco para uso general. Se realiza además una cuarta fase recopilatoria de información y monitoreo de seguridad y sigue después de aprobada para su comercialización. Una vez aprobados, la mayoría de los fármacos estarán disponibles para su uso por parte de un profesional autorizado. Los fármacos altamente tóxicos que se consideran valiosos en enfermedades mortales pueden ser aprobados para uso restringido por profesionales que han recibido capacitación especial para ello y que mantienen registros detallados.

La mayoría de los nuevos fármacos o productos farmacéuticos se descubren o desarrollan a través de los siguientes enfoques: 1) detección de la actividad biológica de un gran número de productos naturales, bancos de entidades químicas previamente descubiertas o grandes bancos de datos de péptidos, ácidos nucleicos y otras moléculas orgánicas; 2) modificación química de una molécula activa conocida, que da como resultado un análogo “yo también”; 3) identificación o elucidación de un nuevo objetivo farmacológico, y 4) diseño de una nueva molécula basada en la comprensión de los mecanismos biológicos y la estructura del receptor del fármaco. En la figura 5 se resume el proceso de desarrollo de fármacos⁵⁴.

Figura 5. Proceso del desarrollo de fármacos



Fuente: Referencia⁵⁵

La industria farmacéutica presenta un papel fundamental para mejorar la calidad de vida de las personas al desarrollar fármacos seguros y eficaces, capaces de tratar diversas enfermedades tales como las dermatológicas que afectan a muchas personas a nivel mundial.

2.6 Generalidad de la Cúrcuma

Según lo menciona Saiz⁵⁶ “La cúrcuma (*Curcuma longa L.*) es una planta de la Familia Zingiberaceae originaria del sudeste asiático. Es conocida mundialmente como especia aromática, utilizada en la gastronomía asiática para dar un toque de color y sabor picante a los platos”.

2.6.1 Usos medicinales de la cúrcuma

Se ha comprobado científicamente que la curcumina (principal curcuminoides de la cúrcuma) presenta varios efectos medicinales, como la reducción de inflamación en caso de

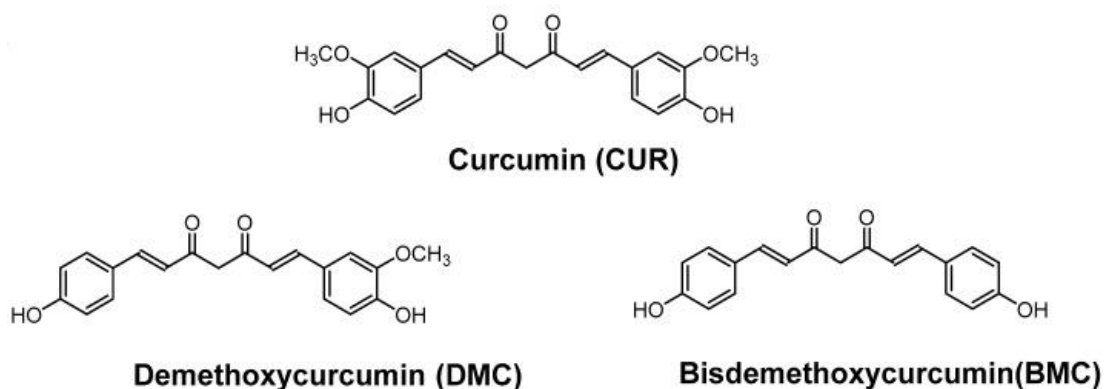
artritis, prevención de arteriosclerosis, efectos hepatoprotectores, desórdenes respiratorios y gastrointestinales, afecciones de la piel como psoriasis o eczemas, prevención de cáncer y capacidad antioxidante. En la medicina china, la cúrcuma se ha utilizado tradicionalmente para mejorar la función hepática y para tratar la ictericia⁵⁶.

2.6.2 Composición química de la cúrcuma

La cúrcuma presenta curcuminoides (derivados fenólicos), péptidos solubles en agua, proteínas y residuos de metionina con propiedades antioxidantes⁵⁷, lo que se relaciona con las propiedades terapéuticas mencionadas con anterioridad.

Los curcuminoides (curcumina, demetoxicurcumina y bisdemetoxicurcumina) son derivados polifenólicos no tóxicos de la curcumina que ejercen una amplia gama de actividades biológicas⁵⁸. Los componentes principales de la cúrcuma se exponen en la Figura 6.

Figura 6. Principales metabolitos de la cúrcuma (curcuminoides)



Fuente: Referencia⁵⁹

2.6.3 Curcumina

La curcumina 1,7-bis (4-hidroxi-3-metoxifenol)-1,6heptadieno-3,5-diona) pertenece a la familia de los curcuminoides, pigmentos polifenólicos presentes en los rizomas o tallos subterráneos de la planta tropical. Es el principal polifenol curcuminoides encontrado en la cúrcuma y el principal responsable de las propiedades medicinales y farmacológicas de la misma⁶⁰.

Como se mencionó anteriormente, la cúrcuma es una planta capaz de combatir diversas enfermedades, entre ellas, la psoriasis, esto gracias a que, como se mencionó anteriormente, esta planta presenta múltiples propiedades terapéuticas, en este caso, actividad antiinflamatoria. De acuerdo con Saiz⁵⁶, a curcumina presenta capacidad en mejorar los problemas de carácter inflamatorios asociados con esclerosis múltiple, artritis reumatoide y psoriasis al modular la señal de las citoquinas, que son un tipo de moléculas proinflamatoria. En el siguiente apartado se explicará el mecanismo de acción correspondiente a la actividad antiinflamatoria de la cúrcuma. En la Tabla 8, se mencionan algunas de las actividades biológicas de la cúrcuma y sus mecanismos de acción.

Tabla 8. Actividad biológica de la curcumina y algunos de los mecanismos de acción

| Actividad biológica | Mecanismo molecular |
|----------------------------|---|
| Antiinflamatoria | ↓ NF-kB ↓ciclooxigenasa 2 (COX-2) ↓ IL-1 β , IL-6, IL-8 ↓TNF- α |
| Antioxidante | ↑PPAR γ ↓ óxido nítrico sintasa ↓glutación ↑hemo oxigenasa-1 ↑superóxido dismutasa |
| Proapoptótica | ↓Bcl-2 ↓Survivin ↓Akt ↓c-myc |
| Anticáncer | ↓ factor de crecimiento epidérmico ↓ proteína quinasa C ↓ activador de proteína-1 |

Fuente: Elaboración propia a partir de la referencia⁶¹.

2.6.4 Mecanismo antiinflamatorio de la curcumina frente a la psoriasis

La inflamación es un proceso sumamente amplio en el cual forman parte múltiples factores dependiendo de la etiología de la enfermedad. Como se mencionó anteriormente, la curcumina presenta amplio potencial antiinflamatorio, por lo que resulta de interés para el tratamiento de distintas enfermedades con este carácter, como por ejemplo, la psoriasis. Debido a lo anterior, en el siguiente apartado se expone la actividad de esta molécula frente a moléculas que se encuentran estrechamente relacionadas con la fisiopatogenia de la psoriasis.

2.6.4.1 Actividad de la curcumina frente al TNF

La cúrcuma puede bloquear la acción y producción de TNF- α en modelos *in vitro*, en modelos animales y en humanos. En varios estudios se ha demostrado que la curcumina es capaz de inhibir la expresión de IL-1 β , IL-6, TNF- α y NF- κ B inducidos por TNF- α en células. Debido a que la curcumina puede revertir la función antiapoptótica del TNF- α en las células de la piel, puede tener potencial para el tratamiento de la psoriasis⁶².

Se ha demostrado que la curcumina se une directamente a los sitios de unión al receptor de TNF- α mediante interacciones covalentes y no covalentes, bloqueando la posterior activación dependiente de TNF de NF- κ B. También se ha observado que la curcumina puede inhibir un promotor de TNF- α mediante su metilación y es capaz de alterar la señalización de los lipopolisacáridos (LPS), responsables de la inducción de la producción de TNF- α , al actuar sobre los receptores tipo Toll (TLR) 2 y 4. Además, la curcumina es un inhibidor no competitivo de la fosforilasa quinasa (PhK), una proteína quinasa específica de serina/treonina¹⁵.

2.6.4.2 Actividad de la curcumina frente NF- κ B

Como se mencionó anteriormente, el factor nuclear kappa B (NF- κ B) es una molécula de señalización clave en la elaboración de la respuesta inflamatoria. La curcumina actúa como un inhibidor de NF- κ B y posee propiedades antiinflamatorias y anticancerígenas³³.

La curcumina tiene varias dianas moleculares por lo que resulta prometedora para el tratamiento de la psoriasis, ya que es capaz de interactuar con las principales vías patogénicas de la psoriasis, entre ellas, el NF- κ B. El NF- κ B es uno de los factores de

transcripción clave que responde a la curcumina. En células mieloides ML-1a humanas, la curcumina bloquea la activación de NF- κ B inducida por TNF- α , éster de forbol y peróxido de hidrógeno. Se sugiere que el mecanismo parece ser a través de la reducción de la fosforilación y degradación de I κ B α , lo que sugiere que la curcumina actúa en un paso por encima de la quinasa I κ B (IKK) en la vía de activación de NF- κ B. Muchos de los efectos biológicos observados de la curcumina involucran procesos que dependen de NF- κ B. La curcumina regula a la baja el NF- κ B, inhibe la IKK y reduce la fosforilación de I κ B α , lo que provoca la detención del ciclo celular, la apoptosis y la supresión de la proliferación⁶¹.

El hallazgo de la inhibición de IKK por la curcumina sugiere que la curcumina actúa al nivel de IKK o por encima del mismo en la vía NF- κ B. La curcumina suprime tanto la activación de serina/treonina proteína quinasa (Akt) como la asociación Akt-IKK. La identificación no solo de NF- κ B, sino también de muchas otras moléculas de señalización y factores de transcripción que son modulados por la curcumina, se sugieren más de un objetivo de la curcumina⁶¹.

2.6.4.3 Actividad de la curcumina frente al Canal de potasio (Kv1.3)

En varios estudios se han probado, en ratones modelos, otro efecto importante de la curcumina, consistente en la inhibición de los canales de potasio (subtipos Kv1.3) expresados en células T, que parecen participar en la aparición de la psoriasis¹⁵.

En estudios con animales, las aplicaciones diarias de gel de curcumina al 1 % redujeron la inflamación cutánea similar a la psoriasis inducida artificialmente por imiquimod, a través de las inhibiciones de los canales de potasio (subtipos Kv1.3) expresados en las células T y la reducción de IL-17A, IL-17F, IL-22 y otras citoquinas proinflamatorias en muestras de oído tomadas de ratones¹⁵.

2.6.5 Cinética y metabolismo de la curcumina

Clapé⁶² menciona que el principal componente de *Curcuma longa L* (curcumina), posee gran variabilidad en su farmacocinética y alta tolerabilidad. La curcumina sufre metabolismo microbiano a nivel intestinal: una enzima de cadena media de la superfamilia deshidrogenasa/reductasa, aislada a partir de *Escherichia coli* y denominada curcumina/dihidrocurcumina reductasa NADPH-dependiente (CurA), lo metaboliza en 2

etapas de reducción: primero es convertido (vía NADPH-dependiente) al producto intermedio dihidrocurcumina y luego al producto final tetrahidrocurcumina.

2.7 Química medicinal

La química medicinal comprende el descubrimiento, desarrollo, identificación e interpretación del mecanismo de acción de compuestos biológicos a nivel molecular. Aunque la química medicinal pone especial atención en las drogas, no solo se restringen a estas moléculas, sino también a compuestos bioactivos en general. Además, considera el estudio, la identificación y la síntesis de productos metabólicos de las drogas y compuestos relacionados. Esta disciplina posee profundas raíces en la química, con alcance hacia la biología, medicina y ciencias farmacéuticas. Por lo tanto, las áreas por abordar tienen características netamente interdisciplinarias como la química orgánica, la fitoquímica, la farmacología, la toxicología, la biología molecular, la bioquímica, la química física, la informática y las matemáticas. Asimismo, incluye el estudio de drogas existentes, sus propiedades farmacológicas, la interpretación de sus mecanismos de acción, efectos tóxicos y las relaciones existentes entre la estructura química y la actividad biológica. Por lo tanto, la enseñanza de la Química Medicinal como asignatura de grado de la carrera de Farmacia, resulta fundamental para el desarrollo del farmacéutico, a fin de proporcionarle las herramientas necesarias para su capacitación y actualización en las metodologías asociadas al descubrimiento de un nuevo compuesto bioactivo⁶³.

2.7.1 Química computacional

El objetivo principal de la química computacional se centraliza en predecir todo tipo de propiedades moleculares de sistemas químicos. Adicionalmente, la química computacional ofrece información útil para racionalizar o interpretar tendencias y enunciar relaciones de estructura-actividad. Para ello, emplea una amplia gama de técnicas teóricas en constante desarrollo y mejora. La naturaleza del modelo molecular de interés y la del problema o propiedad por estudiar condicionan la selección del método usado⁶⁴.

La química computacional está involucrada con el proceso de descubrimiento de nuevos fármacos, el cual es bastante complejo, sin embargo, Prieto⁶⁵ menciona que, gracias al desarrollo tecnológico, el proceso de evaluación e identificación de nuevos fármacos se ha agilizado por medio de herramientas como simulaciones de procesos biológicos, cálculo de

propiedades y la comparación de estructuras de manera sistémica, aplicadas exitosamente al descubrimiento y desarrollo de fármacos y que forman parte de la química computacional. La química computacional y la química informática, las cuales hacen uso de ecuaciones, modelos y técnicas computacionales para resolver problemas en química, forman parte del diseño de fármacos asistido por computadoras (DIFAC) que se definirá en párrafos posteriores.

2.7.2 Diseño de fármacos asistido por computadoras

El diseño de fármacos asistido por computadoras (DIFAC) está estrechamente relacionado con múltiples disciplinas científicas asociadas al modelado molecular: la químiainformática, química teórica y química computacional. Si bien, el progreso de la ciencia en torno al diseño de fármacos mediante programas computacionales facilita este proceso con programas computacionales de fácil acceso y uso, la aplicación adecuada es poco común⁶⁶.

Figura 7. Líneas de investigación del diseño de fármacos asistido por computador



Fuente: Referencia ⁶⁶.

2.7.3 Cribado virtual

El cribado virtual se define como un filtrado computacional de las moléculas para poder seleccionar las que presenten las mejores características, lo que se conoce como Hits; esto para después llevar a cabo su evaluación experimental. El cribado agiliza el

descubrimiento y el desarrollo de fármacos debido a que este disminuye significativamente los ensayos biológicos que se harían si no se tuviera a mano dicho filtrado. Sin embargo, al ser un ensayo *in silico*, se debe probar sus predicciones mediante ensayos experimentales⁸.

Un protocolo de cribado virtual incluye al menos tres pasos: el curado o preparación de las estructuras, el cual consiste en determinar de manera correcta las estructuras químicas que se van a emplear, asignar la geometría, cargas y quiralidad adecuadas de los compuestos de interés; el filtrado, el cual consiste en seleccionar los compuestos que mejor cumplan con los criterios de interés; y pruebas *in silico*, en las cuales se puede incluir el acoplamiento molecular, dinámica molecular y similitud química. Una vez terminado este ciclo se pueden añadir pruebas, como un modelo descriptivo con los resultados obtenidos o iniciar el protocolo nuevamente para refinar los resultados⁶⁵.

2.7.4 Ligando molecular

Los ligandos se consideran como un gran grupo de moléculas pequeñas de diferente naturaleza, entre ellas hormonas, neurotransmisores, fármacos o compuestos aislados, a partir de diferentes fuentes naturales (como los alcaloides presentes en extractos de plantas). Los blancos terapéuticos son generalmente moléculas grandes como ácidos nucleicos (DNA/RNA) o proteínas. Anudado a lo anterior, un ligando que se une a su blanco correspondiente puede tener una actividad biológica, ya sea de inhibición o de activación. Los principios activos de los fármacos cumplen la función de ligandos y de esta manera producen un efecto biológico beneficioso al consumirlos. Entre más estable, específica y favorable sea la unión entre un ligando (fármaco) y su blanco proteico (diana terapéutica), mayor será su actividad biológica, es decir, el fármaco será más efectivo⁶⁷.

2.7.5 Hits

Se le conoce como Hit a una sustancia activa que tiene una actividad preeminente para la diana molecular y que además, cumple con varios criterios como una actividad reproducible en un bioensayo relevante, una estructura comprobado y alta pureza, especificidad por la diana estudiada, un potencial comprobado y una estructura químicamente manejable, es decir, moléculas que presenten cierta afinidad por una diana⁶⁸.

La identificación de los resultados de una nueva diana suele implicar el cribado de una amplia gama de pequeñas moléculas estructuralmente diversas, de un proceso en un

bioensayo *in vitro*. Otra posibilidad es analizar las moléculas pequeñas por su potencial, para modular un proceso biológico que se considera crítico en la enfermedad o donde se cree que la diana desempeña un papel importante⁶⁸.

La miniaturización y la robótica facilitan el proceso al hacer que el número de compuestos posibles de analizar aumenten considerablemente y se pueden cribar miles de compuestos en un día. Una vez descubierto un Hit, su actividad debe ser comprobada y validada⁶⁸. Los criterios típicos de validación de un Hit se observan en la Tabla 9.

Tabla 9. Criterios típicos para la validación de un Hit

| |
|---|
| El Hit debe ser activo <i>in vitro</i> y ser susceptible de actividad <i>in vitro</i> en modelos de diana o de enfermedad. |
| El Hit no debe mostrar toxicidad relacionada con el éter humano (Herg). |
| Los análogos del Hit deben mostrar relaciones estructura actividad (SAR). |
| Deben evaluarse propiedades fisicoquímicas y ADME básicas de la serie de fármacos seleccionados con el fin de identificar posibles propiedades no deseadas en la serie y evaluar las relaciones estructura-propiedades no deseadas. |
| El Hit no debe contener funciones químicas reactivas. |
| El Hit debe proporcionar oportunidades de patente. Solo así se puede convertir en una sustancia líder, también llamada "lead". |

Fuente: Elaboración propia a partir del a referencia ⁶⁸.

2.7.6 Drogabilidad o "Druglikeness"

Antoine *et al.*⁶⁹, definen la drogabilidad o druglikeness como la "semejanza del fármaco", esta evalúa cualitativamente la posibilidad de que una molécula se convierta en un fármaco oral con respecto a la biodisponibilidad. La similitud de los medicamentos se estableció a partir de inspecciones estructurales o fisicoquímicas de compuestos de desarrollo lo suficientemente avanzados como para ser considerados candidatos orales a fármacos.

2.7.6.1 Filtro Lipinski

El filtro lipinski, también conocido como *la regla de 5*, es un conjunto de reglas *in silico* aplicado en el descubrimiento de fármacos para anteponer los compuestos que presentan un mayor cumplimiento por las reglas que dicho filtro dispone. Según Keble⁷⁰, se

ha producido un gran esfuerzo por desarrollar reglas y parámetros en modelos informáticos para predecir propiedades farmacocinéticas de una manera más adecuada. Entre estas reglas está el filtro Lipinski, diseñado por Chris Lipinski en Pfizer. Por lo tanto, no debe incumplir más de 2 pautas de dicho filtro, las cuales son mencionadas en la Tabla 10. Estas sencillas reglas se derivaron de experiencia y se utilizan casi exclusivamente para preseleccionar compuestos para el cribado. Además de este filtro, existen otros de interés para la determinación de drogabilidad en los fármacos, tales como los métodos Ghose, Veber y Muegge (Tabla 10). Asimismo, existen diversos parámetros para mejorar el descubrimiento de fármacos, entre ellos PAINS y Brenk, de los cuales se hablan en el siguiente apartado.

Tabla 10. Criterios para el filtro los filtros Lipinski, Veber, Ghose y Muegge

| Filtro | Criterio |
|---------------|---|
| Lipinski | Peso molecular menor o igual a 500 Da Coeficiente de partición (LogP) menor o igual a 5 No más de 10 grupos aceptores de hidrógenos No más de 5 grupos donadores de hidrógenos |
| Ghose | Peso molecular de 160-480 LogP de -0.4 a 5.6 Refractividad molar de 40-130 Número de átomos de 20-70 Superficie polar menor a 140 |
| Veber | Número de enlaces rotables menor o igual a 10 Superficie polar menor o igual a 140 |
| Muegge | Peso molecular entre 200-600 Da. LogP entre -2 – 5. Área superficial menor o igual a 150 Å. No más de 10 aceptores de hidrógenos No más de 5 donadores de hidrogeno Enlaces rotables menor o igual a 15 Número de anillos aromáticos no mayor a 7 |

Fuente: Elaboración propia a partir de la referencia⁷⁰.

2.7.7 PAINS

Los compuestos de interferencia pan-ensayo (PAINS, por sus siglas en inglés) también conocidos como compuestos promiscuos, son moléculas que contienen subestructuras que muestran una potente respuesta en los ensayos, independientemente de la proteína objetivo. Estos compuestos muchas veces confieren resultados falsos positivos en cribados de alto rendimiento (HTS) ⁶⁹.

Según lo mencionan Vidler *et al.*⁷¹, la problemática de la interferencia de los ensayos bioquímicos que da lugar a falsos positivos, es que puede dar lugar a un importante desperdicio de recursos para los investigadores originales, o bien, a la presentación de información incorrecta, que puede contaminar la literatura científica y desperdiciar los recursos de otros. Conocer las causas de las interferencias en los ensayos resulta beneficioso tanto para los equipos de descubrimiento de fármacos académicos como para los industriales, pues les permite disminuir el desperdicio, centrándose en los Hits que tienen más probabilidades de ser verdaderamente activos. No se conoce una lista completa de los mecanismos que causan este comportamiento, pero los mecanismos reportados incluyen la alquilación de proteínas por motivos electrófilos, los ciclos redox, la agregación de compuestos, las impurezas de la muestra, o la interferencia en la propia tecnología de ensayo.

2.7.8 Brenk

La alerta Brenk consiste en una lista de 105 fragmentos identificados por ser supuestamente tóxicos, químicamente reactivos, metabólicamente inestables o tener propiedades responsables de una farmacocinética deficiente⁶⁹. Esta alerta se utiliza para la identificación de fragmentos potencialmente problemáticos que arrojan resultados biológicos falsos positivos.

2.7.9 Relaciones cuantitativas de estructura-actividad (QSAR)

Las relaciones estructura-actividad (QSAR) intentan describir y cuantificar la relación que existe entre la estructura química y la actividad biológica. Las sustancias investigadas deben seguir una serie químicamente uniforme y deben interactuar con la misma diana biológica. También deben mostrar el mismo modo de acción. Por ejemplo, los análogos inhibidores de una proteína concreta pueden compararse entre sí, pero no diferentes hipotensores, que tienen diferentes modos de acción sobre diferentes proteínas diana. La

correlación de la actividad biológica con las propiedades fisicoquímicas siempre está relacionada con la potencia relativa en un modelo de ensayo, pero no con las diferentes calidades de efecto. El origen de las correlaciones cuantitativas entre la estructura química y el efecto biológico es la suposición totalmente razonable de que las diferencias en las propiedades fisicoquímicas son responsables de la potencia relativa de las interacciones del fármaco con las macromoléculas biológicas⁷².

2.8 Síntesis orgánica

La palabra “síntesis” viene del griego σύνθεσις, formada por σύν que significa junto con y θέσις que significa colocación, por lo tanto, síntesis, significa “poner junto”, es decir, unir dos elementos para formar algo más complejo. Esta palabra se ha utilizado en el ámbito de la química desde hace unos 300 años, antes de que existieran las ideas modernas sobre la estructura química y antes incluso de la teoría atómica de Dalton. La síntesis química puede definirse entonces, como la construcción planificada de compuestos por aplicación de reacciones químicas⁷³.

La síntesis orgánica es el cambio de una molécula en otra y esto involucra diferentes procesos tales como: 1) incorporaciones, en donde la molécula aumenta en el número de átomos que la conforman, 2) degradaciones en el cual la molécula disminuye en el número de átomos que la conforman y reordenamientos 3) en donde la molécula mantiene el número y tipo de átomos que la conforman, pero cambia la secuencia de cómo se unen los átomos. En un proceso sintético pueden o no ocurrir las tres cosas simultáneamente⁷⁴.

En el área farmacéutica sólo algunas sales, como el antitumoral cis-platino, son de tipo no orgánico sobre la prácticamente totalidad de fármacos de naturaleza orgánica. El origen de estas sustancias activas puede ser variable, es decir, a partir de fuentes naturales, por síntesis química, microorganismos o por combinación de éstos⁷⁵.

2.8.1 Grupos funcionales

Saladin⁷⁶, menciona que los grupos funcionales están compuestos generalmente por un esqueleto de carbono y otros átomos como nitrógeno, oxígeno o azufre; estos grupos forman parte de una molécula más grande y determinan muchas de las propiedades de una molécula orgánica como su solubilidad, estructura, reactividad, entre otras. Los grupos

funcionales se comportan de manera muy similar a las moléculas de las que forman parte. En la Figura 11 se muestran los principales grupos funcionales.

Figura 10. Principales grupos funcionales

| Compuesto | Estructura general | Grupo funcional | Ejemplo |
|------------------------|--|---|---|
| Alcanos | $R-H$ | No hay | CH_3CH_3 |
| Alquenos | $\begin{array}{c} R^1 \quad R^2 \\ \diagdown \quad / \\ C=C \\ / \quad \diagdown \\ R^3 \quad R^4 \end{array}$ | $\begin{array}{c} \diagdown \quad / \\ C=C \\ / \quad \diagdown \end{array}$ | $CH_3-CH=CH_2$ |
| Aromáticos | $\begin{array}{c} R^1 \quad R^2 \\ \diagdown \quad / \\ C=C \\ / \quad \diagdown \\ R^3 \quad R^4 \\ \diagdown \quad / \\ C=C \\ / \quad \diagdown \\ R^5 \quad R^6 \end{array}$ | $\begin{array}{c} \diagdown \quad / \\ C=C \\ / \quad \diagdown \\ C=C \\ / \quad \diagdown \\ C=C \\ / \quad \diagdown \\ C=C \end{array}$ | $CH_3-C \begin{array}{c} \diagdown \quad / \\ CH-CH \\ / \quad \diagdown \\ CH=CH \end{array}$ |
| Alquinos | $R^1-C \equiv C-R^2$ | $-C \equiv C-$ | $CH_3-C \equiv C-CH_3$ |
| Halogenuros de alquilo | RF, RCl, RBr, RI | $-F, -Cl, -Br, -I$ | CH_3Cl |
| Alcoholes | $R-OH$ | $-OH$ | CH_3CH_2OH |
| Éteres | R^1-O-R^2 | $-O-$ | $CH_3-O-CH_2CH_3$ |
| Aminas | | | |
| Aminas primarias | $R-NH_2$ | $-NH_2$ | CH_3-NH_2 |
| Aminas secundarias | R^1-NH-R^2 | $\begin{array}{c} \diagdown \quad / \\ N-H \end{array}$ | $CH_3-NH-CH_2CH_3$ |
| Aminas terciarias | $\begin{array}{c} R^1-N-R^2 \\ \\ R^3 \end{array}$ | $\begin{array}{c} \diagdown \quad / \\ N \end{array}$ | $CH_3-N-CH_2CH_3$ $\begin{array}{c} \\ CH \\ / \quad \diagdown \\ CH_3 \quad CH_3 \end{array}$ |
| Tioles | $R-SH$ | $-SH$ | CH_3SH |
| Sulfuros | R^1-S-R^2 | $-S-$ | $CH_3-S-CH_2CH_3$ |
| Organometálicos | RM, R_2M, R_3M | $-M$ | $CH_3Li, (CH_3)_2Mg, (CH_3)_3Al$ |
| Aldehídos | $\begin{array}{c} O \\ \\ R-C-H \end{array}$ | $\begin{array}{c} O \\ \\ -C-H \end{array}$ | $\begin{array}{c} O \\ \\ CH_3-C-H \end{array}$ |
| Cetonas | $\begin{array}{c} O \\ \\ R^1-C-R^2 \end{array}$ | $\begin{array}{c} O \\ \\ -C- \end{array}$ | $\begin{array}{c} O \\ \\ CH_3-C-CH_3 \end{array}$ |
| Ácidos carboxílicos | $\begin{array}{c} O \\ \\ R-C-OH \end{array}$ | $\begin{array}{c} O \\ \\ -C-OH \end{array}$ | $\begin{array}{c} O \\ \\ H-C-OH \end{array}$ |
| Ésteres | $\begin{array}{c} O \\ \\ R^1-C-OR^2 \end{array}$ | $\begin{array}{c} O \\ \\ -C-O- \end{array}$ | $\begin{array}{c} O \\ \\ CH_3-C-OCH_3 \end{array}$ |
| Amidas | $\begin{array}{c} O \\ \\ R^1-C-NR^2 \end{array}$ | $\begin{array}{c} O \\ \\ -C-N \end{array}$ | $\begin{array}{c} O \\ \\ CH_3-C-NH_2 \end{array}$ |
| Halogenuros de ácido | $\begin{array}{c} O \\ \\ R-C-X \end{array}$ | $\begin{array}{c} O \\ \\ -C-X \end{array}$ | $\begin{array}{c} O \\ \\ CH_3-C-Cl \end{array}$ |
| Nitrilos | $R-C \equiv N$ | $-C \equiv N$ | $CH_3C \equiv N$ |

Fuente: Tomado a partir de la referencia⁷⁷.

Los alquenos poseen propiedades físicas similares a las de los alcanos, son insolubles en agua, pero bastante solubles en líquidos no polares, como el benceno, éter, cloroformo, otros y son menos densos que el agua. El punto de ebullición aumenta con el número creciente de carbonos; como en el caso de los alcanos, el aumento en el punto de ebullición

es de 20-30 por cada carbono adicional. Las ramificaciones bajan el punto de ebullición de un alqueno. Al igual que los alcanos, los alquenos son solo débilmente polares; debido a que los electrones muy sueltos se desplazan con facilidad, sus momentos dipolares son mayores⁷⁸.

Los alquinos son compuestos de baja polaridad; sus propiedades físicas son principalmente las mismas que las de los alcanos y alquenos. Es decir, son insolubles en agua, pero bastante solubles en disolventes orgánicos como los de baja polaridad usuales: ligroína, éter, benceno, tetracloruro de carbono. Son menos densos que el agua y sus puntos de ebullición muestran el aumento usual con incremento del número de carbonos y el efecto común de ramificación de las cadenas. Los puntos de ebullición son casi los mismos que para los alcanos o alquenos y el esqueleto carbonado es igual⁷⁸.

2.8.2 Reacciones químicas

2.8.2.1 Reacción de sustitución

Las reacciones de sustitución se dan cuando un átomo o un grupo atómico reemplaza a otro de la molécula inicial⁸⁰.

2.8.2.2 Reacción de adición

Este tipo de reacción ocurre cuando una molécula se une a otra para dar la suma de las dos. La reacción de sustitución se basa en cuatro vías para los mecanismos de adición a enlaces múltiples, tres de las cuales se llevan a cabo en dos etapas. La reacción comienza con el ataque de un electrófilo, nucleófilo o radical libre; el segundo paso consiste en la combinación del intermedio resultante en la primera etapa con las especies negativas, positivas o neutras, en función del intermedio formado. El cuarto tipo de mecanismo consiste en un ataque simultáneo que genera el producto en un solo paso⁷⁹.

2.8.2.3 Reacción de eliminación

La reacción de eliminación se produce cuando una molécula pierde alguno de sus átomos y da una molécula con enlace múltiple o un ciclación⁷⁹.

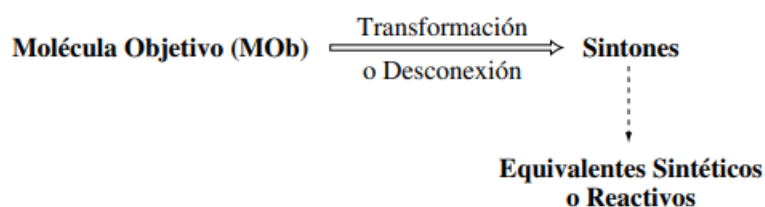
2.8.2.4 Reacción de reorganización o transposiciones

Esta reacción consiste en el cambio de un átomo o grupo atómico desde un átomo de carbono a otro dentro de la misma molécula; estos cambios se denominan transposiciones o migraciones⁷⁹.

2.8.3 Retrosíntesis

En general, el estudio de la química orgánica se inicia con la estructura y las propiedades de los grupos funcionales y se continúa con la reactividad de dichos grupos funcionales (mecanismos, selectividad, otros) con lo que se aprende a transformar un producto de partida en un determinado producto final. Sin embargo, cuando se plantea la preparación de un determinado compuesto orgánico (compuesto objetivo) se debe realizar el proceso inverso, es decir, se deben buscar primeramente los productos de partida a partir del compuesto objetivo. Este proceso se llama análisis retrosintético y se representa con el símbolo (\Rightarrow). La retrosíntesis consiste, básicamente, en desconectar enlaces carbono-carbono y carbón-heteroátomo para formar fragmentos más simples hasta llegar a los posibles productos de partida⁸⁰. En la Figura 14 se detalla el proceso de un análisis retrosintético.

Figura 13. Resumen del proceso retrosintético



Fuente: Referencia⁷⁹.

El producto de partida generalmente se realiza con base en factores experimentales y económicos. En un análisis retrosintético no es necesario tener en cuenta dichos factores. Se representan los productos de partida como unos agentes idealizados, llamados sintones. Los sintones son los fragmentos de moléculas a los que se asocia una polaridad (+ o -) a partir de los cuales se pretende buscar los reactivos que se utilizarán en la síntesis que se pretende desarrollar. Es importante diferenciar los reactivos de los sintones; estos son herramientas conceptuales que permiten la planificación de una secuencia sintética, mientras que los reactivos son especies reales⁷⁹. En la Tabla 11 se resumen las diferencias de una síntesis con respecto a un análisis retrosintético.

Tabla 11. Diferencias entre análisis retrosintético y síntesis

| Síntesis | Retrosíntesis |
|--|---|
| Está representado mediante una flecha simple → | Se representa por una flecha doble ⇒ |
| El proceso es una reacción | El proceso es una transformación |
| La reacción se obtiene por la acción de un reactivo sobre el producto de partida | La transformación da lugar a los sintones que se identificarán en los reactivos de partida. |

Fuente: Elaboración propia a partir de la referencia ⁷⁹.

2.8.3.1 Sintón

Los sintones, como se mencionó anteriormente, son aquellos fragmentos estructurales, usualmente de carácter teórico, producto de una desconexión. Por otra parte, aquel compuesto orgánico o reactivo de existencia real que se utiliza en la práctica como fuente de generación del sintón, se denomina equivalente sintético. Una de las reacciones sintéticas de mayor uso son las de tipo polar, las cuales pueden ser analizadas mediante una ruptura heterolítica teórica la cual produce un sintón que posee un átomo polarizado negativamente (un donador de electrones) y otro que posee un átomo polarizado positivamente (un aceptor de electrones)⁶³.

CAPÍTULO III-MARCO METODOLÓGICO

3.1 Enfoque

El enfoque de esta investigación es de tipo mixto, método en donde se ve implicado un conjunto de procesos de recolección, análisis y vinculación de datos cuantitativos y cualitativos en un mismo estudio o una serie de investigaciones, para responder a un planteamiento del problema. Los métodos mixtos utilizan evidencia de datos numéricos, verbales, textuales, visuales, simbólicos y de otras clases para entender problemas en las ciencias⁸¹.

3.2 Diseño

El diseño de la presente investigación posee características de tipo exploratorio secuencial. Hernández *et al.*⁸¹ mencionan que este diseño se compone de dos etapas, la primera, en donde se recolectan y analizan datos cuantitativos o cualitativos, y la segunda, en donde se recaban y analizan datos del otro método. Normalmente, cuando se recolectan primero los datos cualitativos, la intención es explorar el planteamiento con un grupo de participantes en su contexto, para posteriormente expandir el entendimiento del problema en una muestra mayor y poder efectuar generalizaciones a la población. Para el desarrollo de análogos de curcumina se deben obtener datos cualitativos referentes a la información fisiopatológica de la psoriasis, características de la curcumina y la relación de estas dos, para después, con la información obtenida, modificar la molécula de curcumina original a través de métodos *in silico* y posteriormente realizar el anclaje molecular y el análisis de la factibilidad de parámetros sintéticos correspondientes, a través de métodos computacionales.

3.3 Fuentes de Información

El presente trabajo de investigación se basó en el empleo de artículos científicos y fuentes bibliográficas focalizadas principalmente en las características de la molécula de curcumina y el desarrollo de análogos a través de métodos computacionales.

Tabla 12. Cantidad de artículos según el nivel de evidencia

| Nivel de evidencia | Tipo de estudio | Cantidad según tipo de estudio | Cantidad según nivel de evidencia | % |
|---------------------------|--|---------------------------------------|--|-------------|
| 2 | Estudio de cohorte retrospectivo | 1 | 1 | 6% |
| 3 | Revisión sistemática de estudios observacionales estudios de casos | 1 | 1 | 6% |
| 4 | Experimental | 4 | 4 | 22% |
| 5 | Revisión bibliográfica | 9 | 12 | 66% |
| | Estudio descriptivo | 3 | | |
| Total..... | | 18 | 18 | 100% |

Fuente: Elaboración propia, 2022.

3.4 Criterios de inclusión y exclusión

En la Tabla 13 se mencionan los criterios de inclusión y exclusión que se llevaron a cabo para desarrollar la selección de artículos.

Tabla 13. Criterios de inclusión y exclusión

| Criterios de inclusión | Criterios de exclusión |
|--|--------------------------------|
| Artículos de psoriasis | Artículos de dermatitis |
| Artículos de cúrcuma | Artículos de Aloe Vera |
| Artículos de química medicinal Artículos de química orgánica Artículos de biología molecular | Artículos de química analítica |

Fuente: Elaboración propia, 2022.

3.5 Variables de la investigación

En la Tabla 14 se observa las variables del presente trabajo de investigación

Tabla 14. Cuadro de operacionalización de variables

| Objetivo | Variable | Concepto | Indicador | Instrumento |
|--|--------------------------------------|--|---|----------------------------|
| Señalar las generalidades fisiopatológicas de la psoriasis en adultos y sus principales tratamientos farmacológicos. | Fisiopatología | Es la rama de la fisiología que se encarga de los mecanismos de acción de las enfermedades y sus características clínicas | Psoriasis | Artículos científicos |
| Identificar propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas de una biblioteca de análogos de curcumina de acuerdo con un razonamiento sobre buenas características de un posible principio activo, con apoyo de herramientas computacionales | Análogos de la molécula de curcumina | Compuesto químico que estructuralmente es semejante a una sustancia bioactiva, pero que difiere funcionalmente de la misma, tanto por ser inactivo como por mostrar acciones opuestas o incrementadas respecto a la molécula original. | Propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas | Marvin Sketch SwiisADME |

| | | | | |
|--|---|--|-------------------------------------|-----------------|
| como SwissADME y Marvin Sketch. | | | | |
| Señalar la interacción de los análogos de curcumina con dianas moleculares involucradas en la psoriasis mediante métodos de anclaje molecular. | Interacción de los análogos formulados con la diana molecular | Técnica de mecánica molecular ampliamente utilizada para predecir energías y modos de enlace entre ligandos y proteínas, información de gran utilidad en el estudio de nuevos compuestos con efectos terapéuticos. | Cambio de la energía de libre Gibbs | PyRX Chimera |
| Analizar la factibilidad de los parámetros obtenidos en la simulación computacional para su implementación en el diseño de posibles rutas metodológicas de síntesis de | Síntesis química | Producción de compuestos químicos a partir de compuestos simples mediante el empleo de reacciones químicas | Retrón Sintón Transformada | IBM RXN. |

| | | | | |
|---|--|--|--|--|
| prototipos derivados de curcumina con potencial terapéutico en psoriasis. | | | | |
|---|--|--|--|--|

Fuente: Elaboración propia, 2022.

3.6 Procedimiento de recolección y Análisis de Datos

Para el presente trabajo de investigación se recopilará información a través de una selección exhaustiva de artículos científicos, con el propósito de determinar las modificaciones moleculares óptimas para el desarrollo de análogos de curcumina, como fundamento para después desarrollar estos análogos mediante la utilización de una serie de herramientas computacionales y el análisis de factibilidad de parámetros para la síntesis de la molécula líder correspondiente.

3.7 Instrumentos

Los instrumentos que se utilizarán para llevar a cabo el presente trabajo de investigación será tecnología digital, como Marvin Sketch, Chimera, PyRX, SwissADME, IBM RXN, las cuales se mencionan en la Tabla 15. Estas herramientas permiten diseñar análogos de interés para el estudio.

Tabla 15. Herramientas utilizadas para el desarrollo de análogos de curcumina

| Herramienta | Uso |
|-------------------|---|
| Open Babel | Es un sitio web que permite convertir formatos utilizados en química medicinal ⁸² . |
| Pubchem | Pubchem es una base de datos química abierta que recopila información sobre estructuras químicas, identificadores, propiedades químicas y físicas, actividades biológicas, patentes, salud, |

| | |
|--------------------------|--|
| | seguridad, datos de toxicidad, entre otros ⁸³ . |
| MarvinSketch | La herramienta Marvin Sketch es un editor químico avanzado el cual permite dibujar estructuras químicas, compuestos y reacciones, que se utilizó para el diseño de análogos de curcumina. |
| Protein Data Bank | Protein data bank es una página web la cual contiene información acerca de proteínas, de ácidos nucleicos, ensamblajes complejos, la cual se utilizó para obtener las dianas moleculares. |
| Chimera | La chimera es un programa que analiza estructuras moleculares y datos relacionados. |
| GeneCards | Es una base de datos que se utiliza para buscar genes humanos. |
| PyRX | Es un programa usado para el descubrimiento de fármacos que se puede utilizar frente a posibles dianas de fármacos. Se usó en la presente investigación para la realización del anclaje molecular. |
| IBM RXN | Es una herramienta que se utiliza para la predicción de reacciones químicas y retrosíntesis. |
| SWISSADME | Es un sitio web que permite predecir propiedades fisicoquímicas, |

| | |
|--|---|
| | farmacocinéticas, entre otras, de diversas moléculas. |
|--|---|

Elaboración propia, 2022.

3.8 Diseño de experimento

3.8.1 Metodología para la biblioteca de análogos

Para la biblioteca de análogos, primeramente, se recopilará información acerca de la molécula de curcumina, de la cual se tomará su código SMILES a través del sitio web Pubchem, para luego diseñar análogos de curcumina modificando la estructura original de curcumina con la ayuda de la herramienta MarvinSketch. Las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas de los análogos previamente desarrollados se obtendrán del sitio web SwissADME.

3.8.2 Metodología para el anclaje molecular

Para el anclaje molecular, primeramente, se recopilará información relevante acerca de la fisiopatología de la psoriasis y el efecto terapéutico que presenta la curcumina en esta, para luego seleccionar las dianas moleculares que se utilizarán en el anclaje molecular. Dichas dianas se obtendrán mediante el uso del sitio web Protein Data Bank (PDB) y GeneCards. Estas moléculas se prepararán por medio de la herramienta Chimera y Open Babel. La molécula de cúrcuma se obtendrá por medio de Pubchem y se realizará el mismo procedimiento de preparación que el de las dianas moleculares. De los análogos obtenidos, se seleccionarán los Hits, es decir, los análogos que obtengan mejores propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas. Estos Hits también serán previamente preparados, por medio de Chimera y Open Babel.

Una vez terminada la preparación de la diana y los análogos, se llevará a cabo el proceso de anclaje molecular, el cual se realizará mediante el uso de la herramienta PyRX y se determinará la interacción de los Hits con las dianas moleculares, por medio del cambio de la energía libre que Gibbs.

3.8.3 Metodología en análisis de parámetros para la síntesis

Una vez realizada la biblioteca de análogos y el anclaje molecular, se seleccionará la molécula líder, es decir, la molécula que presente mejores cualidades de los Hits seleccionados. Con la herramienta computacional IBM-RXN se obtendrán los parámetros de

síntesis de la molécula líder, para después analizar la factibilidad que presenta dichos parámetros, para la implementación en el diseño de posibles rutas metodológicas de síntesis de prototipos derivados de curcumina con potencial terapéutico en psoriasis.

CAPÍTULO IV-ANÁLISIS DE RESULTADOS

En este apartado se describen los resultados obtenidos en el transcurso de esta investigación, como el diseño de análogos, los parámetros fisicoquímicos de estos, el anclaje molecular con la diana molecular y los parámetros de la síntesis del análogo que mejores características presente.

4.1 Diseño de análogos

Según la información obtenida en diversas fuentes de información, la curcumina presenta un potencial terapéutico en la patología de la psoriasis, por lo que se realizaron 50 análogos de dicha molécula, pretendiendo mejorar las características fisicoquímicas que presentan la molécula de curcumina. Las características fisicoquímicas, farmacocinéticas y parámetros de drogabilidad de la molécula original de la curcumina y sus respectivos análogos, se evaluaron por medio de herramientas como SwissADME. Estas características se reflejan en la Tabla 16 para la molécula original de la curcumina y en la Tabla 17 para los análogos realizados. Con respecto a la molécula de curcumina, según la Tabla 17, cumple con los criterios de drogabilidad, ya que posee un peso molecular menor a 500Da, menos de 5 donadores de hidrógenos, menos de 10 aceptores de hidrógenos y logP menor a 5.

Tabla 16. Propiedades fisicoquímicas de la molécula de curcumina

| Parámetros | Resultados |
|--|--|
| Fórmula | C ₂₁ H ₂₀ O ₆ |
| Peso molecular | 368.38 g/mol |
| Número de hidrógenos donadores | 2 |
| Número de hidrógenos aceptores | 6 |
| LogP | 3.20 |
| Número de enlaces rotables | 8 |
| Área de superficie polar (TPSA por sus siglas en inglés) | 93.06 Å ² |

Fuente: Elaboración propia, 2022.

Tabla 17. Parámetros de drogabilidad de la curcumina

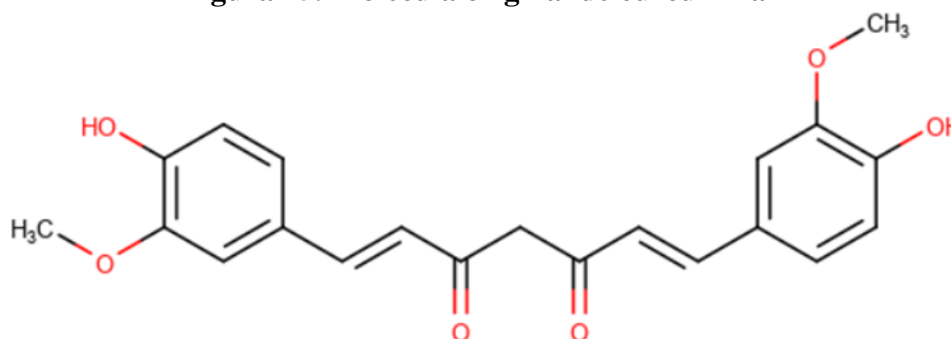
| Parámetro | Cumplimiento |
|-----------|--------------|
| Lipinski | Si cumple |
| Ghose | Si cumple |

| | |
|--------|-----------|
| Muegge | Si cumple |
| Veber | Si cumple |

Fuente: Elaboración propia, 2022.

La molécula de curcumina contiene dos anillos bencenometoxi, unidos por una cadena insaturada. Tiene tres funciones importantes: un grupo fenólico metoxi aromático; Enlazador β -diceto α , β -insaturado. Los grupos aromáticos proporcionan hidrofobicidad y el enlazador aporta flexibilidad. La hidrofobicidad de los curcuminoides los hace poco solubles en agua⁸⁴. En la Figura 16 se muestra la estructura química de la molécula original de curcumina.

Figura 15. Molécula original de curcumina



Fuente: Elaboración propia, 2022.

Como bien lo mencionan Sawsan *et al.*⁸⁵ varios estudios han demostrado que la presencia de la beta-diketona, es decir, molécula que tiene dos cetonas separadas por un átomo de carbono en la estructura química de la curcumina, es una de las principales razones de su inestabilidad y escasa biodisponibilidad. Por esta razón, se procedió a modificar las cetonas con distintos grupos funcionales (OH, NH₂, CH₃) en los análogos del 1 al 7 (Figura 17).

Los halógenos como el flúor son de gran interés en el desarrollo y diseño de fármacos. La introducción de flúor en una molécula puede influir de forma productiva en su conformación, pKa, permeabilidad de la membrana celular, metabolismo y en las propiedades farmacocinéticas. A menudo se introduce para mejorar la estabilidad metabólica y otras veces se utiliza para alterar la lipofílica, la basicidad o con el fin de modificar la

conformación de la molécula y mejorar su unión con la proteína diana⁸⁶. De acuerdo con esto, a los análogos del 10 al 17 se les agregó un flúor (Figura 17).

Según lo mencionan Ipar *et al.*⁸⁷, la curcumina, al poseer un LogP de aproximadamente 3, presenta una baja solubilidad acuosa. Esto genera una problemática en la permeabilidad de dicha molécula ya que, si bien, la lipofilia generalmente aumenta la biodisponibilidad al facilitar el transporte a través de la membrana celular, un aumento elevado de la lipofilia puede conllevar a una baja solubilidad; por eso, un logP mayor a 5, según el filtro Lipinski, implica una baja absorción.

Por consiguiente, se procedió a agregar en los análogos 18 al 27 un grupo hidroxilo (Figura 17), ya que, según lo mencionan Cramer *et al.*⁸⁸, los grupos hidroxilo pueden alterar las propiedades fisicoquímicas de los ligandos, principalmente en un aumento de la polaridad y en consecuencia, un aumento de la solubilidad acuosa.

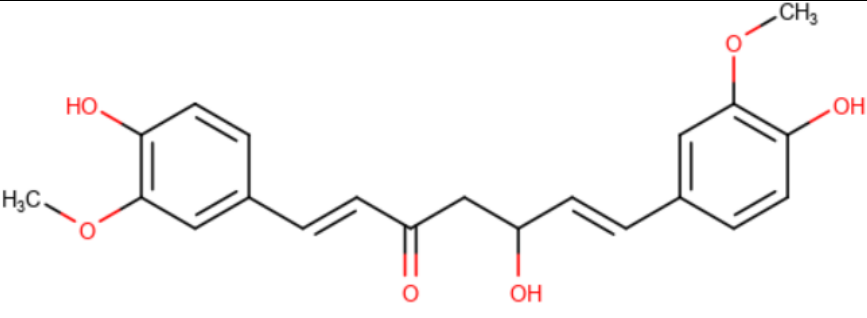
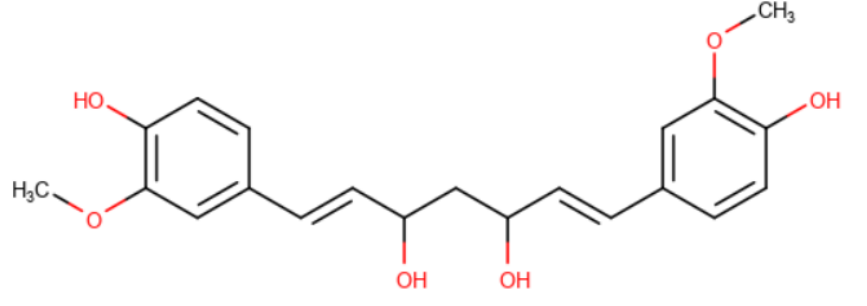
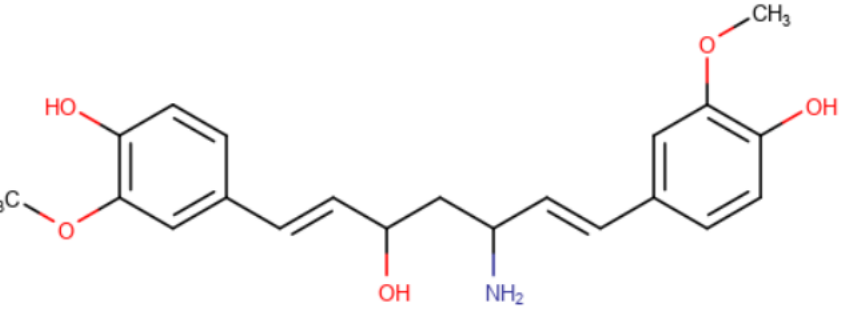
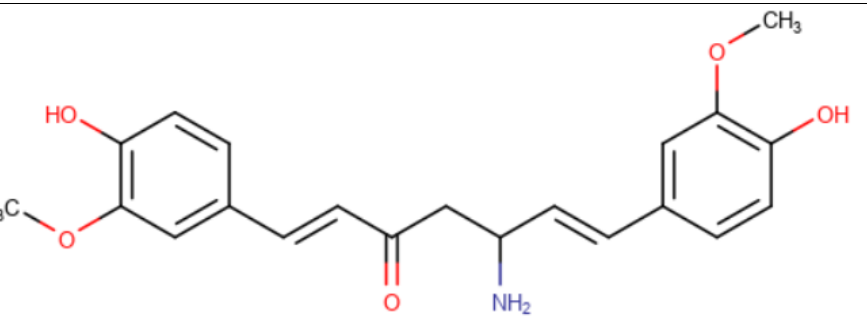
Por su parte Leeson *et al.*⁸⁹, mencionan que los anillos aromáticos aumentan la lipofilia; como se muestra en la Figura 16, la curcumina presenta dentro de su estructura original dos anillos aromáticos. Con el propósito de aumentar la solubilidad acuosa de la curcumina, se procedió a realizar modificaciones de estos anillos aromáticos en los análogos número 28 a 35.

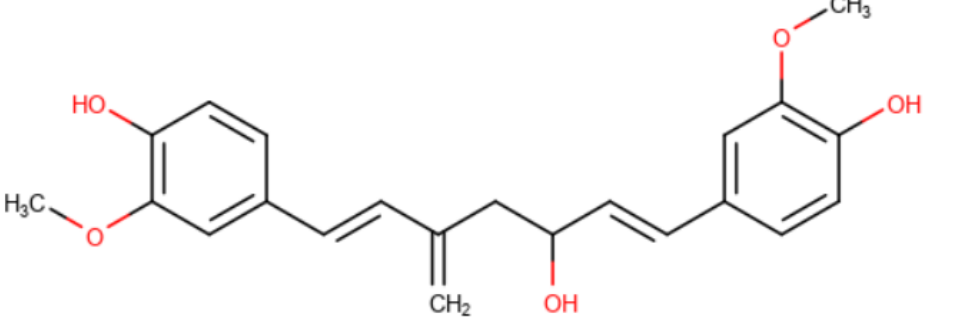
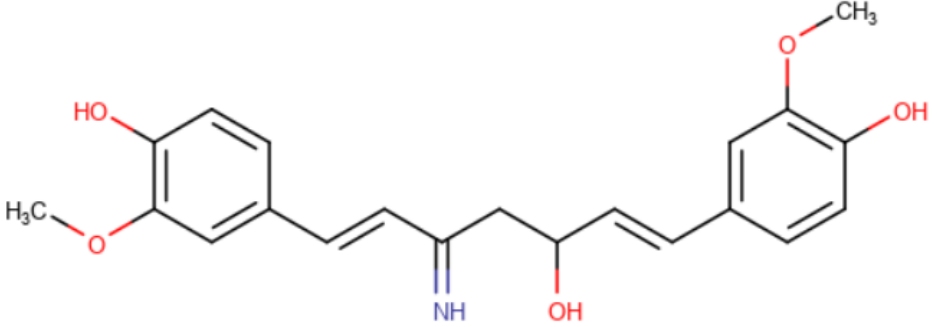
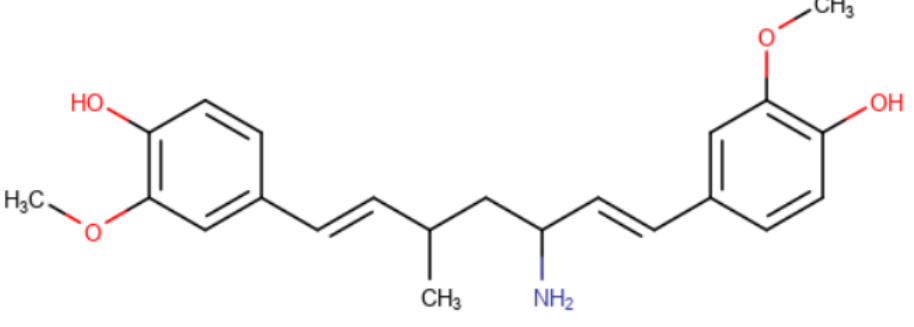
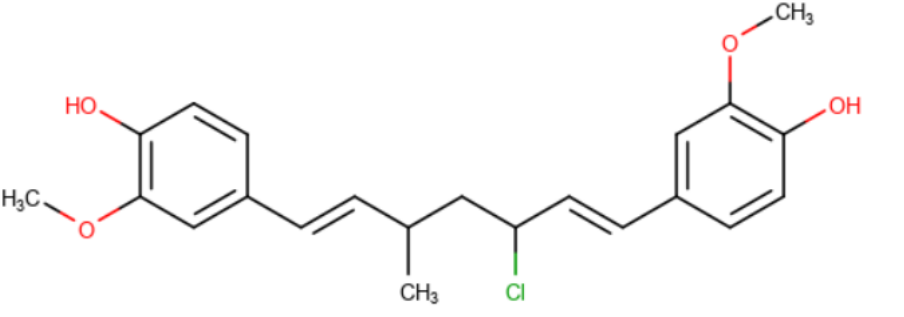
Los ácidos carboxílicos (COOH) a menudo se denominan estructuras privilegiadas para la unión de fármacos a su objetivo, pues participan en interacciones carga-carga específicas. Los ácidos carboxílicos tienen una geometría plana y un pK de alrededor de 5, dependiendo de los grupos vecinos en la estructura, lo cual significa que, al pH fisiológico de 7,4, los ácidos carboxílicos se disocian en iones carboxilato. Esto mejora la solubilidad general en agua del fármaco, así como su capacidad para participar en interacciones electrostáticas relativamente fuertes, como enlaces de hidrógeno e interacciones dipolares⁹⁰. A los análogos del 36 al 45 se les adicionó un grupo carboxilo (COOH) debido a lo anteriormente mencionado (Figura 17).

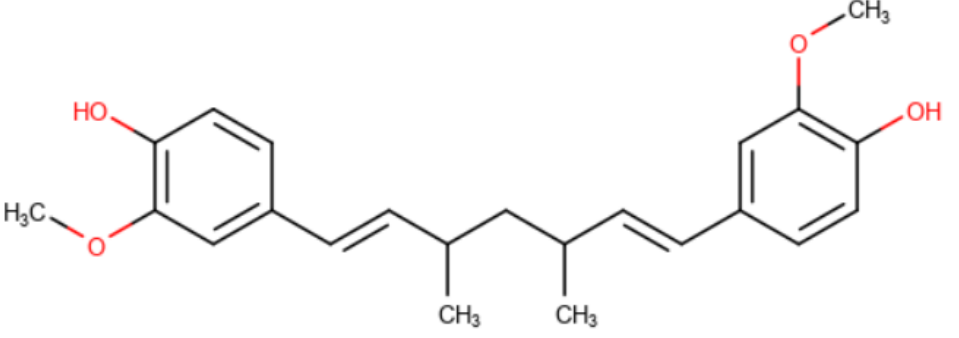
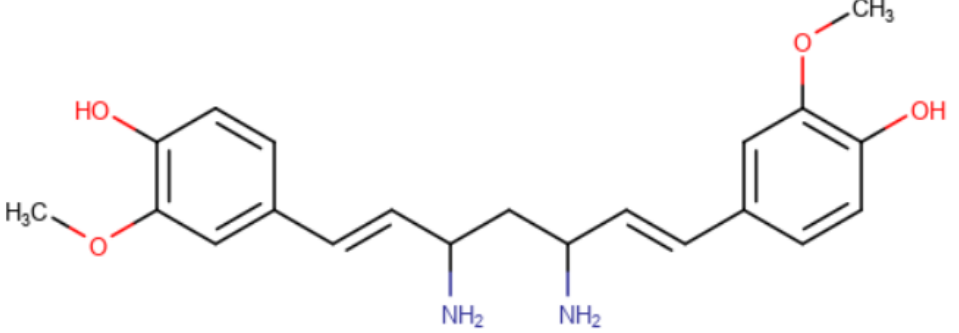
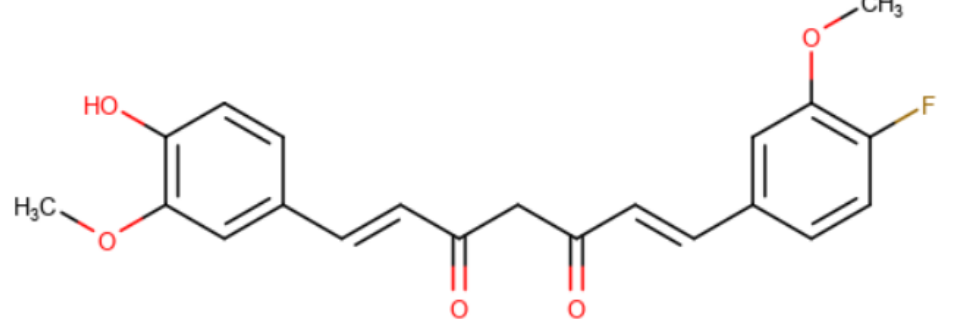
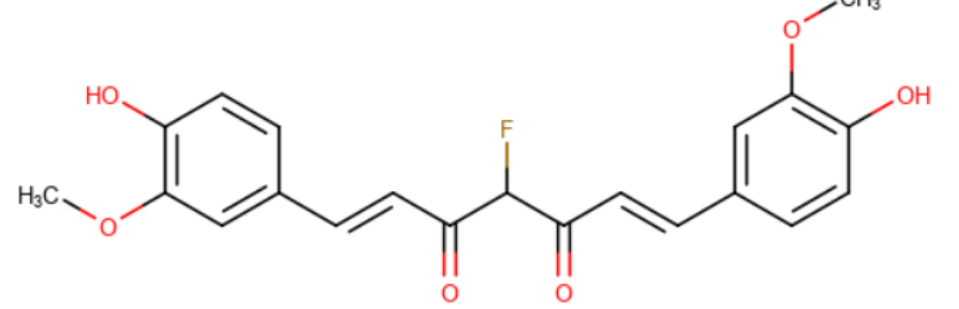
Por último, en vista de que el azufre ofrece propiedades muy interesantes, tales como alta estabilidad, propiedades fisicoquímicas favorables, múltiples funcionalidades

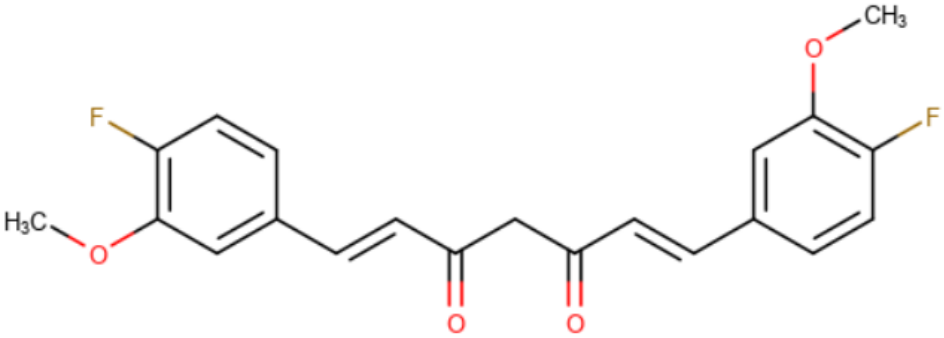
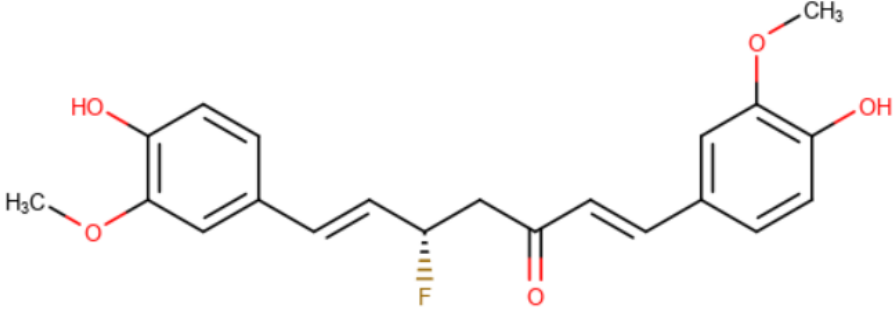
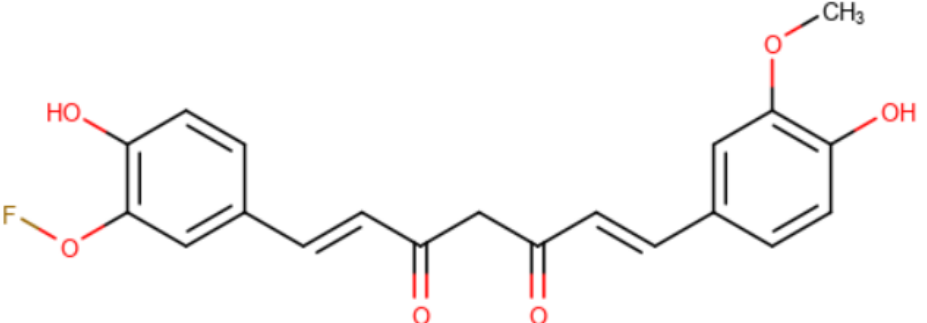
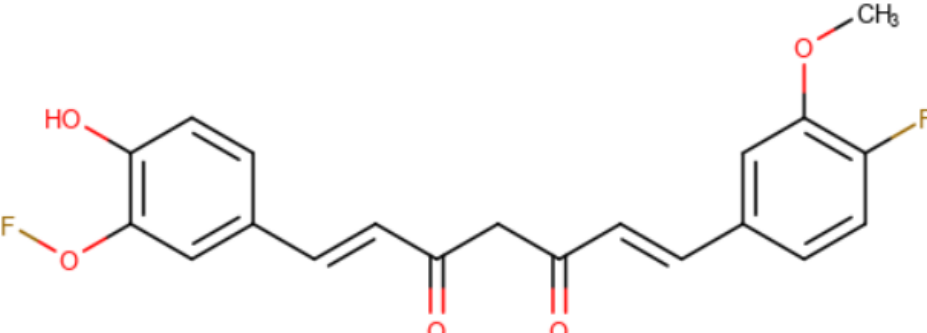
aceptoras/donantes de enlaces de hidrógeno y diversidad estructural⁹¹, a los análogos 46-50 se les añadió dicho grupo funcional (Figura 17).

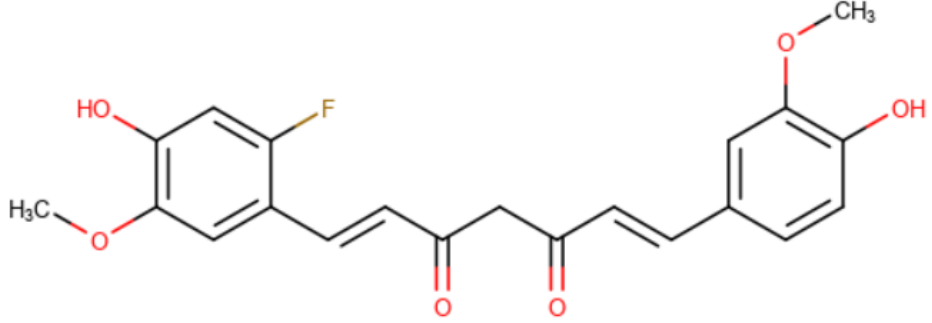
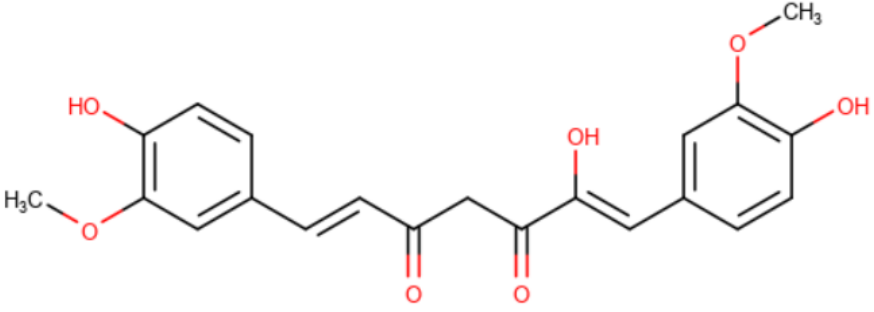
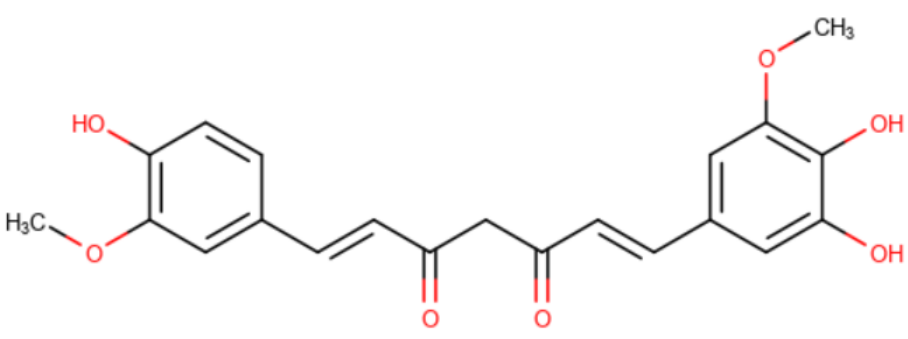
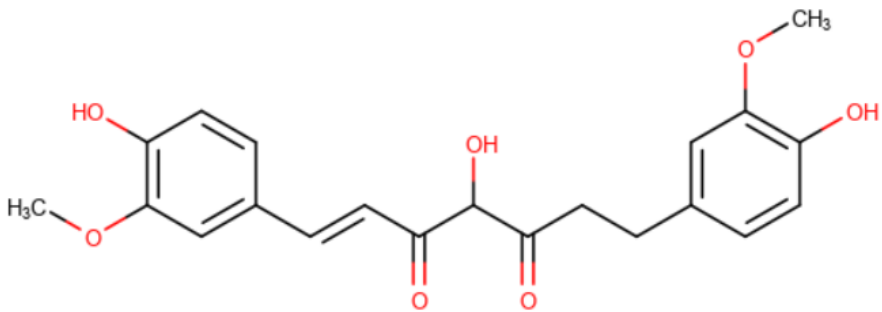
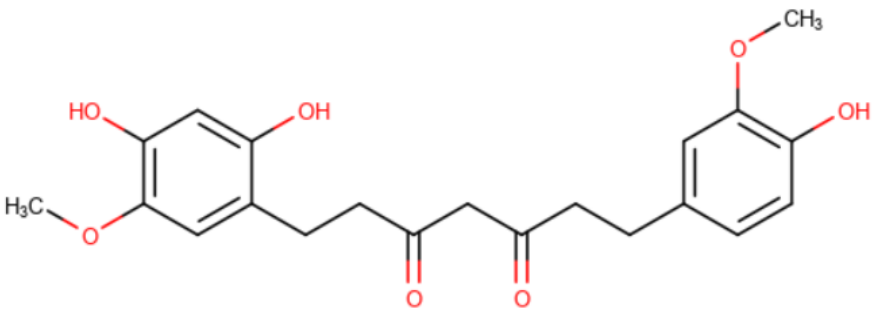
Figura 16. Estructura química de los análogos de curcumina

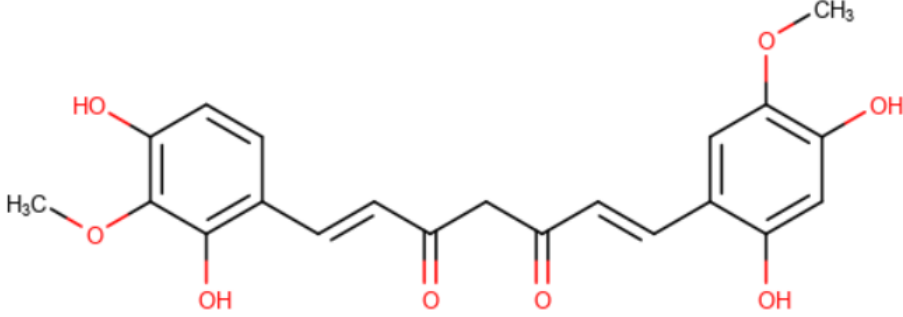
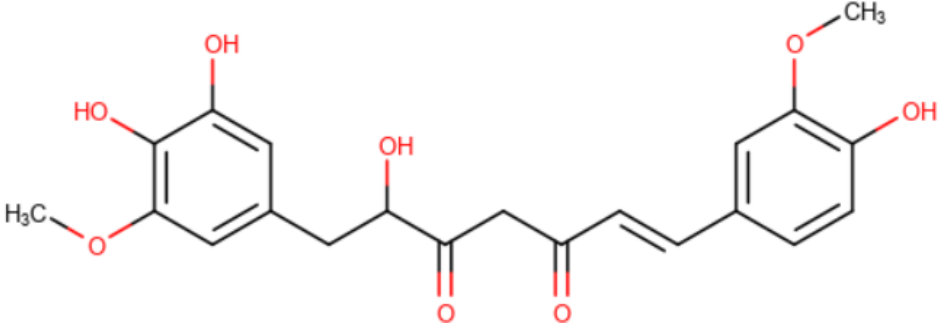
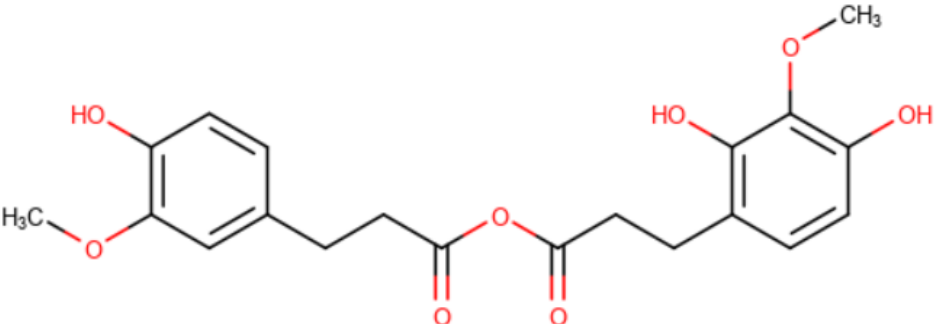
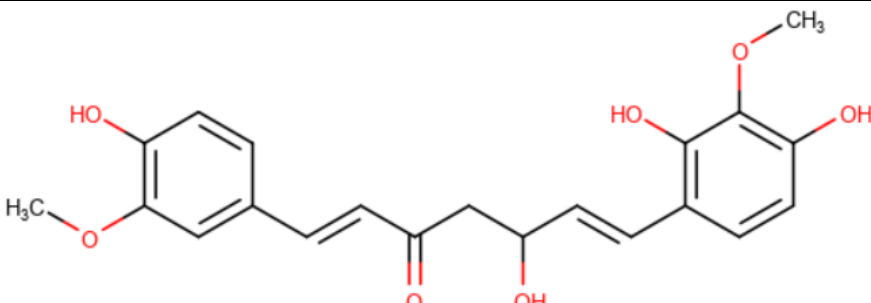
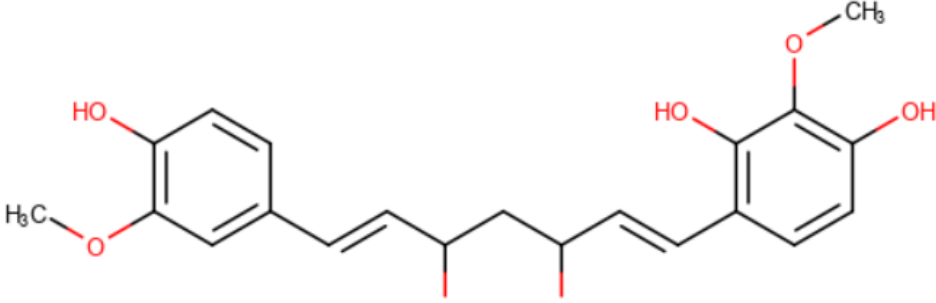
| Molécula | Estructura |
|-----------|--|
| Análogo 1 |  |
| Análogo 2 |  |
| Análogo 3 |  |
| Análogo 4 |  |

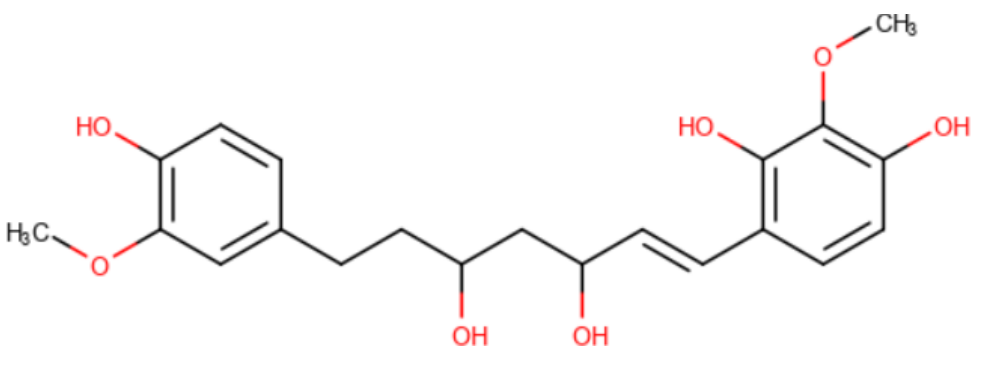
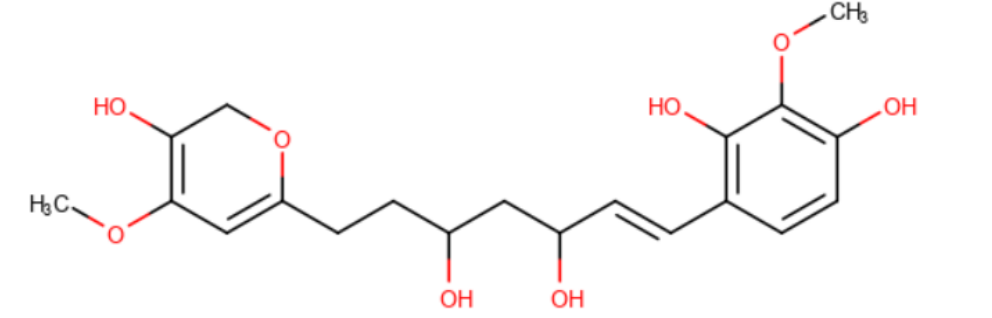
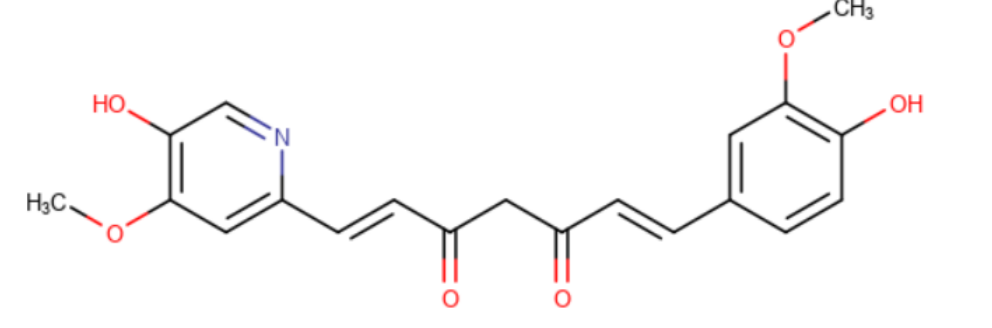
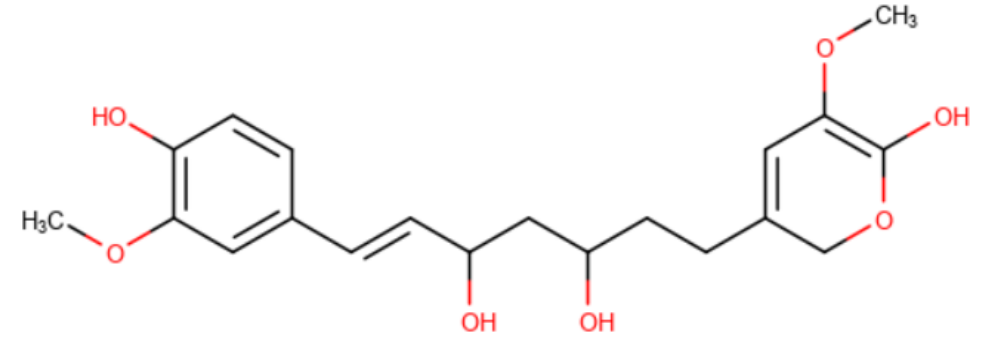
| | |
|-----------|--|
| Análogo 5 |  |
| Análogo 6 |  |
| Análogo 7 |  |
| Análogo 8 |  |

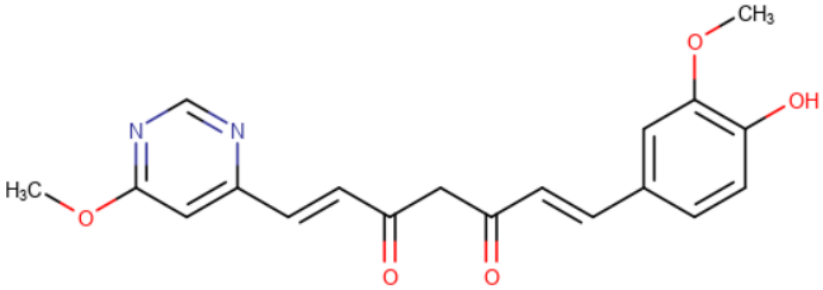
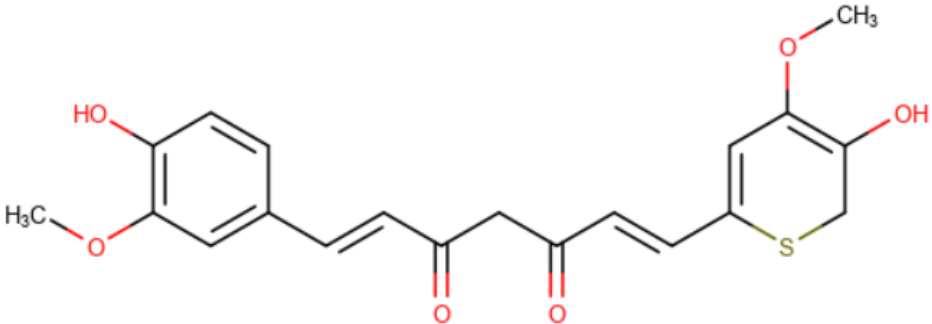
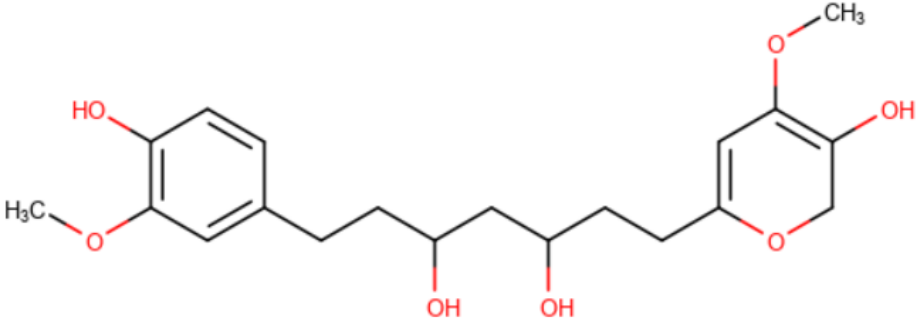
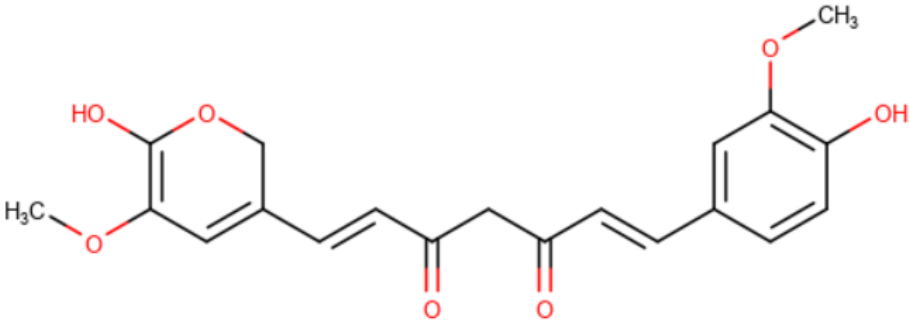
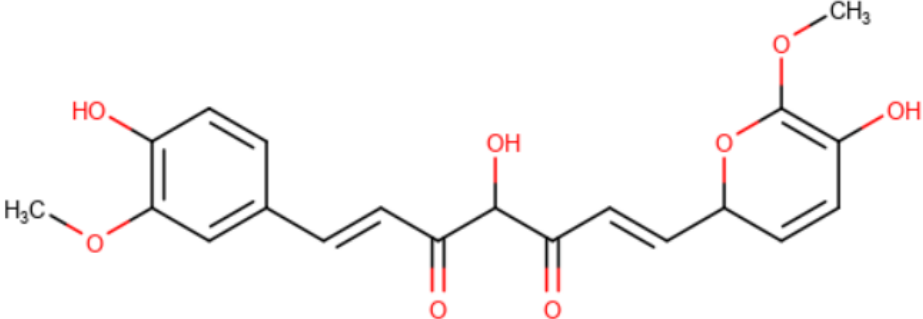
| | |
|------------|--|
| Análogo 9 |  |
| Análogo 10 |  |
| Análogo 11 |  |
| Análogo 12 |  |

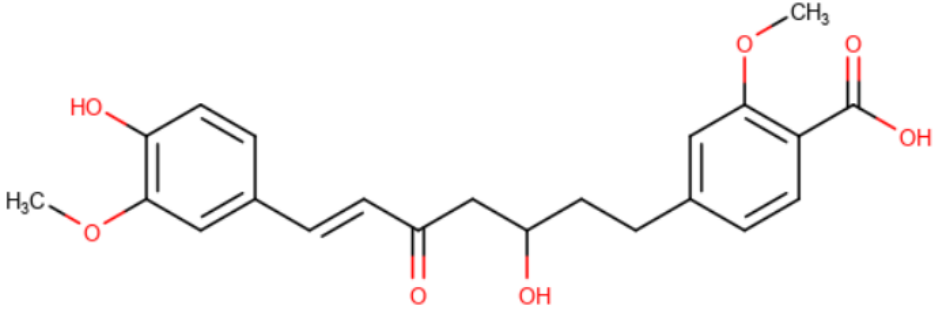
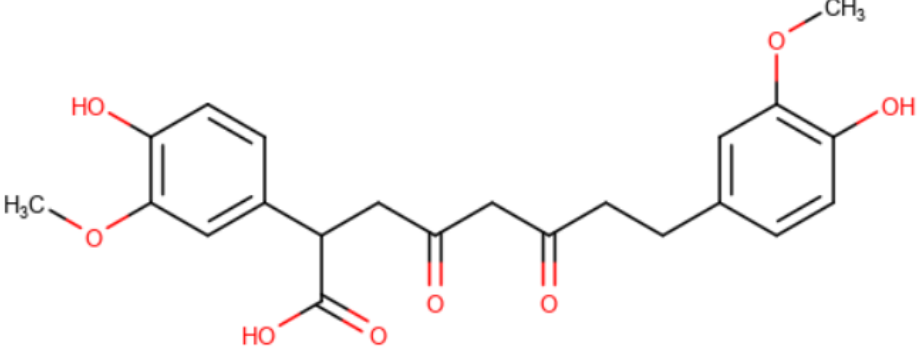
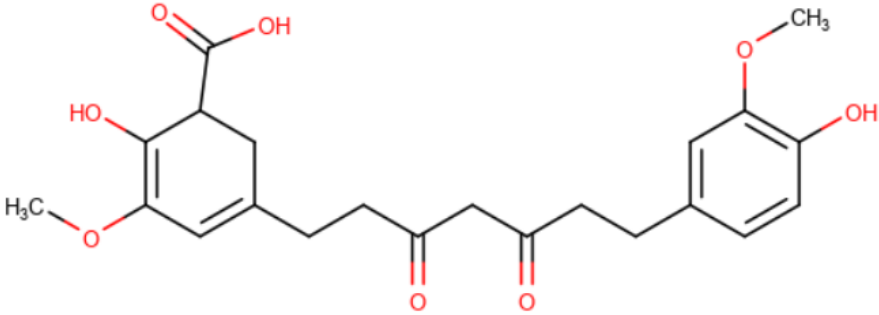
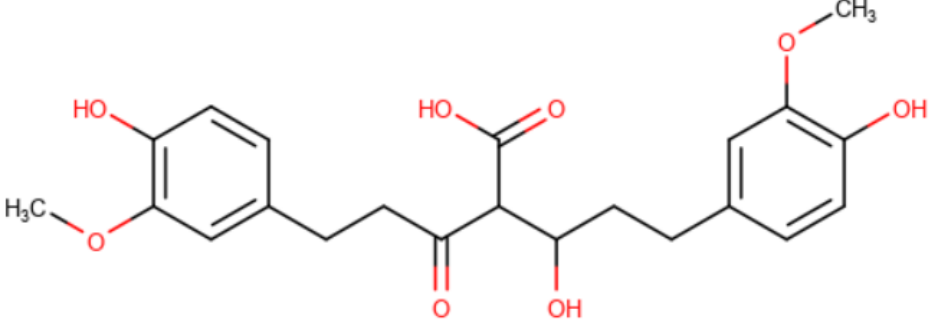
| | |
|-----------------------|--|
| <p>Análogo 13</p> |  |
| <p>Análogo 14</p> |  |
| <p>Análogo 15</p> |  |
| <p>Análogo 16</p> |  |

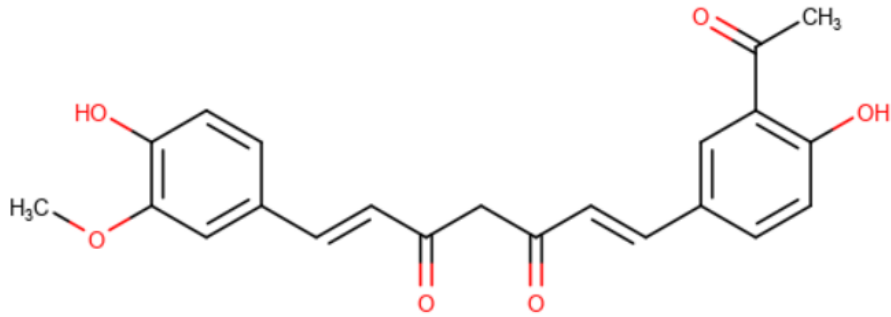
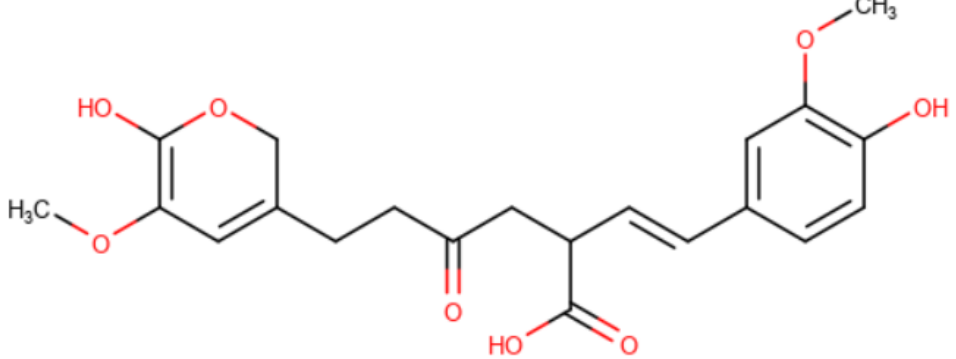
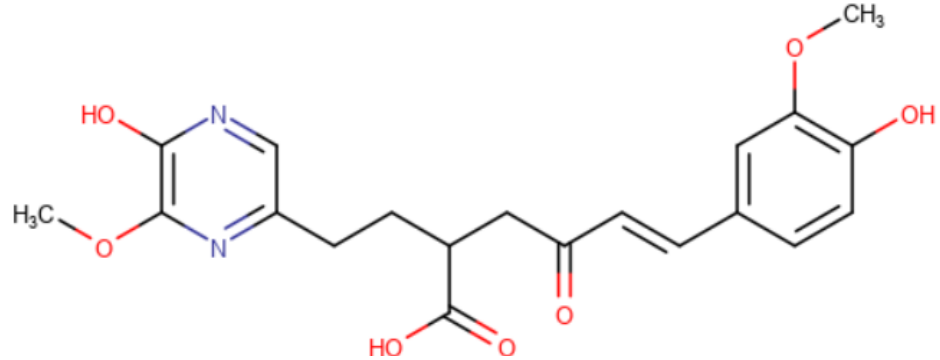
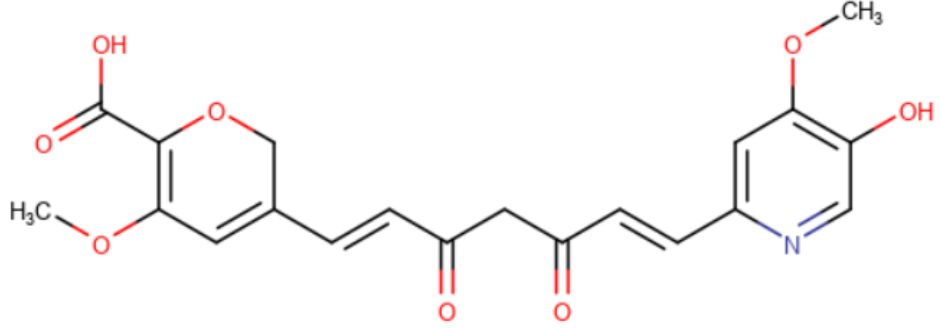
| | |
|-----------------------|--|
| <p>Análogo 17</p> |  |
| <p>Análogo 18</p> |  |
| <p>Análogo 19</p> |  |
| <p>Análogo 20</p> |  |
| <p>Análogo 21</p> |  |

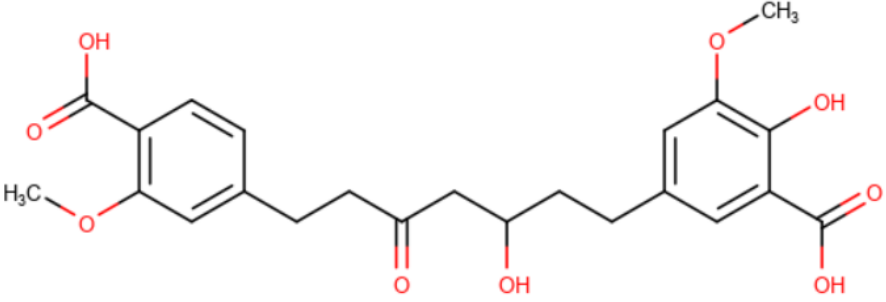
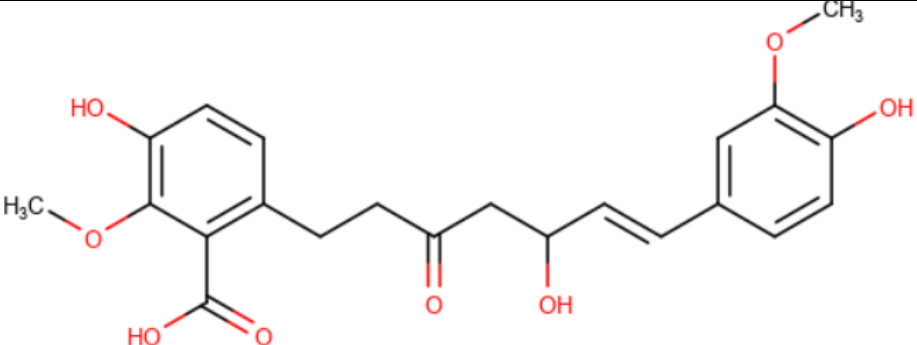
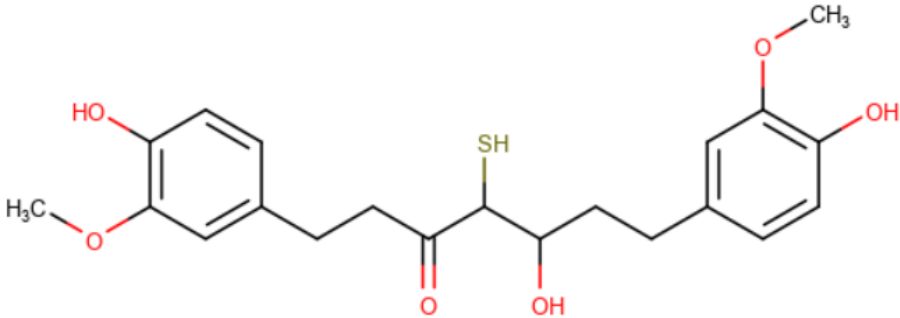
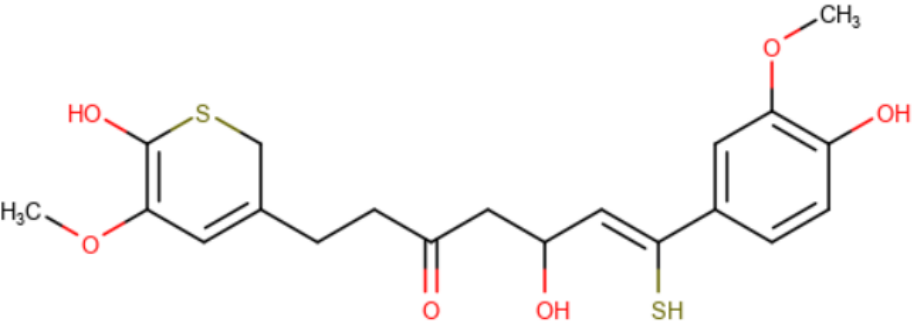
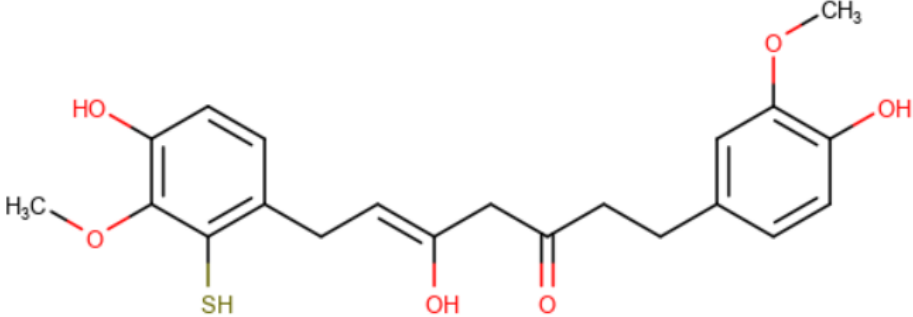
| | |
|-----------------------|--|
| <p>Análogo 22</p> |  |
| <p>Análogo 23</p> |  |
| <p>Análogo 24</p> |  |
| <p>Análogo 25</p> |  |
| <p>Análogo 26</p> |  |

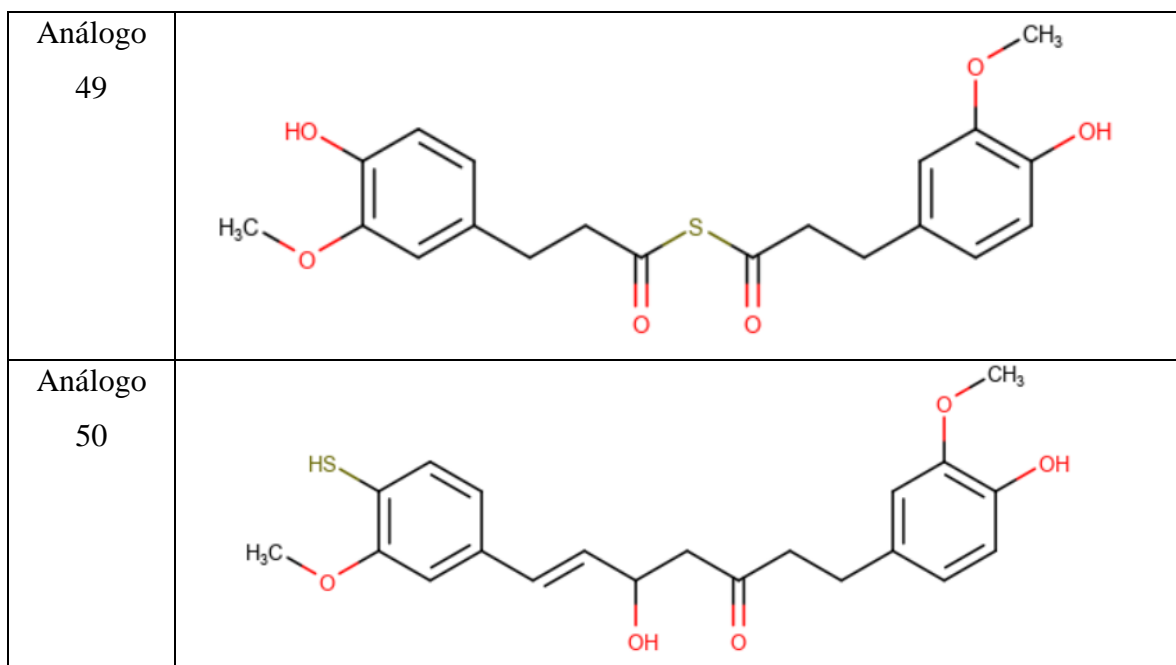
| | |
|-----------------------|---|
| <p>Análogo 27</p> |  <p>Chemical structure of Análogo 27: A symmetrical molecule consisting of two 3,4,5-trimethoxyphenyl rings. The rings are connected via a chain that includes two hydroxyl groups and a trans-alkene. The left ring has a methoxy group at the 3-position and hydroxyl groups at the 4 and 5 positions. The right ring has a methoxy group at the 1-position and hydroxyl groups at the 2 and 3 positions.</p> |
| <p>Análogo 28</p> |  <p>Chemical structure of Análogo 28: Similar to Análogo 27, but the left ring is a 2,3,4-trimethoxyphenyl ring. The right ring remains a 3,4,5-trimethoxyphenyl ring. The chain between them is identical to Análogo 27.</p> |
| <p>Análogo 29</p> |  <p>Chemical structure of Análogo 29: A molecule featuring a pyridine ring and a benzene ring. The pyridine ring has a methoxy group at the 3-position and hydroxyl groups at the 4 and 5 positions. The benzene ring has a methoxy group at the 1-position and hydroxyl groups at the 2 and 3 positions. They are connected by a chain containing two ketone groups and two trans-alkenes.</p> |
| <p>Análogo 30</p> |  <p>Chemical structure of Análogo 30: Similar to Análogo 27, but the left ring is a 2,3,4-trimethoxyphenyl ring and the right ring is a 2,3,4-trimethoxyphenyl ring. The chain between them is identical to Análogo 27.</p> |

| | |
|-----------------------|--|
| <p>Análogo 31</p> |  |
| <p>Análogo 32</p> |  |
| <p>Análogo 33</p> |  |
| <p>Análogo 34</p> |  |
| <p>Análogo 35</p> |  |

| | |
|-----------------------|--|
| <p>Análogo 36</p> |  |
| <p>Análogo 37</p> |  |
| <p>Análogo 38</p> |  |
| <p>Análogo 39</p> |  |

| | |
|-----------------------|--|
| <p>Análogo 40</p> |  |
| <p>Análogo 41</p> |  |
| <p>Análogo 42</p> |  |
| <p>Análogo 43</p> |  |

| | |
|-----------------------|--|
| <p>Análogo 44</p> |  |
| <p>Análogo 45</p> |  |
| <p>Análogo 46</p> |  |
| <p>Análogo 47</p> |  |
| <p>Análogo 48</p> |  |



Fuente: Elaboración propia,2022.

Tabla 18. Propiedades fisicoquímicas de análogos realizados

| Molécula | Peso molecular g/mol | LogP | Donadores de puentes de Hidrógeno | Aceptores de puentes de Hidrógeno |
|------------|-------------------------|------|---|---|
| Análogo 1 | 370.40 g/mol | 2.69 | 2 | 6 |
| Análogo 2 | 372.41 g/mol | 2.79 | 4 | 6 |
| Análogo 3 | 371.43 g/mol | 2.53 | 4 | 6 |
| Análogo 4 | 369.41 g/mol | 2.43 | 3 | 6 |
| Análogo 5 | 368.42 g/mol | 4.58 | 3 | 5 |
| Análogo 6 | 369.41 g/mol | 2.77 | 4 | 6 |
| Análogo 7 | 369.45 g/mol | 3.98 | 3 | 5 |
| Análogo 8 | 388.88 g/mol | 5.51 | 2 | 4 |
| Análogo 9 | 368.47 g/mol | 5.86 | 2 | 4 |
| Análogo 10 | 370.44 g/mol | 2.28 | 4 | 6 |
| Análogo 11 | 370.37 g/mol | 3.66 | 1 | 6 |

| | | | | |
|------------|--------------|------|---|---|
| Análogo 12 | 386.37 g/mol | 3.68 | 2 | 7 |
| Análogo 13 | 372.36 g/mol | 4.11 | 0 | 6 |
| Análogo 14 | 372.39 g/mol | 3.71 | 2 | 6 |
| Análogo 15 | 372.34 g/mol | 3.74 | 2 | 7 |
| Análogo 16 | 374.33 g/mol | 4.20 | 1 | 7 |
| Análogo 17 | 386.37 g/mol | 3.30 | 2 | 7 |
| Análogo 18 | 384.38 g/mol | 3.06 | 3 | 7 |
| Análogo 19 | 384.38 g/mol | 2.85 | 3 | 7 |
| Análogo 20 | 386.40 g/mol | 2.45 | 3 | 7 |
| Análogo 21 | 388.41 g/mol | 2.46 | 3 | 7 |
| Análogo 22 | 400.38 g/mol | 2.49 | 4 | 8 |
| Análogo 23 | 402.39 g/mol | 2.10 | 4 | 8 |
| Análogo 24 | 390.38 g/mol | 2.55 | 3 | 8 |
| Análogo 25 | 386.40 g/mol | 2.33 | 4 | 7 |
| Análogo 26 | 388.41 g/mol | 2.44 | 5 | 7 |
| Análogo 27 | 390.43 g/mol | 2.64 | 5 | 7 |
| Análogo 28 | 394.42 g/mol | 1.30 | 5 | 8 |
| Análogo 29 | 369.37 g/mol | 2.17 | 2 | 7 |
| Análogo 30 | 378.42 g/mol | 1.68 | 4 | 7 |
| Análogo 31 | 354.36 g/mol | 2.21 | 1 | 7 |
| Análogo 32 | 388.43 g/mol | 2.39 | 2 | 6 |
| Análogo 33 | 380.43 g/mol | 1.86 | 4 | 7 |
| Análogo 34 | 372.37 g/mol | 1.89 | 2 | 7 |
| Análogo 35 | 388.37 g/mol | 1.85 | 3 | 8 |
| Análogo 36 | 400.42 g/mol | 2.77 | 3 | 7 |
| Análogo 37 | 416.42 g/mol | 2.05 | 3 | 8 |
| Análogo 38 | 418.44 g/mol | 1.84 | 3 | 8 |
| Análogo 39 | 418.44 g/mol | 2.49 | 4 | 8 |
| Análogo 40 | 380.39 g/mol | 3.47 | 2 | 6 |
| Análogo 41 | 404.41 g/mol | 1.52 | 3 | 8 |

| | | | | |
|------------|--------------|------|---|---|
| Análogo 42 | 402.40 g/mol | 1.61 | 3 | 9 |
| Análogo 43 | 401.37 g/mol | 0.73 | 2 | 9 |
| Análogo 44 | 446.45 g/mol | 2.66 | 4 | 9 |
| Análogo 45 | 416.42 g/mol | 2.02 | 4 | 8 |
| Análogo 46 | 406.49 g/mol | 3.12 | 3 | 6 |
| Análogo 47 | 424.53 g/mol | 1.66 | 3 | 6 |
| Análogo 48 | 404.48 g/mol | 3.19 | 3 | 6 |
| Análogo 49 | 390.45 g/mol | 3.45 | 2 | 6 |
| Análogo 50 | 388.48 g/mol | 3.00 | 2 | 5 |

Fuente: Elaboración propia, 2022.

Todos los análogos realizados tuvieron un peso molecular menor a 500Da, hidrógenos donadores menor a 5 e hidrógenos aceptores menor a 10 (Tabla 18). Con respecto a la lipofilia, los análogos 8 y 9 obtuvieron un logP mayor a 5, mientras que el análogo 43 obtuvo un LogP de 0.73. Según Lobo⁹², las comparaciones realizadas entre los fármacos orales comercializados y los compuestos en las primeras etapas de desarrollo indican que los valores de log P, más allá de los criterios de la regla de cinco de Lipinski, se relacionan con características no deseadas del fármaco, como un recambio metabólico rápido, poca solubilidad acuosa, proteínas plasmáticas altas, unión y acumulación de tejido. También existe una mayor probabilidad de promiscuidad de receptores *in vitro* y toxicidad *in vivo* si la lipofiliencia es demasiado alta; mientras que un fármaco generalmente mostrará propiedades ADMET deficientes si la lipofiliencia es demasiado baja.

Tabla 19. Resultados de paso de barrera hematoencefálica, seguridad, estabilidad y absorción gastrointestinal de la molécula original de curcumina y sus análogos

| Molécula | Paso por Barrera hematoencefálica (BHE) | Absorción gastrointestinal | PAINS | Brenk | Accesibilidad sintética |
|-----------|---|----------------------------|-----------|-----------|-------------------------|
| Curcumina | No | Alta | 0 alertas | 2 alertas | 2.97 |

| | | | | | |
|------------|----|------|-----------|-----------|------|
| Análogo 1 | No | Alta | 0 alertas | 1 alerta | 3.55 |
| Análogo 2 | No | Alta | 0 alertas | 0 alertas | 3.76 |
| Análogo 3 | No | Alta | 0 alertas | 0 alertas | 3.78 |
| Análogo 4 | No | Alta | 0 alertas | 1 alerta | 3.55 |
| Análogo 5 | No | Alta | 0 alertas | 1 alerta | 3.78 |
| Análogo 6 | No | Alta | 0 alertas | 1 alerta | 3.60 |
| Análogo 7 | No | Alta | 0 alertas | 0 alertas | 3.83 |
| Análogo 8 | Si | Alta | 0 alertas | 1 alerta | 3.97 |
| Análogo 9 | Si | Alta | 0 alertas | 0 alertas | 3.85 |
| Análogo 10 | No | Alta | 0 alertas | 0 alertas | 3.81 |
| Análogo 11 | No | Alta | 0 alertas | 2 alertas | 2.95 |
| Análogo 12 | No | Alta | 0 alertas | 2 alertas | 3.48 |
| Análogo 13 | Si | Alta | 0 alertas | 2 alertas | 2.89 |
| Análogo 14 | No | Alta | 0 alertas | 1 alerta | 3.62 |
| Análogo 15 | No | Alta | 0 alertas | 2 alertas | 3.17 |
| Análogo 16 | No | Alta | 0 alertas | 2 alertas | 3.13 |
| Análogo 17 | No | Alta | 0 alertas | 2 alertas | 3.09 |
| Análogo 18 | No | Alta | 0 alertas | 3 alertas | 3.14 |
| Análogo 19 | No | Alta | 1 alerta | 3 alertas | 3.08 |
| Análogo 20 | No | Alta | 0 alertas | 2 alertas | 3.60 |
| Análogo 21 | No | Alta | 0 alertas | 1 alerta | 2.76 |
| Análogo 22 | No | Alta | 0 alertas | 2 alertas | 3.27 |
| Análogo 23 | No | Alta | 1 alerta | 3 alertas | 3.72 |
| Análogo 24 | No | Alta | 0 alertas | 2 alertas | 2.75 |
| Análogo 25 | No | Alta | 0 alertas | 1 alertas | 3.74 |
| Análogo 26 | No | Alta | 0 alertas | 0 alertas | 3.99 |
| Análogo 27 | No | Alta | 0 alertas | 0 alertas | 4.08 |
| Análogo 28 | No | Alta | 0 alertas | 0 alertas | 5.00 |
| Análogo 29 | No | Alta | 0 alertas | 2 alertas | 3.06 |
| Análogo 30 | No | Alta | 0 alertas | 0 alertas | 4.98 |

| | | | | | |
|------------|----|------|-----------|-----------|------|
| Análogo 31 | No | Alta | 0 alertas | 2 alertas | 3.11 |
| Análogo 32 | No | Alta | 0 alertas | 2 alertas | 4.11 |
| Análogo 33 | No | Alta | 0 alertas | 0 alertas | 4.89 |
| Análogo 34 | No | Alta | 0 alertas | 0 alertas | 4.14 |
| Análogo 35 | No | Alta | 0 alertas | 2 alertas | 4.86 |
| Análogo 36 | No | Alta | 0 alertas | 1 alerta | 3.65 |
| Análogo 37 | No | Alta | 0 alertas | 1 alerta | 3.28 |
| Análogo 38 | No | Alta | 0 alertas | 1 alerta | 4.41 |
| Análogo 39 | No | Alta | 0 alertas | 1 alerta | 3.47 |
| Análogo 40 | No | Alta | 0 alertas | 2 alertas | 3.08 |
| Análogo 41 | No | Alta | 0 alertas | 0 alertas | 4.78 |
| Análogo 42 | No | Alta | 0 alertas | 1 alerta | 3.98 |
| Análogo 43 | No | Alta | 0 alertas | 2 alertas | 4.09 |
| Análogo 44 | No | Baja | 0 alertas | 0 alertas | 3.65 |
| Análogo 45 | No | Alta | 0 alertas | 0 alertas | 3.82 |
| Análogo 46 | No | Alta | 0 alertas | 1 alertas | 3.56 |
| Análogo 47 | No | Baja | 0 alertas | 1 alerta | 4.65 |
| Análogo 48 | No | Baja | 0 alertas | 2 alertas | 3.28 |
| Análogo 49 | No | Alta | 0 alertas | 1 alerta | 2.94 |
| Análogo 50 | No | Alta | 0 alertas | 1 alerta | 3.62 |

Fuente: Elaboración propia,2022.

Con respecto al paso de la barrera hematoencefálica (BBB por sus siglas en ingles), los análogos 8, 9 y 13 pueden pasar a través de esta barrera, esto es contraproducente debido a que los medicamentos que se dirigen a otras partes del cuerpo diferentes al Sistema Nervioso Central (SNC) idealmente no deben cruzar la Barrera Hematoencefálica, para evitar posibles efectos secundarios psicotrópicos⁹³. El paso a la barrera hematoencefálica de estos análogos puede deberse a que presentan un carácter lipofílico mayor que la molécula original de la curcumina, que no pasa dicha barrera. Geldenhuys *et al*⁹⁴, mencionaron en su estudio acerca de los determinantes moleculares de la permeación de la barrera

hematoencefálica, que era evidente un gran impacto en la permeabilidad de la BBB, por parte de la lipofilicidad y los grupos polares.

La administración oral con absorción gastrointestinal de fármacos tiene 3 objetivos según lo menciona Hua⁹⁵, 1) tratar enfermedades gastrointestinales, por lo que el fármaco necesita ser absorbido por la mucosa, pero no necesita ser absorbido sistémicamente, 2) enfermedades de carácter sistémico, en donde la absorción hacia la circulación sistémica sí es necesaria y 3) aumentar la tasa de disolución de fármacos poco solubles, lo que generalmente no requiere que la formulación atraviese la mucosa o las células.

Anteriormente, la psoriasis se consideraba como una enfermedad limitada a la piel con pocas implicaciones en la salud general y normalmente se trataba con agentes tópicos o fototerapia, pero en la actualidad, la psoriasis se considera una enfermedad sistémica crónica mediada por el sistema inmunitario. Estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes con psoriasis tienen una incidencia aumentada de padecer otras condiciones crónicas inflamatorias, como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, obesidad, *diabetes mellitus* tipo 2, enfermedad cardiovascular e ictus, depresión y ansiedad, por lo que ahora se considera como una enfermedad sistémica, la cual debe ser tratada con fármacos que controlen las lesiones cutáneas y prevengan el desarrollo de enfermedades asociadas⁹⁶. Debido a lo anterior, los tratamientos contra la psoriasis deberían tener una alta absorción gastrointestinal. La mayoría de los análogos diseñados tuvieron una alta absorción gastrointestinal, a excepción de los análogos 44, 47 y 48, por consiguiente, estos análogos se descartan como potenciales Hits (Tabla 19).

La accesibilidad sintética (SA) de la herramienta computacional utilizada para la predicción de parámetros fisicoquímicos SwissADME, se basa principalmente en la suposición de que la frecuencia de fragmentos moleculares en moléculas 'realmente' obtenibles se correlaciona con la facilidad de síntesis. Esta accesibilidad está regida por una puntuación del 1 al 10, donde 1 es muy fácil de sintetizar mientras que el 10 se considera muy difícil de sintetizar⁶⁹. Todos los análogos obtenidos consiguieron una puntuación baja; el análogo 24 es el de menor puntaje y el análogo 28 el de mayor puntaje (Tabla 19).

En relación con las alertas PAINS, la mayoría de los análogos realizados carecían de dicha alerta, a excepción de los análogos 19 y 23 (Tabla 19), ambas alertas estaban asociadas

con un catecol. Como se mencionó anteriormente, esta alerta se utiliza para identificar Hits que presentan resultados falsos positivos. Por esta razón, estos dos análogos se descartan como potenciales Hits.

Asimismo, se lograron reducir o eliminar el número de alertas Brenk de la molécula original de la curcumina, que presentaba dos alertas en la mayoría de los análogos ejecutados. Sin embargo, en los análogos 18, 19 y 23, aumentaron las alertas a 3, las cuales se debían a la presencia de un aceptor de Michael, un anhidro beta-ceto y un C=C-0 acíclico, para el análogo 18, y un aceptor de Michael, un anhidro beta-ceto y un catecol, para el análogo 19 y 23 (Tabla 19). Debido a lo anterior, el análogo 18 y el 23 también se excluyen para la selección de los Hits.

Tabla 20. Filtros Lipinski, Ghose, Veber, Muegge de análogos de curcumina

| Molécula | Lipinski | Ghose | Veber | Muegge |
|-----------------|-----------------|--------------|--------------|---------------|
| Análogo 1 | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Análogo 2 | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Análogo 3 | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Análogo 4 | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Análogo 5 | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Análogo 6 | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Análogo 7 | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Análogo 8 | Sí | Sí | Sí | No |
| Análogo 9 | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Análogo 10 | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Análogo 11 | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Análogo 12 | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Análogo 13 | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Análogo 14 | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Análogo 15 | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Análogo 16 | Sí | Sí | Sí | Sí |

| | | | | |
|------------|----|----|----|----|
| Análogo 17 | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Análogo 18 | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Análogo 19 | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Análogo 20 | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Análogo 21 | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Análogo 22 | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Análogo 23 | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Análogo 24 | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Análogo 25 | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Análogo 26 | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Análogo 27 | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Análogo 28 | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Análogo 29 | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Análogo 30 | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Análogo 31 | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Análogo 32 | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Análogo 33 | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Análogo 34 | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Análogo 35 | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Análogo 36 | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Análogo 37 | Sí | Sí | No | Sí |
| Análogo 38 | Sí | Sí | No | Sí |
| Análogo 39 | Sí | Sí | No | Sí |
| Análogo 40 | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Análogo 41 | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Análogo 42 | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Análogo 43 | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Análogo 44 | Sí | Sí | No | No |
| Análogo 45 | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Análogo 46 | Sí | Sí | Sí | Sí |

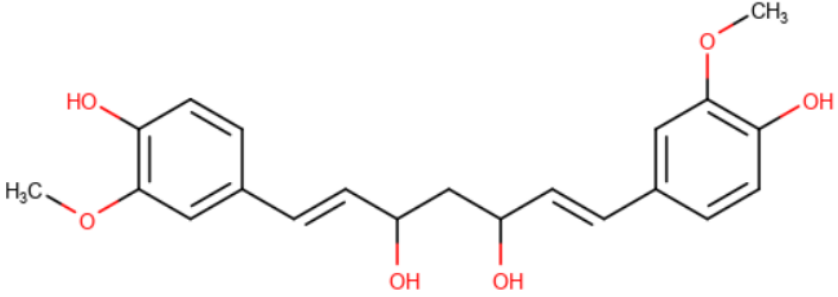
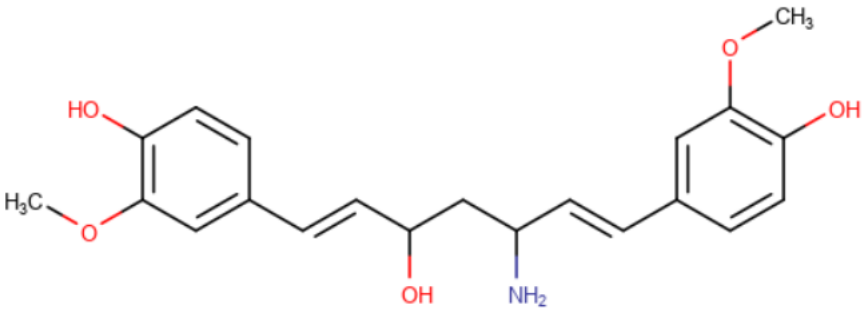
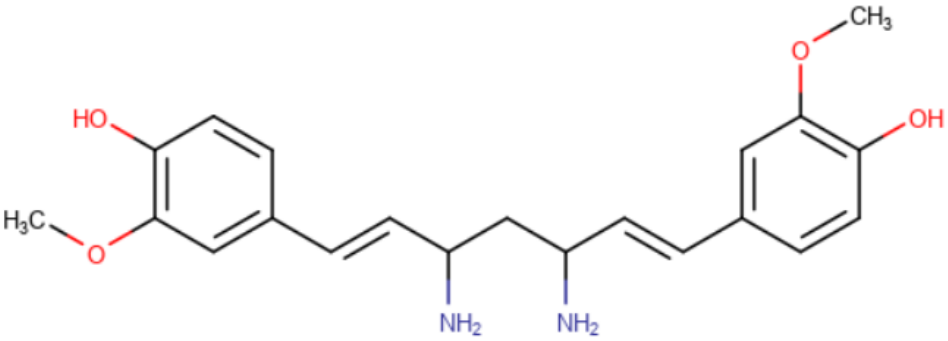
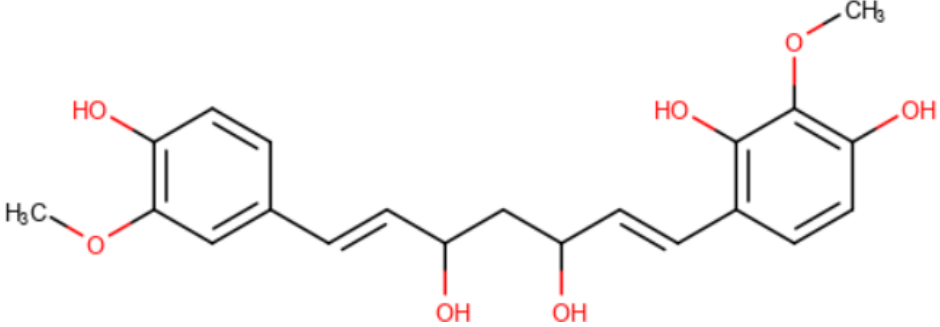
| | | | | |
|------------|----|----|----|----|
| Análogo 47 | Sí | Sí | No | No |
| Análogo 48 | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Análogo 49 | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Análogo 50 | Sí | Sí | Sí | Sí |

Para determinar los parámetros de drogabilidad se utilizaron los filtros Lipinski, Ghose, Veber y Muegge, dichos parámetros se visualizan en la Tabla 10. Entre las moléculas análogas obtenidas, los análogos 8, 44 y 47 no pasaron el filtro de Muegge, debido a la presencia de un LogP mayor a 5, en el análogo 8, y un área superficial mayor a 150 en los análogos 44 y 47. Además del filtro Muegge, los análogos 37,38, 39, 44 y 47 no cumplieron con el filtro Veber al presentar un área superficial mayor a 140, con respecto del análogo 44 y 47 y, en el caso del análogo 37, 38, 39 y 44, presenta enlaces rotables mayores a 10 (Tabla 20). Según Kyunghoon *et al.*⁹⁷, la predicción de drogabilidad es sumamente importante debido a se pueden descartar compuestos que es posible lleguen a fracasar en los ensayos clínicos, mejoren la tasa de éxito y reduzcan los costos económicos del desarrollo de fármacos. A raíz de lo anterior, los análogos 8, 37, 38, 39,44, 47 se descartan como potenciales Hits.

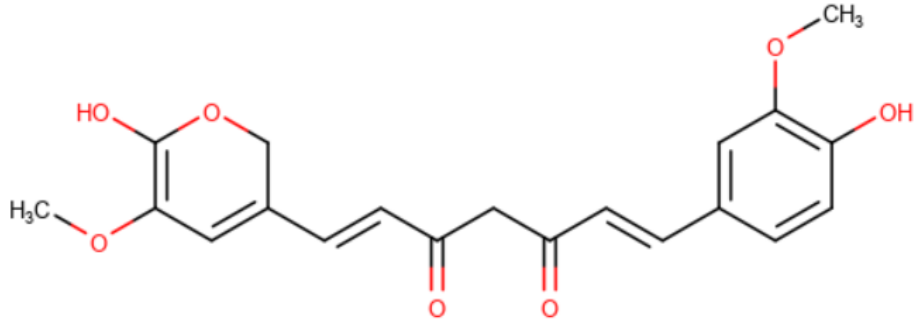
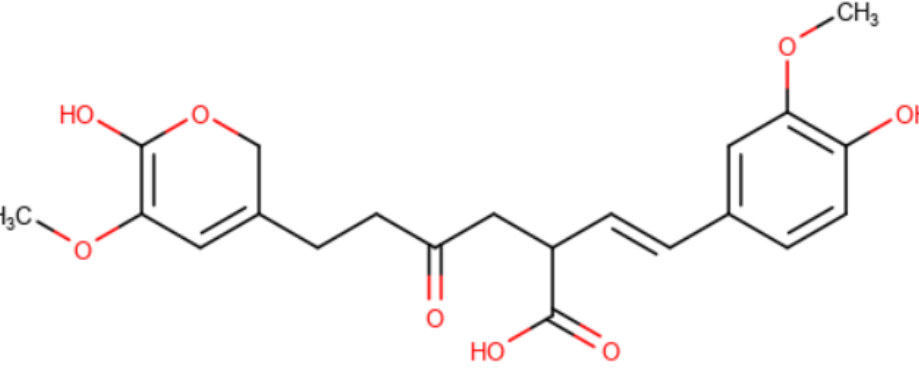
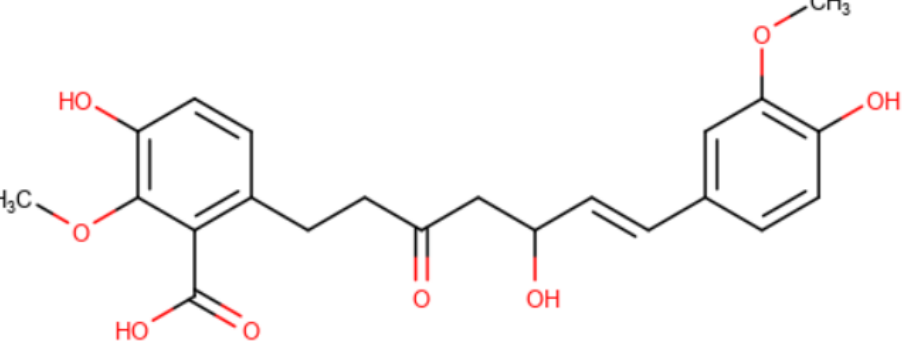
Al analizar los resultados obtenidos con respecto drogabilidad, accesibilidad sintética, alertas estructurales (PAINS y Brenk), absorción gastrointestinal y paso de barrera hematoencefálica, se seleccionaron 11 análogos candidatos “Hits”, los cuales presentaron las mejores características. Entre ellos, están los análogos 2, 3, 10, 26, 27, 28, 30, 33, 34, 41 y 45; que pasarían a enumerarse como Hits 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 y 11, respectivamente. (Figura 18).

Figura 17. Hits seleccionados y su estructura química

| Hit | Estructura |
|-----|------------|
|-----|------------|

| | |
|--------------------|--|
| Hit 1 (análogo 2) |  |
| Hit 2 (análogo 3) |  |
| Hit 3 (análogo 10) |  |
| Hit 4 (análogo 26) |  |

| | |
|---------------------------|--|
| <p>Hit 5 (análogo 27)</p> | |
| <p>Hit 6 (análogo 28)</p> | |
| <p>Hit 7 (análogo 30)</p> | |
| <p>Hit 8 (análogo 33)</p> | |

| | |
|---------------------|---|
| Hit 9 (análogo 34) |  |
| Hit 10 (análogo 41) |  |
| Hit 11 (análogo 45) |  |

Fuente: Elaboración propia, 2022.

4.2 Anclaje molecular

Al obtener las moléculas Hit, se procedió a realizar el anclaje molecular con las dianas moleculares. Como se mencionó anteriormente, con respecto a la psoriasis la curcumina presenta diversas dianas moleculares, por lo que se escogieron las dos que más se mencionan en los artículos consultados, las cuales son TNF- α y la proteína inhibidora de NF- κ B, I κ B α .

Para la obtención de las dianas, se hizo uso de las bases de datos Genecards y de Protein Data Bank, se escogieron las moléculas cuyos códigos fueron PDBID-1IKN para I κ B α , y PDBID-1A8M para TNF- α . Posteriormente, en Chimera, se prepararon dichas

moléculas, limpiándolas de iones, solventes y ligandos, que pudieran tener, pues estos podrían interferir en el anclaje molecular. Asimismo, se prepararon los análogos para el anclaje molecular, siguiendo los pasos de Dockprep en Chimera.

Los Hits, dianas y curcumina preparada, que anteriormente se encontraban en formato mol2, se pasaron a formato PBD, con ayuda de la herramienta Open Babel; esto con el fin de poder realizar el anclaje molecular con la herramienta PyRx. Una vez preparadas las dianas, la curcumina y los Hits, se procedió a realizar el anclaje molecular, en donde se obtuvo, de cada uno de los anclajes realizados, la afinidad de unión (medida como el cambio de la energía libre de Gibbs (ΔG)).

Du *et al.*⁹⁸, mencionan que la energía libre de Gibbs es un potencial termodinámico que mide la capacidad de un sistema termodinámico para realizar un trabajo máximo o reversible a temperatura y presión constantes (isotérmico, isobárico); es una de las magnitudes termodinámicas más importantes para la caracterización de las fuerzas motrices. En analogía con cualquier proceso espontáneo, la unión proteína-ligando ocurre solo cuando el cambio en la energía libre de Gibbs (ΔG) del sistema es negativo cuando el sistema alcanza un estado de equilibrio a presión y temperatura constantes. Debido a que la extensión de la asociación proteína-ligando está determinada por la magnitud del ΔG negativo, se puede considerar que ΔG determina la estabilidad de cualquier complejo proteína-ligando dado o, alternativamente, la afinidad de unión de un ligando a un aceptor dado. Es decir, entre más negativo sea el cambio de la energía libre de Gibbs, mayor afinidad tendrá el ligando-diana.

Según lo mencionan Meneses *et al.*⁹⁹, en el diseño de fármacos, el valor de ΔG 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. En síntesis, se puede utilizar para determinar si el sistema está en equilibrio, o qué tan rápido y en qué medida es probable que se dé la reacción de asociación. La importancia descriptiva de ΔG , hace que sea interesante determinar su valor mediante métodos computacionales. Los resultados del anclaje molecular de los Hits y la curcumina con las dos dianas moleculares se muestran en las tablas # 21 y # 22.

Tabla 21. Afinidad de la curcumina y Hits seleccionados con la diana molecular (IkB α)

| Molécula | Afinidad de unión (ΔG) (Kcal/mol) |
|-----------------|---|
| Curcumina | -7.9 |
| Hit 1 | -6.9 |
| Hit 2 | -8.0 |
| Hit 3 | -7.8 |
| Hit 4 | -7.0 |
| Hit 5 | -6.5 |
| Hit 6 | -7.4 |
| Hit 7 | -7.3 |
| Hit 8 | -7.2 |
| Hit 9 | -7.1 |
| Hit 10 | -7.3 |
| Hit 11 | -7.9 |

Fuente: Elaboración propia,2022.

Al realizar el anclaje molecular, se demostró que la molécula original de curcumina presentaba una afinidad de unión de -7.9 kcal/mol, por lo que se pretendía que los Hits tuvieran una energía libre de Gibbs más negativa o igual a dicha molécula, es decir, que tuvieran una mayor afinidad con la diana molecular. Lo anterior se consiguió en el Hit número 2, cuya energía libre de Gibbs fue de -8.0Kcal/mol, mientras que en el Hit 11 la energía se mantuvo igual que en la molécula original de curcumina. Por otra parte, el Hit que menor afinidad tuvo con el IkB α fue el Hit 5, con una energía libre de Gibbs de -6.5Kcal/mol. (Tabla 21).

Tabla 22. Afinidad de la curcumina y Hits seleccionados con la diana molecular (TNF- α)

| Molécula | Afinidad (Kcal/mol) |
|-----------------|----------------------------|
| Curcumina | -6.2 |
| Hit 1 | -6.5 |

| | |
|--------|------|
| Hit 2 | -6.3 |
| Hit 3 | -5.9 |
| Hit 4 | -7.8 |
| Hit 5 | -6.7 |
| Hit 6 | -6.1 |
| Hit 7 | -4.9 |
| Hit 8 | -5.7 |
| Hit 9 | -6.2 |
| Hit 10 | -5.2 |
| Hit 11 | -5.8 |

Fuente: Elaboración propia,2022.

Con respecto al anclaje molecular con el TNF- α , la curcumina obtuvo una afinidad de unión de -6.2 kcal/mol, por lo que, al igual que con la diana anterior, se pretendía superar esta afinidad con los Hits seleccionados. Los Hits 1,2,4 y 5, en efecto, obtuvieron una mayor afinidad con la diana en comparación con la curcumina; el Hit 4 fue el que obtuvo una mayor afinidad de unión (-7.8 Kcal/mol). Por otra parte, el Hit 7 obtuvo la menor afinidad, con un cambio energía libre de Gibbs de -4.9 Kcal/mol (Tabla 22).

Al visualizar la afinidad de unión entre los Hits y las dianas moleculares, el análogo 2 mostró superó la afinidad en ambas con respecto a la molécula original de la curcumina. Además, este Hit ya presentaba superioridad en las cualidades fisicoquímicas y farmacocinéticas con respecto a la curcumina (Tabla 23). Lo anterior indica que el Hit número 2 puede ser un potencial fármaco para el tratamiento de la psoriasis, por lo que se procedió a obtener una posible ruta sintética por medio de la herramienta IBM RXN.

Tabla 23. Resumen de las características del Hit 2 y la molécula original de curcumina

| Características | Hit 2 | Curcumina |
|-----------------|-----------|-----------|
| Log P | 2.53 | 3.20 |
| Alerta Brenk | 0 alertas | 2 alertas |

| | | |
|---------------------------------------|---------------|--------------|
| Filtro Lipinski, Veber, Muegge, Ghose | Sí | Sí |
| PAINS | 0 alertas | 0 alertas |
| Accesibilidad sintética | 3.78 | 2.97 |
| Afinidad con I κ B α | -8.0kcal/mol | -7.9kcal/mol |
| Afinidad con TNF α | -6.3 kcal/mol | -6.2kcal/mol |

Fuente: Elaboración propia, 2022.

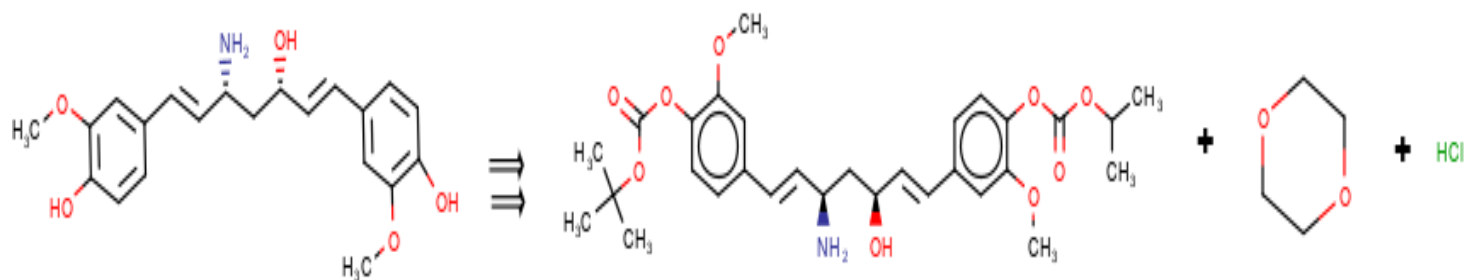
4.3 Análisis de parámetros de síntesis del Hit número 2 por medio de IBM RXN

Según lo mencionan Schwaller *et al.*¹⁰⁰, el campo de la química sigue evolucionando, obteniendo grandes avances gracias a los conocimientos químicos y la experiencia adquirida a lo largo de décadas de trabajo. Una de las diversas actividades realizadas en el campo de la química es el diseño de rutas sintéticas para una determinada molécula, es decir, la retrosíntesis, la cual, como se mencionó en el Capítulo II, es un proceso inverso a la síntesis, en donde se busca determinar la preparación de una molécula en específico, mediante la desconexión de enlaces para originar fragmentos más simples hasta llegar a los posibles productos de partida. La retrosíntesis se considera una de las actividades más complejas de realizar, por lo que se han empleado herramientas computacionales capaces de predecir rutas posibles retrosintéticas desde la década de 1960.

El software IBM RXN es una tecnología artificial que se basa en la arquitectura Molecular Transformer, que predice reacciones químicas y la producción de moléculas y fármacos de una forma más accesible¹⁰¹.

Para la determinación de parámetros de la síntesis del Hit 2, primeramente se obtuvo su sistema simplificado de entrada de línea molecular (SMILES, por sus siglas en inglés), por medio de la herramienta computacional MarvinSketch. Después de esto, se procedió a predecir su ruta retrosintética, gracias a la herramienta IBM RXN. Los resultados de la retrosíntesis obtenida por la herramienta IBM RXN se muestran en la Figura 19.

Figura 18. Resultados de la retrosíntesis del Hit número por medio de IBM RXN

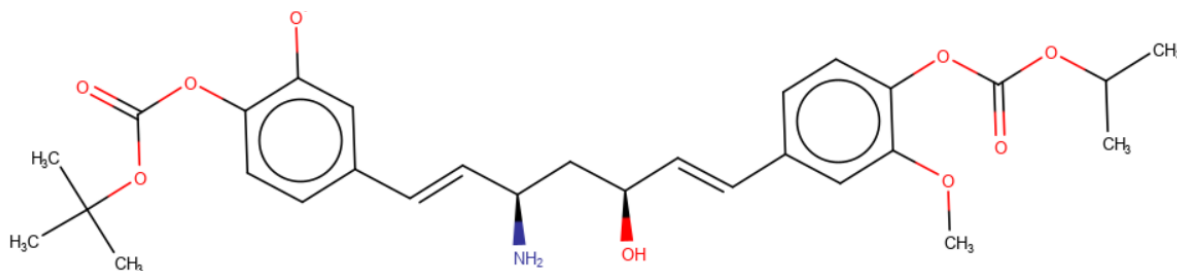


Fuente: Elaboración propia, 2022.

IBM RXN se basa en realizar un corte, buscando moléculas comerciales existentes, evitando hacerlo desde cero, además, los resultados se prueban con base en sus propias estimaciones de incertidumbre, en donde las incertidumbres más cercanas a 1 garantizan mayor probabilidad de que la retrosíntesis realizada por la herramienta computacional sea factible. En cuanto a la retrosíntesis realizada para el Hit número 2 a través de IBM RXN, esta obtuvo una incertidumbre de 0.365, esto señala como medianamente probable que la predicción de la retrosíntesis que generó IBM RXN del Hit número 2 se pueda realizar.

Como se anotó anteriormente, la herramienta computacional utilizada para la determinación de los parámetros sintéticos del Hit 2, busca principalmente moléculas que ya se encuentren comercializadas. Las moléculas existentes se muestran en el sitio web en cuadros verdes, mientras que las moléculas que no se encuentran comercializadas se muestran en un cuadro café. Con respecto a la retrosíntesis obtenida, esta obtuvo una molécula en cuadro café (Figura 20), eso quiere decir que no se podría sintetizar el Hit número 2 siguiendo la retrosíntesis obtenida, pues el sustrato que brindó la herramienta computacional no se encuentra en ninguna base de datos. Por lo anteriormente mencionado, es necesario poner el esfuerzo en ampliar las investigaciones para sintetizar dicho compuesto, o bien, encontrar otra ruta de síntesis a través del uso de otras herramientas computacionales encargadas de realizar predicciones retrosintéticas.

Figura 19. Sintón obtenido de IBM RXN que no se encuentra en bases de datos

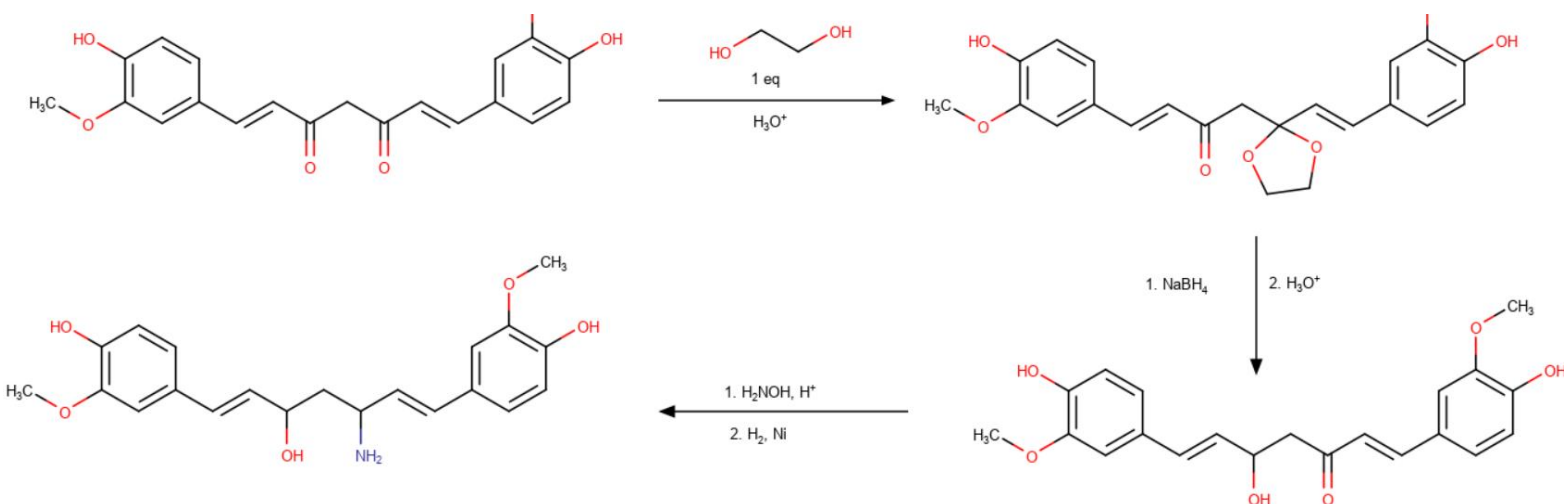


Fuente: Elaboración propia, 2022.

En raíz de lo anterior, los parámetros obtenidos por medio de la herramienta computacional IBM RXN, muestra que no son los más adecuados para el desarrollo de la síntesis del Hit número 2, siguiendo el análisis retrosintético que predijo, por lo que es necesario ampliar las investigaciones con otras herramientas computacionales o bien, con la consulta de expertos, para obtener una ruta sintética más factible para el Hit 2.

Debido a que los resultados obtenidos no fueron los más adecuados para poder realizar la síntesis del Hit número 2, se desarrolló una propuesta de síntesis para la molécula líder, utilizando como precursor la curcumina, dicha síntesis se observa en la figura 20.

Figura 20. Propuesta de síntesis del Hit 2 usando como precursor la curcumina.



Fuente: elaboración propia, 2022

Las modificaciones que se debían realizar en la curcumina para obtener el hit número 2 recaían exclusivamente en las dos cetonas que dicha molécula presenta. Debido a que las dos modificaciones que se pretendían realizar eran con dos grupos funcionales distintos (OH y NH₂) y las cetonas eran químicamente iguales, se procedió, primeramente, en proteger una de estas cetonas.

La protección de uno de los grupos carbonilos (cetonas) se realizó por medio de la obtención de un acetal cíclico por medio de etilenglicol y medio ácido. Una vez protegido este grupo carbonilo, se realizó una reducción con la cetona que se encontraba desprotegida. Dicha reducción se realizó con una reacción de dos pasos, primero, con NaBH₄, seguido de medio ácido, para así realizar la primera modificación deseada, la cual era la modificación de una cetona por un grupo hidroxilo.

Con el medio ácido utilizado para la reducción de la cetona obtenida, también se desprotegió la cetona que se encontraba como un acetal cíclico, ya que los acetales se hidrolizan por medios ácidos, por lo que nuevamente se formó la cetona.

Finalmente, con la cetona restante, se procedió a obtener el grupo amino deseado, esto se realizó por medio de una reacción de síntesis de aminas reductivas, la cual consta de dos pasos. Primero, se realizó una condensación de la hidroxilamina, obteniendo así una oxima. Dicha oxima se reduce en el segundo paso, utilizando H₂/ Ni, obteniendo así el Hit número 2.

CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

- La psoriasis es una afección de carácter inflamatorio originada por distintos factores y se manifiesta, generalmente, por medio de placas eritematoescamosas definidas que se localizan principalmente en codos, rodillas, región sacra y cuero cabelludo. Existen diversos tipos de psoriasis; la más común es la psoriasis en placa. La psoriasis está mediada por distintos factores, entre ellos el TNF α y el NF $\kappa\beta$.
- Por medio del desarrollo *in silico* de la biblioteca de análogos, se lograron obtener 50 análogos de la molécula original de curcumina, de los cuales 11 (2,3,10,26,27,28,30, 33,34,41 y 45) fueron escogidos como candidatos Hits, debido su mejora en sus características fisicoquímicas de estabilidad y seguridad.
- De los 11 Hits seleccionados para el anclaje molecular, el Hit número 2 y el Hit número 5 obtuvieron una mayor unión de afinidad con las dianas I κ b α y TNF- α , respectivamente, en comparación con la molécula original de curcumina. Además, el Hit número 2 obtuvo, en ambos anclajes moleculares, una mayor afinidad de unión que la molécula original de curcumina; eso sugiere que este Hit podría presentar una mayor actividad farmacológica que la curcumina en el tratamiento de la psoriasis.
- A través de la herramienta IBM RXN, se obtuvieron varios parámetros como el nivel de incertidumbre y sustratos propuestos por la herramienta computacional, los cuales demuestran que la ruta sintética desarrolla por dicha herramienta computacional no es la más adecuada para desarrollar la síntesis del Hit número 2; por tanto, se mantiene como reto sintetizar el precursor de dicho Hit.

5.2 Recomendaciones

- A las universidades de Costa Rica que imparten la carrera de Farmacia, incentivar la investigación del desarrollo de fármacos de distintas moléculas por medio de métodos computacionales.
- A las industrias farmacéuticas, ampliar las investigaciones de la molécula curcumina, la cual presenta gran potencial farmacológico para la psoriasis.
- Para futuras investigaciones, se recomienda ampliar el conocimiento de las propiedades farmacológicas del Hit número 2 para el tratamiento de la psoriasis. Además, evaluar con mayor profundidad una metodología de síntesis de este.
- A la Facultad de Farmacia de la Universidad Internacional de Las Américas, promocionar el uso de herramientas computacionales para fortalecer las capacidades y conocimientos de los estudiantes con respecto al uso de estas.
- Se recomienda ampliar el conocimiento y las investigaciones de las rutas sintéticas de Hit número 2, para el diseño de principios activos con potencial terapéutico en la psoriasis

Capítulo VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nardo VD, Gianfaldoni S, Tchernev G, Wollina U, Barygina V, Lotti J *et al.* Use of Curcumin in Psoriasis. Open Access Maced J Med Sci [Internet]. 2018 [consultado el 31 de mayo del 2022];6(1):218-220. DOI: 10.3889/oamjms
2. Martiniano B. Desarrollo de nuevos fármacos por computadora. Rev. digit. Univ [Internet]. 2021 [consultado el 1 de junio del 2022]; 22(6):1-9. DOI: <http://doi.org/10.22201/cuaieed.16076079e.2021.22.6.5>
3. Alfaro Cordero K. Generalidades sobre la evaluación de psoriasis. Rev. méd. Costa Rica Centroam [Internet]. 2015 [consultado el 5 de febrero del 2022]; 71(616): 677 – 680. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2015/rmc153zb.pdf>
4. Caja Costarricense del Seguro Social. Formulario terapéutico institucional para el primer nivel de atención en salud. 2ª ed. Costa Rica: EDNASS; 2020
5. Organización Mundial de la Salud. Asamblea Mundial de la Salud [Internet]. Washington DC: OMS; 2014 [consultado el 5 de febrero del 2022]. Psoriasis Informe de la Secretaría; 5. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/170543/A67_18-sp.pdf?sequence=1&isAllowed=y
6. Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Estados Unidos, Washington: OPS; 2014 [consultado el 12 de febrero del 2022]. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9645:2014-asamblea-mundial-salud-aprueba-resoluciones-medicina-tradicional-plan-accion-discapacidad&Itemid=40718&lang=es
7. Organización Mundial de la Propiedad Intelectual. España, Alicante: PCT; 2009 [Consultado el 13 de marzo del 2022]. Solicitud Internacional Publicada en Virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT); 1-36. Disponible en: <https://patentimages.storage.googleapis.com/4e/fc/4b/25309abedb5116/WO2009080850A1.pdf>
8. Saldívar F, Prieto F, Medina J. Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional. Educ. Química [Internet]. 2017 [consultado el 13 de marzo del 2022]; 28(1):51-58. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eq.2016.06.002>

9. García J, Rodríguez M, Quintana N, Rubio J. Aplicación tópica de la *Curcuma longa* L. en patologías cutáneas crónicas e inflamatorias. Psoriasis (Parte II). Podium [Internet]. 2007[consultado el consultado el 17 de febrero del 2022]; 2(3): 696-705. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6173709>
10. Langley R, Krueger G, Griffiths C. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. Ann Rheum Dis [Internet]. 2005 [consultado el consultado el 17 de febrero del 2022]; 64(2):18-23. DOI: 10.1136/ard.2004.033217
11. Aggarwal B, Harikumar K. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. Int. J. Biochem. Cell Biol [Internet]. 2009 [consultado el 17 de febrero de 2022];41(1):40-59. DOI: 10.1016/j.biocel.2008.06.010
12. Jun S, Yi Z, Jinhong H. Curcumin Inhibits Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Inflammation by Inhibiting IL-1beta and IL-6 Production in Mice. PLoS One [Internet]. 2013 [consultado el 17 de febrero del 2022];8(6):1-9. DOI: 10.1371/journal.pone.0067078
13. Gupta S, Patchva S, Aggarwal B. Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. AAPS J [Internet]. 2013 [consultado el 17 de febrero del 2022];15(1):195-218. DOI: 10.1208/s12248-012-9432-8
14. Quispe C, Cruz N, Letizia M, Manconi M, Sytar O, Hudz N et al. Nano-Derived Therapeutic Formulations with Curcumin in Inflammation-Related Diseases Oxid. Med. Cell. Longev [Internet]. 2021[consultado el 17 de febrero del 2022]; 2021:1-15. DOI: 10.1155/2021/3149223.
15. Vollono L, Falconi N, Gaziano R, Lacovelli F, Dika E, Terracciano C et al. Potential of Curcumin in Skin Disorders [Internet]. 2019 [consultado el 17 de febrero del 2022]; 11(9):1-25. DOI: 10.3390/nu11092169.
16. Niculet E, Radaschin D, Nastase F, Draganescu M, Baroiu L, Miuslescu M et al. Influence of phytochemicals in induced psoriasis (Review). Exp Ther Med [Internet]. 2020 [consultado el 16 de febrero del 2022]20(4):3421-3424.DOI: 10.3892/etm.2020.9013.

17. Filippone A, Consoli G, Granata G, Casili G, Lanza M, Ardizzone A et al. Based Nanohydrogel Improves Its Therapeutic Effect on a Psoriasis Mouse Model. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 [consultado el 15 de febrero del 2022];21(14):1-15. DOI: 10.3390/ijms21145053
18. Cortes Villalobos V. Estudio comparativo farmacológico a base de corticoesteroides, con respecto a tratamientos alternativos con *Curcuma longa* y aloe vera, para la sintomatología presentada en pacientes con psoriasis [Tesis de licenciatura en Farmacia]. San José, Costa Rica: Universidad Internacional de las Américas; 2020.
19. Hidalgo M, Víquez K, Mariana M. Psoriasis: visión general. *Rev. méd. Sinerg* [Internet]. 2021 [consultado el 16 de febrero del 2022];6(11):1-10. DOI: <https://doi.org/10.31434/rms.v6i11.732>
20. Arenas Guzmán R. *Dermatología Atlas, diagnóstico tratamiento*. 7a ed. México D.F: McGraw-Hill Interamericana; 2019. Capítulo 1, La piel; 1-38.
21. Saul A, Martínez G. *Lecciones de dermatología*. 16a ed. México D.F: McGraw-Hill Interamericana. 2014. Capítulo 1, la piel; 1-29.
22. Pincus L, McCalmont T. *Enfermedades de la piel*. En: Hammer G, McPhee S. *Fisiopatología de la enfermedad*. 8a ed. México D.F: McGraw-Hill Interamericana; 2015. 1-50.
23. James W, Berger T, Elston D, Neuhaus I. *Andrews Diseases of de skin* [Internet]. 13a ed. China: ELSEVIER; 2020 [consultado el 13 de marzo del 2022]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/browse/book/3-s2.0-C20160013402>
24. Khan S, Bank J, Song D, Choi E. *La piel y el tejido subcutáneo*. En: Brunicardi C, Andersen D, Billiar T, Dunn D, Hunter J, Matthews J et al. *Schwartz Principio de la cirugía*. 10a ed. Madrid: F: McGraw-Hill Interamericana; 2015. 1-41.
25. Miedema J, Sayed C, Zedek D. *Patología de la piel*. En: Reisner H. *Patología. Un estudio de caso moderno*. 2a ed. Carolina del Norte: McGraw-Hill Interamericana 2021. 1-41.
26. Gawkrödger D, Adern M. *Dermatology*. 7a ed. Polonia: Elsevier Limited; 2017. Capítulo 14; Epidemiología de las enfermedades de la piel; 3 2-33

27. Blondet L. Patogenia de la Psoriasis. *Dermatol peru* [Internet]. 2008 [consultado el 17 de abril del 2022]; 18(4): 340-345. Disponible en: https://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/dermatologia/v18_n4/pdf/a04v18n4.pdf
28. Kishiyama J, Chang J, Donova S. Trastornos del sistema inmune. En: Hammer G, McPhee S. *Fisiopatología de la enfermedad*. 8a ed. Ciudad de México: McGraw-Hill Interamericana; 2015.1-42
29. Otero M, Rocamora F, Soto F, Ripoll M, Melgarejo M. Sistema inmunitario: introducción, principales elementos y respuesta inmunitaria. En: Domarus A, Farreras P, Rozman C, Cardellach F, Nicolas J, Cervera R. Farreras Rozman. *Medicina Interna*. 12a ed. España:Elsevier;2020.2579-2608.
30. Menter A. Psoriasis and psoriatic arthritis overview. *Am J Manag Care* [Internet]. 2016 [consultado el 28 de febrero del 2022];22(8):216-224. Disponible en: <https://www.ajmc.com/view/psoriasis-and-psoriatic-arthritis-overview>.
31. Sun W, Gao Y, Yu X, Yuan Y, Yi J, Zhang Z et al. "Psoriasis 1' reduces psoriasis-like skin inflammation by inhibiting the VDR-mediated nuclear NF- κ B and STAT signaling pathways. *Mol. Med. Rep* [Internet]. 2018 [consultado el 05 de mayo del 2022]; 18(3): 2733-2743.DOI:<https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9262>
32. Grine L, Dejager L, Libert C, Vandenbroucke R. An inflammatory triangle in psoriasis: TNF, type I IFNs and IL-17. *Cytokine Growth Factor Rev* [Internet]. 2015 [consultado el 05 de mayo del 2022];26(1):25-33. Disponible en:<https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S1359610114001373?scrollTo=%23hl0000125>
33. Olivera A, Moore T, Hu F, Brown A, Sun A, Liotta D et al. Inhibition of the NF- κ B signaling pathway by the curcumin analog, 3,5-Bis(2-pyridinylmethylidene)-4-piperidone (EF31): anti-inflammatory and anti-cancer properties. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2013 [consultado el 06 de mayo del 2022];12(2), 368–377. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2011.12.009>
34. Perera G, Meglio P, Nestle F. Psoriasis. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis* [Internet].2012 [consultado el 06 de mayo del 2022]; 7:385-422. DOI:10.1146/annurev-pathol-011811-132448

35. Peter C, Van K, Nestlé F. Psoriasis. En: Bologna J, Schaffer J, Cerroni L. *Dermatología Principales diagnósticos y tratamientos*. 4a ed. España: ELSEVIER CASTELLANO; 2019. 138-160.
36. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20 (18): 1-14.
37. Wolff, Allen R, Saavedra A, Roh E. Fitzpatrick. *Atlas de Dermatología Clínica*. 8a ed. México D.F: McGraw-Hill Interamericana; 2014. Capítulo 1, Psoriasis; 1-28
38. Dinulos J. *Habif Clinical dermatology* 7a ed. China: ELSEVIER; 2021. Capítulo 8, Psoriasis and Other Papulosquamous Diseases; 264-330
39. Griffiths C, Armstrong A, Gudjonsson J, Barker J. Psoriasis. *Lancet* [Internet]. 2021 [consultado el 06 de mayo del 2022]; 397 (10281):1301-1315. Disponible en: <https://www-clinicalkey-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/#!/content/playContent/1-s2.0-S0140673620325496?scrollTo=%23hl0000367>
40. Boehncke W, Schön M. Psoriasis. *Lancet* [Internet]. 2015 [consultado el 13 de marzo del 2022]; 386(9997): 983-994. Disponible en: <https://www-clinicalkey-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/#!/content/playContent/1-s2.0-S0140673614619097?scrollTo=%23hl0000364>
41. Aspiazu M, Shunchao K, Xueqing L. La comorbilidad y su valor para el médico generalista en Medicina Interna. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2017 [consultado el 07 de mayo del 2022];16(1): 12-24. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2017000100004&lng=es
42. García C, Hernández M, Cruz F. Comorbilidades en psoriasis. *Rev Cent Dermatol Pascua* [Internet]. 2013 [consultado del 05 de mayo del 2022]; 22(1):15-21. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/derma/cd-2013/cd131b.pdf>
43. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 [consultado el 11 de mayo del 2022]; 20(6): 1-28. DOI:10.3390/ijms20061475.
44. Giménez J, Puya R y Gutiérrez M. Comorbilidades en psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2010; 101(1):55-61

45. Goldan L, Schafer M. Tratado de Medicina Interna [Internet]. 26a ed. España: Elsevier;2021 [consultado el 5 de abril del 2022]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/browse/book/3-s2.0-C2019104870X>
46. Taberner Ferrer R. Psoriasis. FMC Form. Médica Continua en Atención Primaria [Internet]. 2014 [consultado el 04 de mayo del 2022]; 21(4):223-227. DOI: [https://doi-org.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/10.1016/S1134-2072\(14\)70746-7](https://doi-org.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/10.1016/S1134-2072(14)70746-7)
47. Wolosky O, Ocariz M, Ordiales L. Esteroides tópicos: revisión actualizada de sus indicaciones y efectos adversos en dermatología. Medigraphic [Internet]. 2015 [consultado el 3 de marzo del 2022]; 13(4):305-312. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2015/dcm154e.pdf>
48. Centro Nacional de Salud Complementaria e Integral. [Internet] Estados Unidos de América: National Institutes of Health; 2011 [consultado el 06 de mayo del 2022]. Cam basics Medicina complementaria y alternativa.; 1-8. Disponible en: <https://files.nccih.nih.gov/s3fs-public/informaciongeneral.pdf>
49. Pérez K, Hernández A. Fitofarmacología. En Hernández A. Farmacología General. 1a ed. México D.F: McGraw Hill Education; 2014.
50. Keith Tait. Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo [Internet]. España: Instituto Nacional de Seguridad y Trabajo; 1998 [consultado el 10 de marzo del 2022]. Industria Farmacéutica
51. Rio Álvarez L. La fabricación industrial de medicamentos. Razones de un cambio en España. 1a ed. España: CEU ediciones;2015.
52. Herrero Jaén S. La Farmacología del Cuidado: Una aproximación deductiva cuidadológica desde el paradigma de la salud y el modelo de Avedis Donabedian. Ene [Internet]. 2019 [consultado el 13 de marzo del 2022]; 13(4):1-22. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1988-348X2019000400007&lng=es.](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1988-348X2019000400007&lng=es)
53. Maya Arango J. Introducción a la farmacología. Medwave [Internet]. 2007 [consultado el 18 de mayo de 2022]; 7(3):1-5. DOI: 10.5867/medwave.2007.03.3451
54. Katzung B. Farmacología básica y clínica [Internet]. 14a ed. Ciudad de México: McGraw-Hill; 2019 [consultado el 18 de mayo del 2022]. Disponible en:

<https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2734§ionid=227972473#1166256321>

55. Katzung B, Kruidering M, Tuan R, Vanderah, Trevor A. Farmacología. Examen & revisión [Internet]. 13a ed. Ciudad de México: McGraw-Hill;2021 [consultado el 18 de mayo del 2022]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3116§ionid=265803736#1190017968>
56. Saiz P. Cúrcuma I (Curcuma longa L.) Reduca [Internet]. 2014 [consultado el 1 de marzo del 2022]; 7 (2): 84-99. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/27836/1/C%C3%9ARCUMA%20%20Paula%20Saiz.pdf>
57. Freire R, Vistel M. Caracterización fitoquímica de la Curcuma longa L. Rev Cub Quim [Internet]. 2015 [consultado el 1 de marzo del 2022]; 27 (1): 9-18. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ind/v27n1/ind01115.pdf>
58. Dosoky NS, Setzer WN. Chemical Composition and Biological Activities of Essential Oils of Curcuma Species. Nutrients [Internet]. 2018 [consultado el 1 de marzo del 2022];10(9):1-42. doi: 10.3390/nu10091196
59. Raghavendhar R. Kotha Devanand L. Curcumin: Biological, Pharmaceutical, Nutraceutical, and Analytical Aspects. Int. J. Mol. Sci [Internet]. 2019 [consultado el 4 del junio del 2022];24(16):2930. DOI: 10.3390/molecules24162930.
60. González J, Sanz D, Claramunt R, Lavandera J, Alkorta I, Elguero J. Curcumina y curcuminoides: química, estudios estructurales y propiedades biológicas. An. R. Acad. Nac. Farm. [Internet]. 2015 [consultado el 1 de marzo del 2022]; 81(4):278-310. Disponible en: https://analesranf.com/wp-content/uploads/2015/81_04/8104_02.pdf
61. Epstein J, Sanderson IR, MacDonald TT. Curcumin as a therapeutic agent: the evidence from in vitro, animal and human studies. Br. J. Nutr [Internet]. 2010 [consultado el 06 de mayo del 2022];103(11):1545-57. Disponible en:<https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/curcumin-as-a-therapeutic-agent-the-evidence-from-in-vitro-animal-and-human-studies/225164D1A70D11C765C147A5CD022200>

62. Clapé O, Alfonso A. Avances en la caracterización farmacotoxicológica de la planta medicinal *Curcuma longa* Linn. MEDISAN [Internet]. 2012 [consultado el 18 de marzo del 2022];16(1):97-114. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192012000100013
63. Gavernet L. Introducción a la Química Medicinal. 1a ed. Argentina: Edulp; 2020.
64. Suarez D. Objetivos y características de la química computacional y su aplicación al estudio de los materiales de carbono. Bol. Grupo Español Carbón [Internet]. 2012 [consultado el 04 de mayo del 2022];(25):23-28. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4015311#:~:text=El%20objetivo%20principal%20de%20la,enunciar%20relaciones%20de%20estructura%2Dactividad>.
65. Prieto F, Medina J. Diseño de fármacos asistido por computadora: cuando la informática, la química y el arte se encuentran. Tip rev. espec. cienc. quím.-biol [Internet]. 2018 [consultado el 05 de mayo del 2022]; 21(2): 124-134. DOI: 10.22201/fesz.23958723e.2018.2.6
66. Medina J-Fernández F. Naveja J. Avances en el diseño de fármacos asistido por computadora. Educ. Química [Internet]. 2015 [consultado el 17 de marzo del 2022]; 26 (3):180-186. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eq.2015.05.002>
67. Ballón W, Grados R. Acoplamiento molecular: criterios prácticos para la selección de ligandos biológicamente activos e identificación de nuevos blancos terapéuticos. Rev.Cs.Farm. y Bioq [Internet]. 2019 [consultado el 10 de mayo del 2022];7(2):55-72. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2310-02652019000200006&lng=es.
68. Wermuth, C, Villoutreix B, Grisoni S, Olivier A, Rocher J. Strategies in the Search for New Lead Compounds or Original Working Hypotheses. En: Wermuth C, Aldous D, Raboisson P, Rognan D. The Practice of Medicinal Chemistry. 4a ed. London: Elsevier Ltd; 2015. 74-96.
69. Antoine D, Olivier M, Vincent Z. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small

- molecules. *Sci Rep* [Internet]. 2017 [consultado el 9 de junio del 2022]; 7(42717):1-13. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep42717>
70. Wasidi A, Hassan A, Naglah A. In vitro cytotoxicity and druglikeness of pyrazolines and pyridines bearing benzofuran moiety. *J App Pharm Sci* [Internet]. 2020 [consultado el 09 de junio del 2022];10(4):142-148. DOI: 10.7324/JAPS.2020.104018.
71. Vidler L, Watson I, Margolis B, Cummins D, Brunavs M. Investigating the Behavior of Published PAINS Alerts Using a Pharmaceutical Company Data Set. *ACS Med. Chem* [Internet]. 2018 [consultado el 09 de junio del 2022]; 9(8): 792–796. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.8b00097>
72. Gerhard K. *Drug Design: Methodology, Concepts and Mode-of-Action*. 1a ed. Germany: Institute of Pharmaceutical Chemistry;2013. DOI:10.1007/978-3-642-17907-5.
73. Menéndez Ramos J. *La síntesis orgánica en la era de los fármacos biológicos* [Internet]. Madrid: Instituto de España Real Academia Nacional de Farmacia; 2018 [consultado el 17 de abril del 2022]; 1-79. Disponible en: <https://www.ranf.com/wp-content/uploads/academicos/discursos/numero/menendez.pdf>
74. Marcano D, Cabrera G. *Principios de Síntesis Orgánica*. 2a ed. Caracas: Universidad Central de Venezuela;2016. Capítulo 1. Síntesis orgánica, una visión general; 1-48
75. Brito Arias M. *Introducción a la química orgánica y síntesis de fármacos* [Internet]. México: Instituto Politécnico Nacional, 2008 [consultado 06 May 2022]. Disponible en: <https://elibro.net/es/ereader/bibliouia/101715?page=15>
76. Saladín K. *Anatomía y Fisiología. La unidad entre forma y función*. 9a ed. México D.F:McGraw-Hill Interamericana; 2021. Capítulo 2, Química de la vida; 1-61.
77. Cabildo M, García A, López C, Gutiérrez D. *Química orgánica*. Madrid: UNED - Universidad Nacional de Educación a Distancia, 2008. Capítulo 1, Introducción a la química orgánica;21-48.
78. Gómez C, Domínguez F, Márquez R. *Introducción a la química orgánica* [Internet]. México: Instituto Politécnico Nacional, 2009 [consultado 05 de mayo del 2022]. Disponible en: <https://elibro.net/es/ereader/bibliouia/101711?page=61>

79. Ballesteros P, Claramunt R, Sanz D, Teso E. Química Orgánica Avanzada [Internet]. Madrid: UNED- Universidad Nacional de Educación a Distancia, 2014 [consultado el 06 de mayo del 2022]. Disponible en:<https://elibro.net/es/ereader/bibliouia/48708?page=58>
80. Campos P, Vasquez S, Escolano C. Fundamentos de síntesis de fármacos. Barcelona: Universitat de Barcelona; 2005. Capítulo 2, Métodos generales de síntesis de compuestos orgánicos;13-50.
81. Hernández R, Fernández C, Baptista M. Metodología de la investigación. 6a ed. México D.F: McGraw-Hill Interamericana editores; 2014. Capítulo 17, Los métodos mixtos; 532-586.
82. Boyle N, Banck M, James C, Morley C, Vandermeersch T, Hutchison G. Open Babel: An open chemical toolbox. *Journal of Cheminformatics* [Internet]. 2011 [consultado el 18 de marzo del 2022];3(33):1-14. DOI: <https://doi.org/10.1186/1758-2946-3-33>
83. Kim S, Chen J, Cheng T, Gindulyte A, He J, He S et al. PubChem in 2021: new data content and improved web interfaces. *Nucleic Acids Res. Spec. Publ* [Internet]. 2021 [consultado el 18 de marzo del 2022]; 49 (1): 1388-1395. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa971>
84. Amalraj A, Pius A, Gopi S, Gopi S. Biological activities of curcuminoids, other biomolecules from turmeric and their derivatives - A review. *J Tradit Complement Med* [Internet]. 2016 [consultado el 1 de junio del 2022];7(2):205-233. DOI: [10.1016/j.jtcme.2016.05.005](https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2016.05.005)
85. Sawsan N, Reda S, Khalid F. Curcumin analogues and their hybrid molecules as multifunctional drugs. *Eur. J. Med. Chem* [Internet]. 2019 [consultado el 30 de mayo del 2022]; 182:1-40. DOI: [10.1016/j.ejmech.2019.111631](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111631).
86. Gillis E, Eastman K, Hill M, Donnelly D, Meanwell N. Applications of Fluorine in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem* [Internet]. 2015 [consultado el 30 de mayo del 2022]; 58(21): 8315–8359.DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00258>.
87. Ipar S, Dsouza A, Devarajan P. Enhancing Curcumin Oral Bioavailability Through Nanoformulations. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* [Internet]. 2019 [consultado el 08 de junio del 2022];44(4):459-480. DOI: [10.1007/s13318-019-00545-z](https://doi.org/10.1007/s13318-019-00545-z).

88. Cramer J, Sager C, Ernst B. Hydroxyl Groups in Synthetic and Natural-Product-Derived Therapeutics: A Perspective on a Common Functional Group. *J. Med. Chem* [Internet]. 2019 [consultado el 08 de junio del 2022]; 62(20): 8915–8930. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00179>.
89. Leeson P, Bento P, Gaulton A, Hersey A, Manners E, Radoux C. et al. Target-Based Evaluation of “Drug-Like” Properties and Ligand Efficiencies. *J. Med. Chem* [Internet]. 2021 [consultado el 08 de junio del 2022];64(11): 7210–7230. DOI:10.1021/acs.jmedchem.1c00416.
90. Bredael K, Geurs S, Clarisse D, Bosscher K, D'hooghe M. Carboxylic Acid Bioisosteres in Medicinal Chemistry: Synthesis and Properties. *J. Chem* [Internet]. 2022 [consultado el 09 de junio del 2022]; 2022(1):1-21.DOI: <https://downloads.hindawi.com/journals/jchem/2022/2164558.pdf>
91. Lücking U. Neglected sulfur (VI) pharmacophores in drug discovery: exploration of novel chemical space by the interplay of drug design and method development. *Org. Chem. Front* [Internet]. 2019 [consultado el 09 de junio del 2022]; 9: 1319–1324. DOI: DOI: <https://doi.org/10.1039/C8QO01233D>
92. Lobo S. Is there enough focus on lipophilicity in drug discovery?. *Expert Opin Drug Deliv* [Internet]. 2020 [consultado el 09 de junio del 2022];15(3): 261-263.DOI: 10.1080/17460441.2020.1691995
93. Carpenter T, Kirshner D, Lau Y, Wong S, Nilmeier P, Lightstone C. A method to predict blood-brain barrier permeability of drug-like compounds using molecular dynamics simulations. *Biophys J* [Internet]. 2014 [consultado el 9 de junio del 2022];107(3):630-641. DOI: 10.1016/j.bpj.2014.06.024
94. Geldenhuys J, Mohammad S, Adkins E, Lockman R. Molecular determinants of blood-brain barrier permeation. *Ther Deliv* [Internet]. 2015 [consultado el 09 de junio del 2022];6(8):961-71. DOI: 10.4155/tde.15.32
95. Hua S. Advances in Oral Drug Delivery for Regional Targeting in the Gastrointestinal Tract - Influence of Physiological, Pathophysiological and Pharmaceutical Factors. *Front. Pharmacol* [Internet]. 2020 [consultado el 09 de junio del 2022];11(524):1-22. DOI: 10.3389/fphar.2020.00524.

96. Korman N. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? *Br J Dermatol* [Internet]. 2020 [consultado el 09 de junio del 2022]; 82(4):840-848. DOI: 10.1111/bjd.18245.
97. Kyunghoon L, Jinho J, Seonghwan S, Jaechang L, Woo Y. Drug-likeness scoring based on unsupervised learning. *Chem. Sci* [Internet]. 2022 [consultado el 07 de junio del 2022]; 13(2): 554–565. DOI: 10.1039/d1sc05248a.
98. Du X, li Y, Xia Y, Ai S, Liang J, Cantó P et al. Insights into Protein–Ligand Interactions: Mechanisms, Models, and Methods. *Int. J. Mol. Sci* [Internet]. 2016 [consultado el 20 de junio del 2022]; 17(2):1-34. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms17020144>.
99. Meneses L, Cuesta S. Determinación Computacional de la Afinidad y Eficiencia de Enlace de Antinflamatorios No Esteroideos Inhibidores de la Ciclooxygenasa-2. *REMCB* [Internet]. 2015 [consultado el 20 de junio del 2022]; 36 (2): 17-24. DOI: <https://doi.org/10.26807/remcb.v36i1-2.260>.
100. Schwaller P, Petraglia R, Zullo V, Nair VH, Haeuselmann RA, Pisoni R et al. Predicting retrosynthetic pathways using transformer-based models and a hypergraph exploration strategy. *Chem Sci* [Internet]. 2020 [consultado el 29 de junio del 2022];11(12):3316-3325. DOI: 10.1039/c9sc05704h.
101. Kuznetsov A, Sahinidis N. ExtractionScore: A Quantitative Framework for Evaluating Synthetic Routes on Predicted Liquid–Liquid Extraction Performance. *J. Chem. Inf. Model* [Internet].2021 [consultado el 29 de junio del 2022]; 6(5): 2274–2282. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.0c01426>

CAPÍTULO VII-ANEXOS

Tabla 24. Clasificación de artículos según nivel de evidencia

| Autor¹/Revista ² Año³/ | Re⁴ | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia⁵ | Población | Metodología | Resultados y conclusiones |
|--|-----------------------|--|------------------------|---------------------------------------|------------------|--|---|
| Amalraj A, Pius A, Gopi S, Gopi S/ J Tradit Complement Med/2016 | 84 | Biological activities of curcuminoids, other biomolecules from turmeric and their derivatives - A review | Revisión bibliográfica | 5 | N/A | Se realizó una revisión bibliográfica utilizando diversas bases, en donde se buscó información acerca de la curcumina, por ejemplo, curcuminoides, curcumina, biodisponibilidad de esta, biopotenciador, su respectiva farmacocinética, entre otros. | Se mostró que los curcuminoides son compuestos naturales prometedores con una gran variedad de propiedades terapéuticas, en particular dianas e interacciones biológicas, vinculadas a numerosas enfermedades. Sin embargo, las aplicaciones clínicas de los curcuminoides están restringidas por su pobre solubilidad y baja absorción, biodisponibilidad, alta tasa de metabolismo. Por ello, los curcuminoides y sus derivados se han modificado para mejorar dicha características. |

| Autor¹/Revista ² Año³/ | Re⁴ | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia⁵ | Población | Metodología | Resultados y conclusiones |
|--|-----------------------|---|------------------------|---------------------------------------|------------------|--|---|
| Sawsan N, Reda S, Khalid F/ Eur. J. Med. Chem/2019 | 85 | Curcumin analogues and their hybrid molecules as multifunctional drugs. | Revisión bibliográfica | 5 | N/A | Se realizó una revisión acerca de los análogos de curcumina y las modificaciones que se han realizado. Asimismo, la relación estructura-actividad de varios análogos y algunos ejemplos seleccionados de patentes de análogos de la curcumina. | Se mostraron las diferentes formas de diseñar y crear potentes derivados y análogos de la curcumina para producir un compuesto más soluble, bioactivo y biodisponible que la curcumina. |
| Gillis E, Eastman K, Hill M, Donnelly D , Meanwell N/ J. | 86 | Applications of Fluorine in Medicinal Chemistry. | Revisión bibliográfica | 5 | N/A | Se desarrolló una revisión, en donde se proporciona una actualización sobre los efectos de la | La introducción del flúor en una molécula puede influir en una serie de |

| Autor ¹ /Revista ² Año ³ / | Re ⁴ | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia ⁵ | Población | Metodología | Resultados y conclusiones |
|--|-----------------|---|------------------------|---------------------------------|-----------|---|---|
| Med. Chem/2015. | | | | | | incorporación estratégica de flúor en moléculas de fármacos y aplicaciones en tomografía por emisión de positrones. | propiedades de importancia para el diseño de fármacos. Dominar cuándo y cómo utilizar este elemento donde los efectos resultantes pueden ser algo crípticos en lugar de simplemente aditivos, es de suma importancia. Esto puede ofrecer una mayor probabilidad de éxito de los compuestos en un ámbito en el que el fracaso en el desarrollo es un acontecimiento demasiado común. |
| Ipar S, Dsouza A, Devarajan P./ Eur J Drug Metab | 87 | Enhancing Curcumin Oral Bioavailability Through | Revisión bibliográfica | 5 | N/A | Se revisó la aplicación de enfoques basados en la nanotecnología para la mejora biológica de la | Esta revisión de sugiere que la nanoproducción es un enfoque viable para superar los problemas de |

| Autor ¹ /Revista ² Año ³ / | Re ⁴ | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia ⁵ | Población | Metodología | Resultados y conclusiones |
|--|-----------------|---|---|---------------------------------|-----------|--|--|
| Pharmacokinet/ 2019 | | Nanoformulation s. | | | | curcumina. Además, se describen las principales ventajas de la curcumina, incluidas las nanosuspensiones y varios nanosistemas basados en portadores. y varios nanosistemas basados en portadores. | solubilidad y permeabilidad asociados a los BCS clase IV como la curcumina. Esto podría ofrecer una gran oportunidad para aprovechar el fármaco para diversas necesidades terapéuticas. |
| Cramer J, Sager C, Ernst B/ J. Med. Chem/2019 | 88 | Hydroxyl Groups in Synthetic and Natural-Product-Derived Therapeutics: A Perspective on a Common Functional Group | Revisión sistemática de estudios observacionales estudios de casos. | 3 | N/A | En este estudio se discuten las ventajas e inconvenientes que influyen en el uso de los grupos OH en la química médica y se ilustran con cuatro estudios de casos ejemplares. Además, se | La fuerte naturaleza direccional de los enlaces H donados y aceptados por los grupos hidroxilo no solo proporciona el potencial de alta selectividad, sino que también contribuye a la afinidad de unión |

| Autor ¹ /Revista ² Año ³ / | Re ⁴ | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia ⁵ | Población | Metodología | Resultados y conclusiones |
|---|-----------------|--|----------------------------------|---------------------------------|-----------|--|---|
| | | | | | | ofrecen directrices para el diseño de fármacos a partir de las características comunes encontradas en las terapias existentes. | hasta 3 órdenes de magnitud. Además, las interacciones de los enlaces H pueden reforzarse mutuamente para lograr una ganancia adicional de energía libre a través de la cooperatividad. Sin embargo, se observa una contribución reducida cuando no se cumplen los requisitos geométricos de las interacciones de los grupos hidroxilo. |
| Leeson P, Bento P, Gaulton A, Hersey A, Manners E, Radoux C. et | 89 | Target-Based Evaluation of “Drug-Like” Properties and Ligand Efficiencies. | Estudio de cohorte retrospectivo | 2 | N/A | Utilizando la versión 26 de ChEMBL, se reunió un conjunto de datos de 643 fármacos que actúan sobre 271 objetivos, que | Las propiedades de los fármacos de molécula pequeña que muestran una diferenciación constante de sus compuestos objetivo a lo largo del tiempos, son los que tienen |

| Autor ¹ /Revista ² Año ³ / | Re ⁴ | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia ⁵ | Población | Metodología | Resultados y conclusiones |
|--|-----------------|--|------------------------|---------------------------------|-----------|--|--|
| al./ J. Med. Chem/2021 | | | | | | comprende 1104 pares de fármacos-objetivo con ≥ 100 compuestos publicados por objetivo, los cambios en sus propiedades fisicoquímicas a lo largo del tiempo, los fármacos se analizan según su clase objetivo, área de tratamiento y vía de administración. | más probabilidades de permanecer preparados para el futuro. Los fármacos candidatos que surjan de los programas de descubrimiento basados en objetivos deberían tener uno, o ambos, de sus valores LE y LLE mayores que el valor medio de todos los demás compuestos que, según se sabe, actúan en el objetivo |
| Bredael K, Geurs S, Clarisse D, Bosscher K, D'hooghe M/ J. Chem/2022 | 90 | Carboxylic Acid Bioisosteres in Medicinal Chemistry: Synthesis and Properties. | Revisión bibliográfica | 5 | N/A | Se realizó un resumen acerca de la prevención de las deficiencias de un ácido carboxílico reemplazando esta funcionalidad con bioisosteres. | El ácido carboxílico es una funcionalidad muy versátil en el diseño de fármacos. Sin embargo, puede tener algunas desventajas como toxicidad, mala lipofilidad y permeabilidad de la |

| Autor ¹ /Revista ² Año ³ / | Re ⁴ | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia ⁵ | Población | Metodología | Resultados y conclusiones |
|--|-----------------|--|-----------------|---------------------------------|-----------|---|---|
| | | | | | | | membrana. Hay una gran cantidad de posibles reemplazos para la funcionalidad del ácido carboxílico. |
| Lücking U./ Org. Chem. Front/2019 | 91 | Neglected sulfur (VI) pharmacophores in drug discovery: exploration of novel chemical space by the interplay of drug design and method development | Descriptivo | 5 | N/A | El artículo describe los métodos sintéticos clave utilizados para la preparación sintética de estos compuestos inusuales. | En conclusión, los farmacóforos de azufre olvidados, las sulfoximinas, las sulfondiiminas y las sulfonimidamidas, ofrecen propiedades y opciones de diseño de fármacos muy interesantes para el químico medicinal, que actualmente se enfrenta a objetivos biológicos de creciente complejidad. |

| Autor ¹ /Revista ² Año ³ / | Re ⁴ | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia ⁵ | Población | Metodología | Resultados y conclusiones |
|--|-----------------|---|-----------------|---------------------------------|-----------|--|--|
| | | | | | | | |
| Lobo S/ Expert Opin Drug Deliv/2020 | 92 | Is there enough focus on lipophilicity in drug discovery? | Descriptivo | 5 | N/A | En este artículo se describe la importancia de la lipofilia en torno al desarrollo y descubrimiento de fármacos. | La creciente evidencia sugiere que monitorear la lipofilia puede contribuir significativamente a la calidad general de los fármacos candidatos en diferentes etapas de descubrimiento y a la reducción del desgaste; por lo tanto, se justifica un mayor enfoque en la lipofilia, controlada dentro de un rango óptimo definido. |
| Carpenter T, Kirshner D, Lau Y, Wong S, Nilmeier P, | 93 | A method to predict blood-brain barrier permeability of drug-like | Experimental | 4 | N/A | Para este estudio, se eligieron compuestos de molécula. El conjunto de muestras se seleccionó en función | Se demostró el éxito del método utilizado para la predicción de permeabilidad BBB in silico utilizando un |

| Autor ¹ /Revista ² Año ³ / | Re ⁴ | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia ⁵ | Población | Metodología | Resultados y conclusiones |
|---|-----------------|---|-----------------|---------------------------------|-----------|--|--|
| Lightstone C/ Biophys J/2014 | | compounds using molecular dynamics simulations | | | | de varios criterios, como su tamaño, carga, capacidad general para cruzar la BBB a través de un mecanismo de difusión pasiva; la mayoría son compuestos que se han utilizado en estudios de permeabilidad de BBB anteriores. | conjunto de datos pequeño pero diverso. |
| Geldenhuis J, Mohammad S, Adkins E, Lockman R/ Ther Deliv/2015 | 94 | Molecular determinants of blood-brain barrier permeation. | Descriptivo | 5 | N/A | En este artículo se exploran las diferentes herramientas computacionales disponibles en la actualidad, así como el respaldo de estas a los métodos experimentales | Se concluye que varios proyectos de descubrimiento de fármacos pueden fallar antes de los ensayos clínicos, simplemente debido a que los aspectos de comercialización no son favorables. Pocos trabajos sobre la |

| Autor ¹ /Revista ² Año ³ / | Re ⁴ | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia ⁵ | Población | Metodología | Resultados y conclusiones |
|--|-----------------|---|------------------------|---------------------------------|-----------|--|---|
| | | | | | | utilizados para determinar la permeabilidad de la BBB. | permeabilidad de la BBB procedentes de empresas han abordado esta cuestión y deberían fomentarse como asunto de interés. |
| Hua S/ Front. Pharmacol/2020 | 95 | Advances in Oral Drug Delivery for Regional Targeting in the Gastrointestinal Tract - Influence of Physiological, Pathophysiological and Pharmaceutical Factors | Revisión bibliográfica | 5 | N/A | Se realiza una revisión en donde analizan las consideraciones fisiológicas, fisiopatológicas y farmacéuticas que influyen en la administración de fármacos por vía oral, así como los enfoques de administración de fármacos convencionales y novedosos. | La vía oral de administración es la más preferida por los pacientes para la administración gastrointestinal de fármacos. Sin embargo, el rendimiento de las formas de dosificación y la absorción del fármaco dependen, en gran medida, de la fisiología del tracto GI. La fisiología gastrointestinal es compleja y puede mostrar una gran variabilidad intra e interindividual. |

| Autor ¹ /Revista ² Año ³ / | Re ⁴ | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia ⁵ | Población | Metodología | Resultados y conclusiones |
|--|-----------------|--|------------------------|---------------------------------|-----------|--|--|
| Korman N/ Br J Dermatol/2020 | 96 | Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? | Revisión bibliográfica | 5 | N/A | Esta revisión narrativa resume la evidencia publicada relacionada con la capacidad de las terapias biológicas para mejorar las consecuencias de la inflamación sistémica en pacientes con psoriasis. | La evidencia actual sugiere que prevenir el daño asociado con la inflamación y prevenir el desarrollo de futuros daños inflamatorios y comorbilidades, puede ser un objetivo de tratamiento potencialmente alcanzable para muchos pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave, cuando las terapias biológicas se utilizan al principio de la enfermedad. Datos alentadores de estudios recientes sugieren que el objetivo más elevado de revertir el daño inflamatorio existente, y mejorar los signos y síntomas de las |

| Autor¹/Revista ² Año³/ | Re⁴ | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia⁵ | Población | Metodología | Resultados y conclusiones |
|--|-----------------------|--|------------------------|---------------------------------------|------------------|---|---|
| | | | | | | | comorbilidades inflamatorias también podría ser alcanzable. |
| Kyunghoon L, Jinho J, Seonghwan S, Jaechang L, Woo Y/ Chem. Sci/2022 | 97 | Drug-likeness scoring based on unsupervised learning | Experimental | 4 | N/A | En este estudio se propuso un modelo de aprendizaje no supervisado novedoso que requiere solo medicamentos conocidos para el entrenamiento. Adoptaron un modelo de lenguaje basado en una red neuronal recurrente para el aprendizaje no supervisado. | La idea de utilizar el aprendizaje no supervisado para la predicción de la semejanza con las drogas, se puede aplicar fácilmente a otros problemas en los que solo se dispone principalmente de una clase de datos. La toxicidad, la estabilidad metabólica o la accesibilidad sintética pueden ser tales ejemplos. |
| Du X, li Y, Xia Y, Ai S, Liang J, Cantó P et | 98 | Insights into Protein–Ligand Interactions: | Revisión bibliográfica | 5 | N/A | Se realiza una revisión acerca de los mecanismos | Con respecto a los mecanismos fisicoquímicos, la disminución de la energía libre de Gibbs |

| Autor ¹ /Revista ² Año ³ / | Re ⁴ | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia ⁵ | Población | Metodología | Resultados y conclusiones |
|--|-----------------|----------------------------------|-----------------|---------------------------------|-----------|--|--|
| al/Int. J. Mol. Sci/ 2016 | | Mechanisms, Models, and Methods. | | | | físicoquímicos que subyacen a la unión proteína-ligando, incluida la cinética de unión, conceptos termodinámicos y las relaciones, y fuerzas motrices vinculantes. Finalmente, se presentan los métodos disponibles para investigar la afinidad de unión proteína-ligando, incluidos los enfoques experimentales y teóricos/computacionales, y se analizan sus ventajas, desventajas y desafíos. | total del sistema proteína-ligando-disolvente, que depende de un mecanismo delicadamente equilibrado de efectos opuestos que involucra tanto las contribuciones entálpicas como entrópicas, es la fuerza impulsora global de la reacción de unión. |

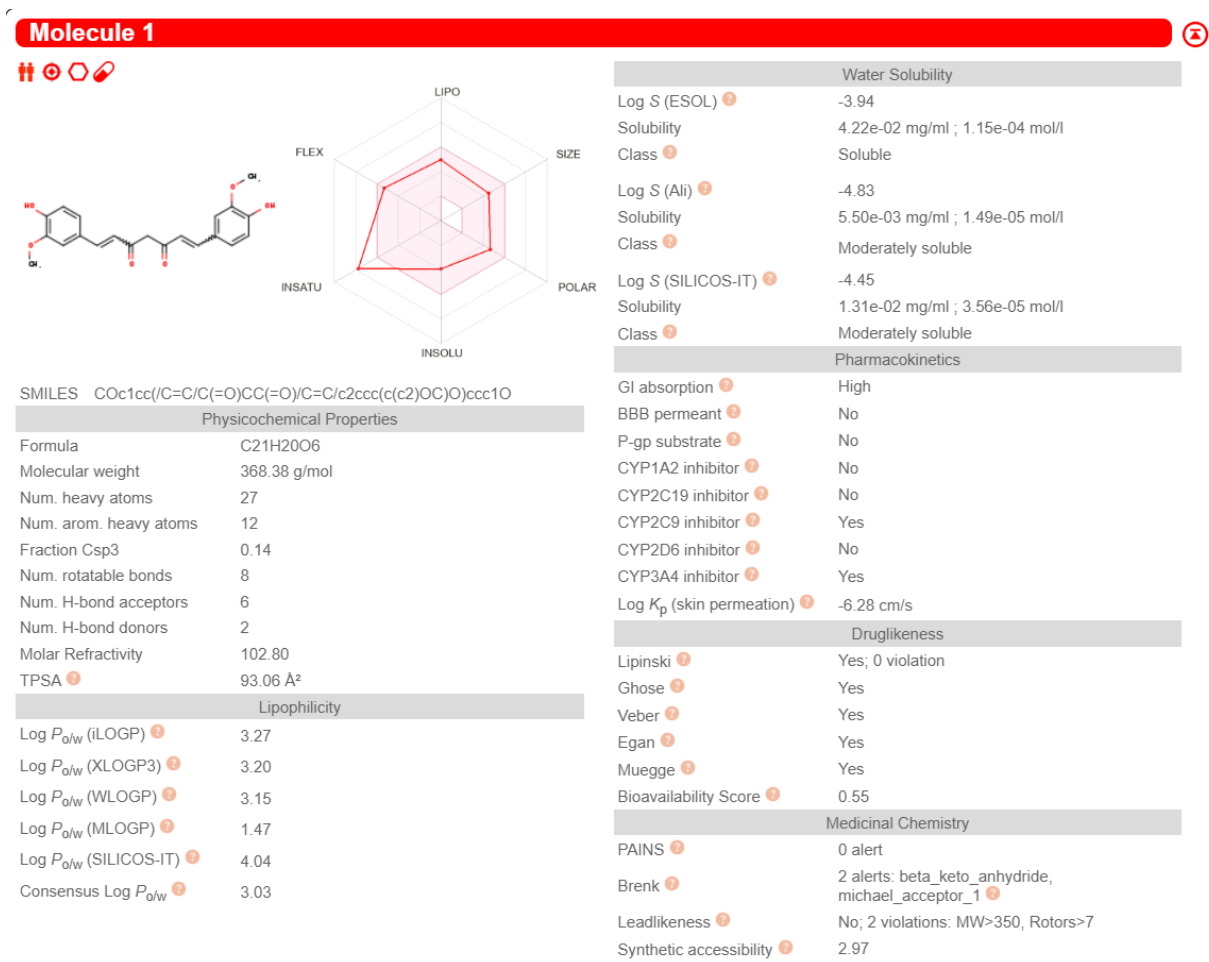
| Autor ¹ /Revista ² Año ³ / | Re ⁴ | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia ⁵ | Población | Metodología | Resultados y conclusiones |
|--|-----------------|---|------------------------|---------------------------------|-----------|--|---|
| Meneses L, Cuesta S./ REMCB/ 2015 | 99 | Determinación Computacional de la Afinidad y Eficiencia de Enlace de Antinflamatorios No Esteroides Inhibidores de la Ciclooxygenasa-2. | Experimental | 4 | N/A | Se utilizaron métodos de dinámica molecular, para modelar las interacciones entre la enzima COX-2 y los sustratos celecoxib, diclofenaco, etoricoxib, indometacina, ibuprofeno, meloxicam y naproxeno, por medio del programa Autodock VINA. | Los resultados muestran que la molécula con una mayor afinidad respecto de la COX-2 es el celecoxib, con una energía de enlace de -10.8 kcal/mol y una constante de equilibrio Ki de 1.21x10-8 M. El ibuprofeno y el naproxeno son las moléculas con mayor eficiencia de enlace y un valor mayor a -0.48 kcal/mol/átomos (no hidrógeno). Esto demuestra que una molécula con una buena afinidad, no necesariamente debe tener una buena eficiencia de enlace. |
| Schwaller P, Petraglia R, Zullo V, Nair | 100 | Predicting retrosynthetic pathways using | Revisión bibliográfica | 5 | N/A | Se evaluó críticamente el marco, de principio a fin, con varios ejemplos | Los marcos tienen un rendimiento excelente con pocas debilidades relacionadas |

| Autor ¹ /Revista ² Año ³ / | Re ⁴ | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia ⁵ | Población | Metodología | Resultados y conclusiones |
|--|-----------------|--|-----------------|---------------------------------|-----------|--|--|
| VH, Haeuselmann RA, Pisoni R et al./ Chem Sci / 2020 | | transformer- based models and a hyper-graph exploration strategy. | | | | de retrosíntesis de literatura y exámenes académicos. | con los datos de entrenamiento. El uso de las métricas introducidas abre la posibilidad de optimizar marcos retrosintéticos completos, centrándose únicamente en el rendimiento del modelo de un solo paso. |
| Kuznetsov A, Sahinidis N/ J. Chem. Inf. Model/ 2021 | 101 | ExtractionScore: A Quantitative Framework for Evaluating Synthetic Routes on Predicted Liquid-Liquid Extraction Performance. | Experimental | 4 | N/A | Se desarrolló una métrica cuantitativa novedosa llamada ExtractionScore para evaluar rutas sintéticas en función de las identidades predichas de los productos secundarios, así como la separabilidad de los productos principales y | Al comparar las rutas practicadas industrialmente para una colección de 200 compuestos farmacéuticamente relevantes con las rutas sugeridas por el software CASP de última generación, se demostró que ExtractionScore puede mejorar las recomendaciones |

| Autor ¹ /Revista ² Año ³ / | Re ⁴ | Título del artículo | Tipo de estudio | Nivel de evidencia ⁵ | Población | Metodología | Resultados y conclusiones |
|--|-----------------|---------------------|-----------------|---------------------------------|-----------|---|--|
| | | | | | | secundarios, mediante extracción líquido-líquido basada en la predicción de propiedades químicas. | retrosintéticas al incorporar información sobre la formación de productos secundarios. |

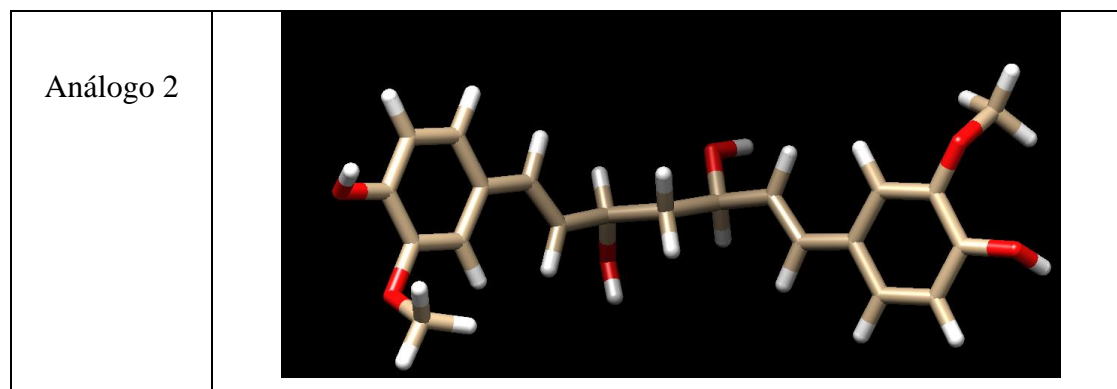
Fuente: Elaboración propia.

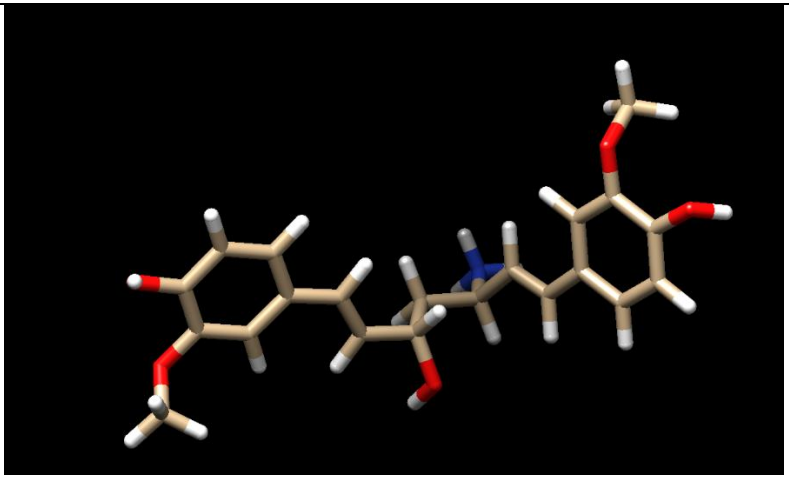
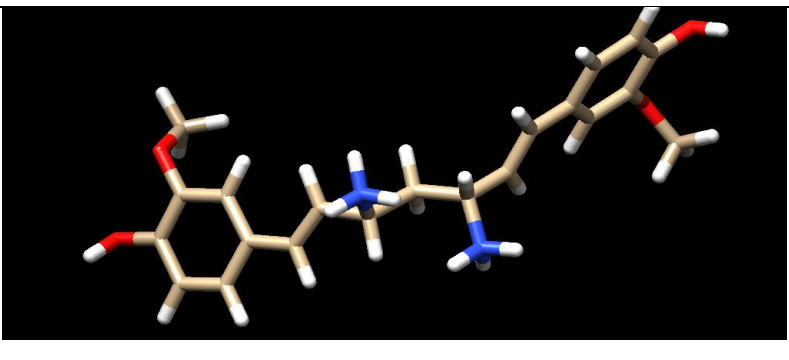
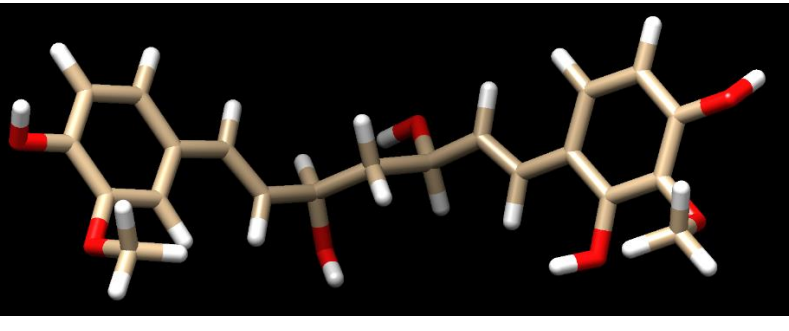
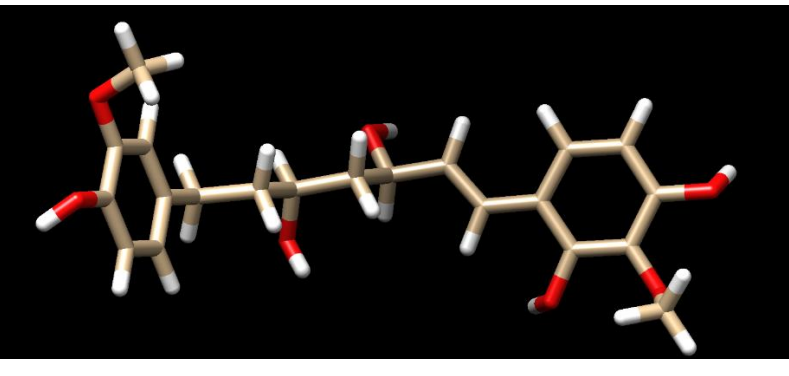
Figura 21. Propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas de la curcumina obtenidas de SwissADME

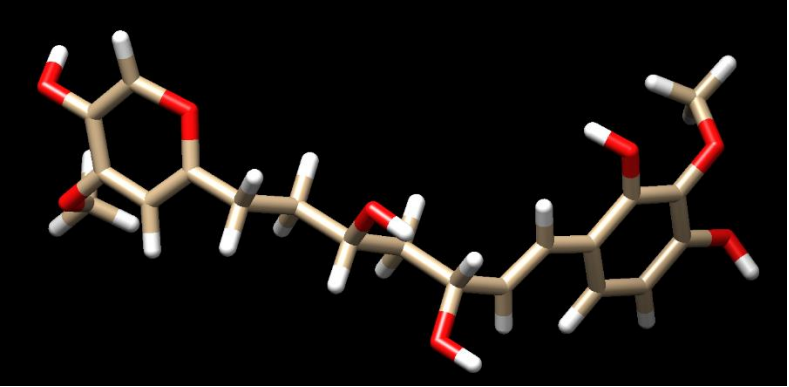

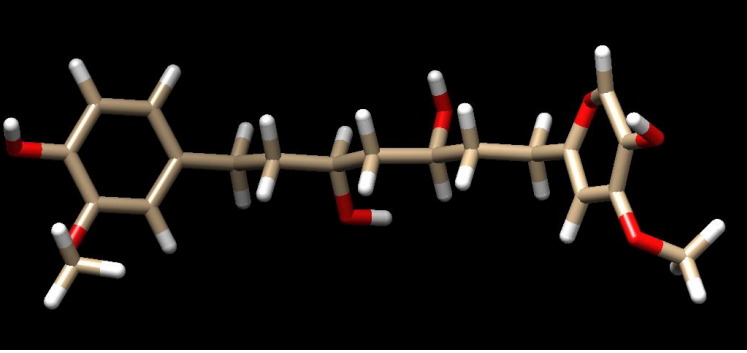


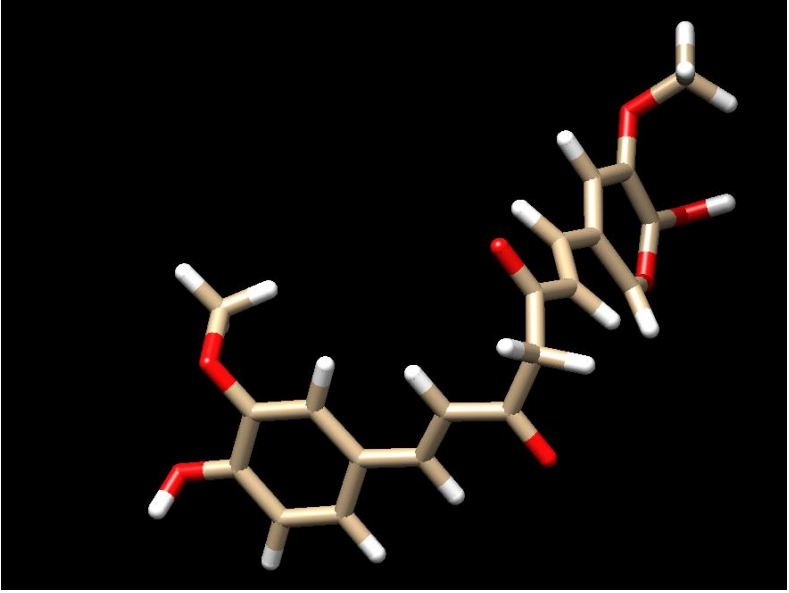
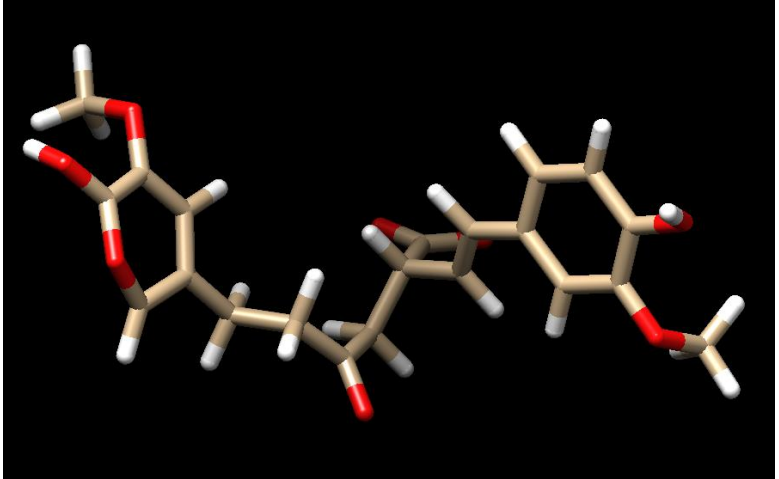
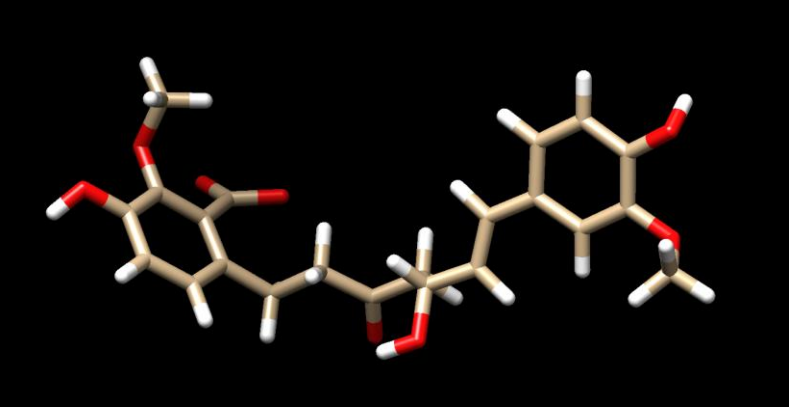
Fuente: Elaboración propia,2022.

Figura 22.Hits preparados para anclaje molecular (Docking) en Chimera



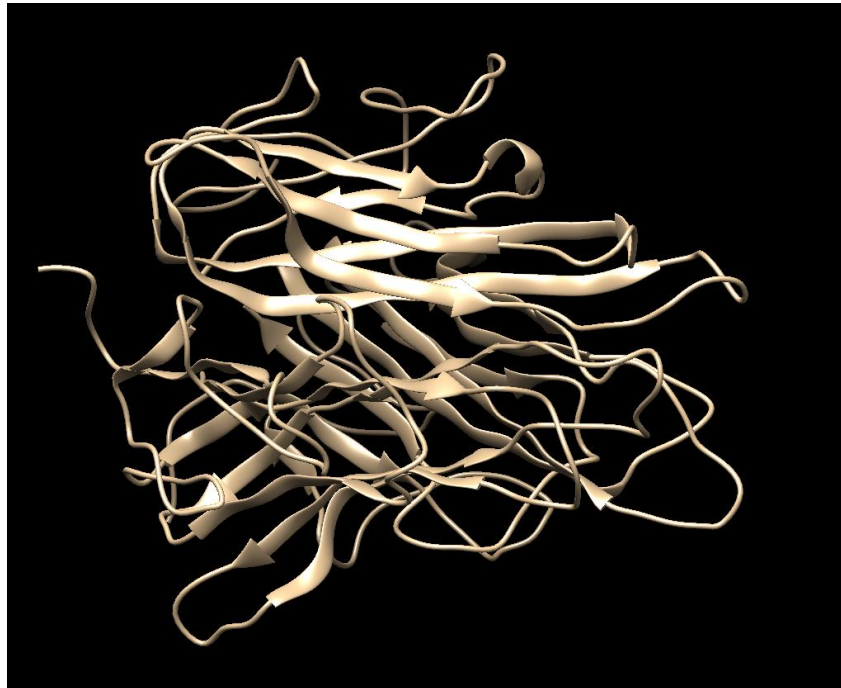
| | |
|------------|---|
| Análogo 3 |  A 3D ball-and-stick model of a complex organic molecule. It features a central chain of atoms with several side chains. Two of the side chains are phenyl rings, each with a hydroxyl group (-OH) attached. The central chain includes a nitrogen atom (blue) and a sulfur atom (yellow). The atoms are colored: carbon (tan), oxygen (red), hydrogen (white), nitrogen (blue), and sulfur (yellow). |
| Análogo 10 |  A 3D ball-and-stick model of a complex organic molecule. It features a central chain of atoms with several side chains. Two of the side chains are phenyl rings, each with a hydroxyl group (-OH) attached. The central chain includes a nitrogen atom (blue) and a sulfur atom (yellow). The atoms are colored: carbon (tan), oxygen (red), hydrogen (white), nitrogen (blue), and sulfur (yellow). |
| Análogo 26 |  A 3D ball-and-stick model of a complex organic molecule. It features a central chain of atoms with several side chains. Two of the side chains are phenyl rings, each with a hydroxyl group (-OH) attached. The central chain includes a nitrogen atom (blue) and a sulfur atom (yellow). The atoms are colored: carbon (tan), oxygen (red), hydrogen (white), nitrogen (blue), and sulfur (yellow). |
| Análogo 27 |  A 3D ball-and-stick model of a complex organic molecule. It features a central chain of atoms with several side chains. Two of the side chains are phenyl rings, each with a hydroxyl group (-OH) attached. The central chain includes a nitrogen atom (blue) and a sulfur atom (yellow). The atoms are colored: carbon (tan), oxygen (red), hydrogen (white), nitrogen (blue), and sulfur (yellow). |

| | |
|------------|--|
| Análogo 28 |  A 3D ball-and-stick model of a complex organic molecule, Análogo 28. It features a central chain of carbon atoms (tan) with several oxygen atoms (red) and hydrogen atoms (white) attached. The structure is highly branched and appears to be a derivative of a natural product. |
| Análogo 30 |  A 3D ball-and-stick model of a complex organic molecule, Análogo 30. It shows a central carbon chain with multiple oxygen and hydrogen atoms. The structure is more linear than Análogo 28 but still has significant branching. |
| Análogo 33 |  A 3D ball-and-stick model of a complex organic molecule, Análogo 33. It features a central carbon chain with several oxygen and hydrogen atoms. The structure is similar to Análogo 30 but with different branching patterns. |

| | |
|-------------------|--|
| <p>Análogo 34</p> |  |
| <p>Análogo 41</p> |  |
| <p>Análogo 45</p> |  |

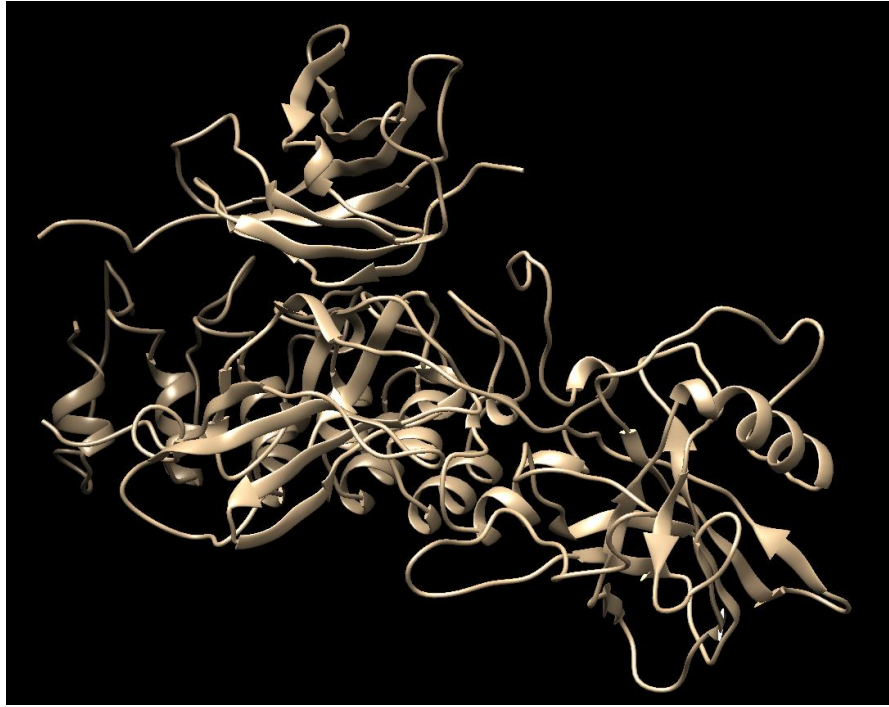
Fuente: Elaboración propia, 2022.

Figura 23. TNF- α (diana molecular) preparada para anclaje molecular (docking) en Chimera



Fuente: Elaboración propia, 2022.

Figura 24. Ikba (diana molecular) preparada para anclaje molecular (docking) en Chimera



Fuente: Elaboración propia, 2022.

Figura 25. Cambio de curcumina de mol2 a PDB de en Open Babel para realizar docking

The screenshot displays the OpenBabelGUI application window. The 'INPUT FORMAT' is set to 'mol2 -- Sybyl Mol2 format' and the 'OUTPUT FORMAT' is set to 'pdb -- Protein Data Bank format'. The input file is 'curcumina_preo.mol2' and the output file is 'C:\Users\Walmart\Desktop\ANLAJE MOLECULAR\curcumina_preo_babel.pdb'. The central 'CONVERT' button is visible. Below it, there are several checkboxes for conversion options such as 'Delete hydrogens (make implicit)', 'Add hydrogens (make explicit)', and 'Convert dative bonds'. On the left, a list of atoms is shown with their coordinates and element types. On the right, the output PDB file content is displayed, starting with 'COMPND curcumina.sdf' and listing 35 atoms with their respective coordinates and element types.

Fuente: Elaboración propia, 2022.

