



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE
HIDALGO**



**INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO BIOLÓGICAS
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN BIOLOGÍA EXPERIMENTAL**

MAESTRÍA EN CIENCIAS EN BIOLOGÍA EXPERIMENTAL

**Estudio de los efectos quelantes de hierro de los metabolitos
secundarios de las plantas medicinales *Eryngium carlinae*,
Justicia spicigera y *Potentilla indica* *in vitro* y en ratas Wistar con
sobrecarga de hierro**

**Tesis presentada para obtener el grado de Maestra en Ciencias en
Biología Experimental**

Presenta:

Q.F.B. MARÍA DE LOS ÁNGELES RANGEL ROSALES

Director de tesis:

D.C. Francisco Alfredo Saavedra Molina

**Morelia, Michoacan, Mexico
Febrero 2026**

*Con especial dedicatoria a la mujer más
increíble del universo, a quien admiro
profundamente: con amor, a mi madre.*

Agradecimientos

Agradezco de manera especial a mi director de tesis, Dr. Alfredo Saavedra Molina, por la valiosa oportunidad, por su orientación y paciencia a lo largo del trabajo, así como su apoyo emocional y académico.

A los integrantes del comité tutorial, por sus aportaciones, por el tiempo dedicado a la revisión, así como sus observaciones que contribuyeron a mejorar la calidad del trabajo.

Al laboratorio de bioquímica donde llevé a cabo el presente estudio, por el material otorgado y facilitar las instalaciones para la realización del trabajo.

A mis compañeros del laboratorio, a Cinthia, Janeth y Marina, por el apoyo emocional, académico y su conocimiento compartido, por el acompañamiento constante durante el proceso académico. Con especial cariño, a Marina, por el constante ánimo que me brindo, por escucharme en todo momento, gracias por ser una excelente compañera y amiga.

Agradezco profundamente a mis hermanos, Getzemani, Alejandro, Sergio, Armando y Octavio, por su comprensión, motivación y apoyo. De manera especial, a Armando, por su apoyo constante en mi formación profesional y académica.

A mis amigas, Brenda, Diana, América y Andrea, por acompañarme a lo largo de este proceso y por su cariño. De manera especial, a Andrea, por su amistad, por su comprensión y por los momentos compartidos.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. REPRESENTACIÓN DEL ION FERROSO (Fe^{2+}) EN LA ESTRUCTURA DE LA HEMOGLOBINA.	5
FIGURA 2. FUNCIÓN GENERAL DE LA CITOCROMO C OXIDASA.	6
FIGURA 3. ESTRUCTURA Y CONECTIVIDAD DEL GRUPO HEMO DEL CITOCROMO C.	7
FIGURA 4. PROTEÍNAS Fe-S QUE TIENEN DISTINTAS CONFIGURACIONES Y COORDINACIÓN DE LOS CENTRO Fe-S.	9
FIGURA 5. ABSORCIÓN, TRANSPORTE Y ALMACENAMIENTO DEL HIERRO EN EL CUERPO.	10
FIGURA 6. MECANISMO DE ABSORCIÓN DEL HIERRO.	12
FIGURA 7. ALMACENAMIENTO DE HIERRO EN HEPATOCITOS.	13
FIGURA 8. RECICLAJE DEL HIERRO EN EL MACRÓFAGO.	16
FIGURA 9. CICLO DE INTERNALIZACIÓN Y LIBERACIÓN DE HIERRO QUE ES MEDIADO POR TRANSFERRINA (Tf) Y SU RECEPTOR (TfR1).	17
FIGURA 10. ESQUEMA DEL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA.	25
FIGURA 11. REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE QUELANTES SEGÚN SU DENTICIDAD.	31
FIGURA 12. PROCESO DE QUELACIÓN METÁLICA DE LOS ANTIOXIDANTES FENÓLICOS.	33
FIGURA 13. COMPLEJO DE COORDINACIÓN ENTRE HIERRO-QUERCETINA.	35
FIGURA 14. JUSTICIA SPICIGERA.	47
FIGURA 15. ERYNGIUM CARLINAE.	50
FIGURA 16. POTENTILLA INDICA.	52
FIGURA 17. ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE IN VITRO DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE JUSTICIA SPICIGERA FUE DETERMINADA A TRAVÉS DE LA PRUEBA DE INHIBICIÓN DEL RADICAL DPPH.	66
FIGURA 18. ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE IN VITRO DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE ERYNGIUM CARLINAE FUE DETERMINADA A TRAVÉS DE LA PRUEBA DE INHIBICIÓN DEL RADICAL DPPH.	66
FIGURA 19. ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE IN VITRO DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE POTENTILLA INDICA FUE DETERMINADA A TRAVÉS DE LA PRUEBA DE INHIBICIÓN DEL RADICAL DPPH.	67
FIGURA 20. ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE IN VITRO DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE JUSTICIA SPICIGERA FUE DETERMINADA A TRAVÉS DE LA PRUEBA DE INHIBICIÓN DEL RADICAL ABTS.	67
FIGURA 21. ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE IN VITRO DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE ERYNGIUM CARLINAE FUE DETERMINADA A TRAVÉS DE LA PRUEBA DE INHIBICIÓN DEL RADICAL ABTS.	68
FIGURA 22. ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE IN VITRO DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE POTENTILLA INDICA FUE DETERMINADA A TRAVÉS DE LA PRUEBA DE INHIBICIÓN DEL RADICAL ABTS.	68
FIGURA 23. ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE IN VITRO DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE JUSTICIA SPICIGERA SE DETERMINÓ MEDIANTE SU CAPACIDAD DE REDUCIR EL HIERRO FÉRRICO EN FERROSO.	69
FIGURA 24. ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE IN VITRO DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE ERYNGIUM CARLINAE SE DETERMINÓ MEDIANTE SU CAPACIDAD DE REDUCIR EL HIERRO FÉRRICO EN FERROSO.	69
FIGURA 25. ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE IN VITRO DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE POTENTILLA INDICA SE DETERMINÓ MEDIANTE SU CAPACIDAD DE REDUCIR EL HIERRO FÉRRICO EN FERROSO.	70

FIGURA 26. ACTIVIDAD QUELANTE DEL HIERRO (%) DE LOS EXTRACTOS ETANÓLICOS DE JUSTICIA SPICIGERA, ERYNGIUM CARLINAE Y POTENTILLA INDICA, CON EDTA COMO CONTROL POSITIVO PARA ESTABLECER UNA COMPARACIÓN.....	72
FIGURA 27. EFECTO DE LOS EXTRACTOS ETANÓLICOS DE J. SPICIGERA, E. CARLINAE Y P. INDICA EN EL PESO DEL HÍGADO DE RATAS CON SOBRECARGA DE HIERRO.	73
FIGURA 28. EFECTO DE LOS EXTRACTOS ETANÓLICOS DE J. SPICIGERA, E. CARLINAE Y P. INDICA EN LA SATURACIÓN DE TRANSFERRINA EN RATAS SOBRECARGADAS DE HIERRO.	74
FIGURA 29. EFECTO DE LOS EXTRACTOS ETANÓLICOS DE J. SPICIGERA, E. CARLINAE Y P. INDICA SOBRE LA FERRITINA EN RATAS SOBRECARGADAS DE HIERRO.....	75
FIGURA 30. EFECTO DE J. SPICIGERA, E. CARLINAE Y P. INDICA EN EL HIERRO SÉRICO EN RATAS SOBRECARGADAS DE HIERRO.	76
FIGURA 31. EFECTO DE LOS EXTRACTOS ETANÓLICOS DE J.SPICIGERA, E. CARLINAE Y P.INDICA SOBRE LA CAPACIDAD DE UNIÓN DEL HIERRO INSATURADO EN RATAS SOBRECARGADAS DE HIERRO.....	77
FIGURA 32. EFECTO DE LOS EXTRACTOS ETANÓLICOS DE J. SPICIGERA, E. CARLINAE Y P. INDICA SOBRE LA TRANSFERRINA EN RATAS SOBRECARGADAS DE HIERRO.	78
FIGURA 33. EFECTO DE LOS EXTRACTOS ETANÓLICOS DE J.SPICIGERA, E. CARLINAE Y P.INDICA SOBRE LA CAPACIDAD TOTAL DE FIJACIÓN DEL HIERRO EN RATAS SOBRECARGADAS DE HIERRO.....	79
FIGURA 34. EFECTO DE LOS EXTRACTOS ETANÓLICOS DE J. SPICIGERA, E. CARLINAE Y P. INDICA EN LA CONCENTRACIÓN DE HIERRO EN HÍGADO DE RATAS CON SOBRECARGA DE HIERRO.	80
FIGURA 35. EFECTO DE LOS EXTRACTOS ETANÓLICOS DE J. SPICIGERA, E. CARLINAE Y P.INDICA EN LA ACUMULACIÓN DE ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO (ERO) EN MITOCONDRIAS HEPATICAS DE RATAS CON SOBRECARGA DE HIERRO.....	81
FIGURA 36. EFECTO DE LOS EXTRACTOS ETANÓLICOS DE J.SPICIGERA, E.CARLINAE Y P.INDICA EN LA ACTIVIDAD DE SUPERÓXIDO DISMUTASA EN MITOCONDRIAS HEPATICAS DE RATAS CON SOBRECARGA DE HIERRO.	82
FIGURA 37. EFECTO DE LOS EXTRACTOS ETANÓLICOS DE J.SPICIGERA, E.CARLINAE Y P.INDICA EN LA ACTIVIDAD DE CATALASA EN HÍGADO DE RATAS CON SOBRECARGA DE HIERRO.	83
FIGURA 38. EFECTO DE LOS EXTRACTOS ETANÓLICOS DE J.SPICIGERA, E.CARLINAE Y P.INDICA EN EL GLUTATIÓN TOTAL EN HÍGADO DE RATAS CON SOBRECARGA DE HIERRO.	84
FIGURA 39. EFECTO DE LOS EXTRACTOS ETANÓLICOS DE J.SPICIGERA, E.CARLINAE Y P.INDICA EN EL GLUTATIÓN OXIDADO (GSSG) EN HÍGADO DE RATAS CON SOBRECARGA DE HIERRO.	85
FIGURA 40. EFECTO DE LOS EXTRACTOS ETANÓLICOS DE J.SPICIGERA, E.CARLINAE Y P.INDICA EN EL GLUTATIÓN REDUCIDO (GSH) EN HÍGADO DE RATAS CON SOBRECARGA DE HIERRO.....	86
FIGURA 41. EFECTO DE LOS EXTRACTOS ETANÓLICOS DE J.SPICIGERA, E.CARLINAE Y P.INDICA EN LA RELACIÓN ENTRE GLUTATIÓN OXIDADO/GLUTATIÓN REDUCIDO (GSSG/GSH) LA RELACION DE EN HÍGADO DE RATAS CON SOBRECARGA DE HIERRO.	87
FIGURA 42. EFECTO DE LOS EXTRACTOS ETANÓLICOS DE J.SPICIGERA, E.CARLINAE Y P.INDICA EN EL MALONDIALDEHÍDO EN HÍGADO DE RATAS CON SOBRECARGA DE HIERRO.	88

FIGURA 43. EFECTO DE LOS EXTRACTOS ETANÓLICOS DE J.SPICIGERA, E.CARLINAE Y P.INDICA EN EL 4-HIDROXI-2-NONENAL EN HÍGADO DE RATAS CON SOBRECARGA DE HIERRO.	89
--	----

LISTA DE TABLAS

TABLA 1. LAS PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS DEL HIERRO (Fe).	3
TABLA 2. PROPIEDADES GENERALES DE LOS QUELANTES DE HIERRO	30
TABLA 3. CLASIFICACIÓN DE LAS ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO (ERO).	37
TABLA 4. CONTENIDO TOTAL DE COMPUESTOS FENOLICOS, FLAVONOIDES EN LOS EXTRACTOS ETANOLICOS DE ERYNGIUM CARLINAE, JUSTICIA SPICIGERA Y POTENTILLA INDICA	71

INDICE

1. RESUMEN	1
2. ABSTRACT.....	2
3. INTRODUCCIÓN	3
3.1 LA QUÍMICA DEL HIERRO.....	3
3.2 PROPIEDADES BIOLÓGICAS DEL HIERRO.....	4
3.2.1 Hemoproteínas	4
3.2.2 Activadores del oxígeno molecular	5
3.2.3 Transferencia de electrones en la cadena respiratoria	7
3.2.4 Sistemas biológicos de centros hierro-azufre.....	8
3.3 DISTRIBUCIÓN DEL HIERRO EN EL CUERPO	9
3.3.1 Hígado: el órgano regulador del hierro.....	10
3.4 METABOLISMO DEL HIERRO : ABSORCIÓN, TRANSPORTE, ALMACENAMIENTO Y RECICLAJE	11
3.4.1 Absorción	11
3.4.2 Almacenamiento.....	13
3.4.3 Reciclaje del hierro	14
3.4.4 Captación celular del hierro	16
3.5 NIVELES DE REGULACIÓN DEL METABOLISMO DEL HIERRO: CELULAR, SISTEMÁTICO Y FISIOLÓGICO	18
3.6 SOBRECARGA DE HIERRO	19
3.7 PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO DE LA SOBRECARGA DE HIERRO	23

3.8	DIAGNÓSTICO	25
3.9	COMPLICACIONES EN LA SOBRECARGA DE HIERRO	26
3.9.1	<i>Impacto de la sobrecarga de hierro en la resistencia hepática a la insulina.....</i>	26
3.9.2	<i>Disfunción cardíaca y toxicidad del hierro</i>	27
3.9.3	<i>Cerebro y sobrecarga de hierro.....</i>	28
3.10	TERAPIA PARA LA SOBRECARGA DE HIERRO	28
3.10.1	<i>Flebotomía</i>	28
3.10.2	<i>Terapia de quelación de hierro.....</i>	29
3.11	LOS QUELANTES Y SUS CARACTERÍSTICAS.....	30
3.11.1	<i>Quelantes de hierro.....</i>	31
3.11.2	<i>Quelantes microbianos naturales (sideróforos)</i>	31
3.11.3	<i>Quelantes vegetales naturales (Fitoquelantes).....</i>	32
3.12	SISTEMA ANTIOXIDANTE	36
3.12.1	<i>Especies reactivas de oxígeno, especies reactivas de nitrógeno y especies reactivas de azufre</i>	36
3.12.2	<i>Tipos de antioxidantes.....</i>	37
3.12.3	<i>Antioxidantes enzimáticos.....</i>	38
3.12.4	<i>Estrés oxidante</i>	41
3.12.5	<i>Mecanismo de acción.....</i>	41
3.12.6	<i>Estrés oxidante catalizado por el hierro</i>	44
3.13	LA IMPORTANCIA DE LAS PLANTAS MEDICINALES	46
3.14	<i>JUSTICIA SPICIGERA</i>	47
3.14.1	<i>Clasificación taxonómica.....</i>	47
3.14.2	<i>Descripción botánica</i>	48
3.14.3	<i>Distribución geográfica y hábitat.....</i>	48
3.14.4	<i>Usos tradicionales y medicinales.....</i>	48
3.14.5	<i>Composición química y propiedades farmacológicas.....</i>	49
3.15	<i>ERYNGIUM CARLINAE.....</i>	49
3.15.1	<i>Clasificación taxonómica.....</i>	50
3.15.2	<i>Descripción botánica</i>	50
3.15.3	<i>Distribución geográfica y hábitat.....</i>	51
3.15.4	<i>Usos tradicionales y medicinales.....</i>	51
3.15.5	<i>Composición química y propiedades farmacológicas.....</i>	51
3.16	<i>POTENTILLA INDICA (DUCHESNEA INDICA).....</i>	52
3.16.1	<i>Clasificación taxonómica.....</i>	52
3.16.2	<i>Descripción botánica</i>	53
3.16.3	<i>Distribución geográfica y hábitat.....</i>	53

3.16.4	<i>Usos tradicionales y medicinales</i>	53
3.16.5	<i>Composición química y propiedades farmacológicas</i>	54
4.	ANTECEDENTES DIRECTOS	54
4.1	ESTUDIOS REPORTADOS CON ERYNGIUM CARLINAE, JUSTICIA SPICIGERA Y POTENTILLA INDICA	54
5.	JUSTIFICACIÓN	56
6.	HIPÓTESIS	56
7.	OBJETIVO GENERAL	57
8.	MATERIALES Y MÉTODOS	57
8.1	MATERIAL VEGETAL	57
8.2	PREPARACIÓN DEL EXTRACTO	58
8.3	ENSAYO DE DPPH	58
8.4	ENSAYO ABTS	58
8.5	DETERMINACIÓN DE FRP	59
8.6	POTENCIAL QUELANTE DE HIERRO <i>IN VITRO</i>	59
8.7	DETERMINACIÓN DE FLAVONOIDES TOTALES	59
8.8	DETERMINACIÓN DE FENOLES TOTALES	60
8.9	DETERMINACIÓN DE TERPENOS.....	60
8.10	MODELO ANIMAL	60
8.11	PROTOCOLO EXPERIMENTAL	61
8.12	EVALUACIÓN DE LOS EXTRACTOS EN BIOMARCADORES DE SOBRECARGA DE HIERRO	62
8.13	HIERRO EN HÍGADO	62
8.14	AISLAMIENTO DE MITOCONDRIAS	62
8.15	DETERMINACIÓN DE PARAMETROS ANTIOXIDANTES.....	63
8.15.1	<i>Determinación de Especies reactivas de oxígeno</i>	63
8.15.2	<i>Determinación de Peroxidación lipídica</i>	63
8.15.3	<i>Determinación del estado redox del glutatión</i>	64
8.15.4	<i>Determinación de la actividad de superóxido dismutasa</i>	64
8.15.5	<i>Determinación de la actividad de catalasa</i>	64
9.	RESULTADOS	65
9.1	EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE DE LOS EXTRACTOS	65
9.2	DETERMINACIÓN DE METABOLITOS SECUNDARIOS PRESENTES EN LOS EXTRACTOS ETANÓLICOS	70
9.3	ACTIVIDAD QUELANTE <i>IN VITRO</i>	71
9.4	PESO DEL HÍGADO	72
9.5	PERFIL DE HIERRO SÉRICO EN RATAS CON SOBRECARGA DE HIERRO	73

9.5.1	<i>Saturación de transferrina</i>	73
9.5.2	<i>Cuantificación de ferritina</i>	74
9.5.3	<i>Cuantificación de hierro sérico</i>	75
9.5.4	<i>Cuantificación de la capacidad de unión al hierro insaturado (UIBC)</i>	76
9.5.5	<i>Cuantificación de transferrina</i>	77
9.5.6	<i>Cuantificación de los niveles de hierro en el hígado</i>	79
9.6	CUANTIFICACIÓN DE ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO	80
9.7	DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA ENZIMA SUPERÓXIDO DISMUTASA	81
9.8	ACTIVIDAD DE LA ENZIMA CATALASA	82
9.9	NIVELES DE GLUTATIÓN EN RATAS CON SOBRECARGA DE HIERRO	83
9.10	PEROXIDACION LIPIDICA	87
10.	DISCUSIÓN	89
11.	CONCLUSIÓN	103
12.	REFERENCIAS	103

1. Resumen

El hierro (Fe) es un metal de transición con propiedades químicas y físicas únicas que contribuyen a su papel esencial en diversos procesos biológicos. Una de sus características más distintivas es su capacidad para existir en dos estados de oxidación: ferroso (Fe^{2+}) y férrico (Fe^{3+}). A pesar de su importancia, el metabolismo del hierro debe ser regulado con precisión para evitar su acumulación excesiva, lo que puede conducir a estrés oxidante, daño celular y, en última instancia, diversas condiciones patológicas. Sí bien ya se tienen tres fármacos quelantes de hierro aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) siendo estos la deferoxamina, el deferasirox y la deferiprona. Sin embargo, el uso de estos fármacos se asocia con efectos adversos importantes. Por lo tanto, es necesario buscar alternativas a estos fármacos quelantes de hierro. En la medicina tradicional *Eryngium carlinae*, *Potentilla indica*, y *Justicia spicigera* han sido ampliamente utilizadas por diversas culturas debido a sus propiedades terapéuticas. Además, algunos estudios sugieren que ciertos metabolitos presentes pueden poseer capacidades quelantes de hierro, lo que los convierte en candidatos potenciales para mitigar el estrés oxidativo relacionado con la sobrecarga de hierro. El presente estudio tuvo como objetivo analizar el efecto quelante de los extractos etanólicos de las plantas *E. carlinae*, *J. spicigera* y *P. indica in vitro* y en ratas macho Wistar con sobrecarga de hierro, en el cual se evaluaron parámetros séricos, hierro hepático, estrés oxidante y potencial antioxidante. Estos resultados demuestran que los extractos etanólicos de *E. carlinae* y *J. spicigera* presentaron capacidad quelante al reducir el hierro en hígado. Además de modular marcadores antioxidantes y reducción del estrés oxidante.

Palabras clave: hierro, sobrecarga, quelante, antioxidante, hígado

2. Abstract

Iron (Fe) is a transition metal with unique chemical and physical properties that contribute to its essential role in various biological processes. One of its most distinctive characteristics is its ability to exist in two oxidation states: ferrous (Fe^{2+}) and ferric (Fe^{3+}). Despite its importance, iron metabolism must be tightly regulated to prevent excessive accumulation, which can lead to oxidative stress, cellular damage, and ultimately various pathological conditions. Although three iron-chelating drugs have been approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA)—deferioxamine, deferasirox, and deferiprone—their use is associated with significant adverse effects. Therefore, there is a need to identify alternative iron-chelating agents. In traditional medicine, *Eryngium carlinae*, *Potentilla indica*, and *Justicia spicigera* have been widely used by various cultures due to their therapeutic properties. In addition, several studies suggest that certain metabolites present in these plants may possess iron-chelating capabilities, making them potential candidates for mitigating oxidative stress associated with iron overload. The aim of this study was to analyze the chelating effect of ethanolic extracts from *E. carlinae*, *J. spicigera* and *P. indica* *in vitro* and in male Wistar rats with iron overload, by evaluating serum parameters, hepatic iron content, oxidative stress, and antioxidant potential. The results indicate that the ethanolic extracts of *E. carlinae* and *J. spicigera* exhibited iron-chelating capacity by reducing hepatic iron levels, as well as modulating antioxidant markers and decreasing oxidative stress.

Key words: iron, overload, chelating, antioxidant, liver

3. Introducción

3.1 La química del hierro

El hierro (Fe) es el segundo metal más abundante y el cuarto elemento más abundante en la corteza terrestre y sus propiedades se observan en la Tabla 1. En la Tabla Periódica se encuentra situado en el centro de la primera serie de transición y se caracteriza por tener sus orbitales d incompletos. Si bien el hierro tiene diversos estados de oxidación (de -II a +VI), los principales son el ferroso (Fe^{2+}) y el férrico (Fe^{3+}). Debido a sus estados de oxidación, el hierro puede formar compuestos de coordinación complejos, siendo este el principal motivo de su idoneidad en los sistemas biológicos (Crichton, 2016).

Tabla 1. Las propiedades físicas y químicas del hierro (Fe). Un metal de transición esencial para diversos procesos biológicos importantes. Se describe su símbolo químico, número atómico, configuración eléctrica, entre otras propiedades importantes. Tomado de Crichton, 2016.

Propiedad	Descripción
Símbolo químico	Fe
Número atómico	26
Configuración electrónica	[Ar] 3d ⁶ 4s ²
Grupo	8 (metales de transición)
Período	4
Masa atómica	55.845 u
Densidad	7.87 g/cm ³ (a 20 °C)
Punto de fusión	1538 °C
Punto de ebullición	2862 °C
Estados de oxidación	+2 (ferroso), +3 (férrico); menos comunes: +4, +6
Conductividad térmica	80.4 W/(m·K)
Propiedades magnéticas	Ferromagnético

La capacidad redox del Fe (Fe^{3+}/Fe^{2+}) y su tamaño varía según los átomos con los que se coordina. Estas características permiten al hierro desempeñar funciones importantes como activar y transportar moléculas, además participa en reacciones de transferencias de electrones. El Fe^{3+} libre, tiene un radio iónico de 67 pm y una carga +3, actúa como un ácido fuerte, forma ligandos principalmente con oxígeno. Por otro lado, el Fe^{2+} libre, tiene un radio iónico mayor de 83 pm y una carga de +2, está entre el límite de un ácido fuerte y débil, favorece ligandos más flexibles con el nitrógeno y los de azufre (Sánchez *et al.*, 2017). El hierro lábil o libre debe su toxicidad justo a la posibilidad de transitar entre estados de óxidoreducción, ya que puede generar compuestos óxido-hierro (IV) y participar en la reacción de Fenton que produce el radical hidroxilo (Koppenol *et al.*, 2018).

3.2 Propiedades biológicas del hierro

El Fe es un elemento crucial en las células y el organismo, ya que contribuye ampliamente a procesos celulares. Se encuentra en diversas proteínas y estas se clasifican según su función: estructural, almacenamiento, transporte de metales, catálisis y transporte de electrones (Frey *et al.*, 2012).

3.2.1 Hemoproteínas

El grupo prostético de las hemoproteínas es el grupo hemo; está ampliamente involucrado en funciones biológicas que implican la unión a oxígeno, como la hemoglobina y la mioglobina; es activador del oxígeno molecular (O_2), como en las oxidasas, peroxidasas, catalasas e hidroxilasas, y en la transferencia de electrones como en los citocromos (Jaramillo-Calle, 2017). El grupo hemo está formado por un átomo de hierro unido a cuatro átomos de nitrógeno de una molécula de porfirina y uno o dos ligandos axiales de la proteína. La porfirina es un tetrapirrol cíclico, en el cual los cuatro anillos de pirrol están unidos por puentes de metano, como se muestra en la Figura 1 (Villavicencio, 2012).

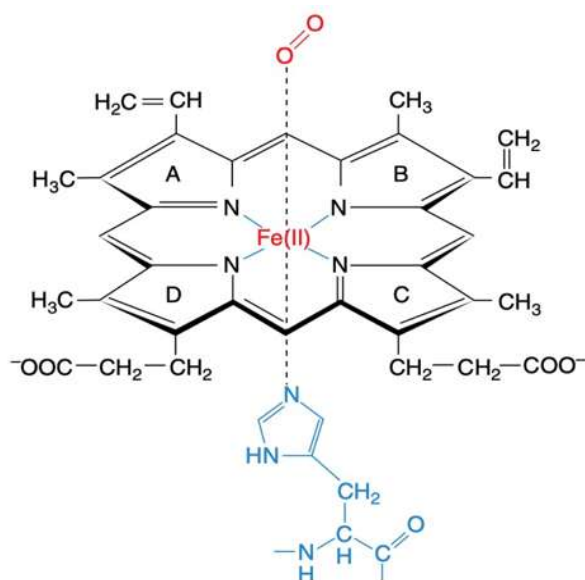


Figura 1. Representación del ion ferroso (Fe^{2+}) en la estructura de la hemoglobina. El Fe^{2+} se encuentra en el centro del grupo hemo, donde coordina con los átomos de nitrógeno del anillo porfirínico y puede unirse reversiblemente al oxígeno, facilitando su transporte en la sangre. Tomado de Crichton, 2016.

La hemoglobina y la mioglobina, son pigmentos respiratorios que pertenecen a la superfamilia de proteínas globinas y se caracterizan principalmente por su capacidad de unir ligandos como el O_2 , monóxido de carbono (CO) y óxido nítrico (NO) al átomo de hierro. Cuando el hierro está en su estado Fe^{2+} se une de manera reversible a ligandos como el O_2 , permitiendo que la proteína funcione como almacenamiento, en el caso de la Mb (Mioglobina), mientras que la Hb (Hemoglobina) trasporta O_2 a los tejidos y regresa dióxido de carbono (CO_2) a los pulmones. La afinidad por el oxígeno puede ajustarse para satisfacer las necesidades fisiológicas del organismo y mediante interacciones alostéricas, responde a la presencia de metabolitos, cambios en el pH, niveles de CO_2 , entre otros factores (Wilson y Reeder, 2007).

3.2.2 Activadores del oxígeno molecular

La activación del O_2 está mediada por metaloproteínas, que son las proteínas que contienen hemo y son claves para este proceso. La interacción que se produce entre el hierro hemo y el dióxígeno genera diversas funciones, que incluyen la reducción de O_2 a agua por la citocromo c oxidasa y la degradación de especies reactivas de

oxígeno, como la catalasa y la peroxidasa. También participa en la catálisis de una diversidad de reacciones como la hidroxilación de esteroides, monooxigenación típica de los citocromos P450 y reacciones de dioxigenación como las hemodioxigenasas (Huang y Groves, 2017).

La citocromo c oxidasa (CcO), es una oxidasa hemo-cobre en la región terminal de la respiración celular que cataliza la reducción del O_2 a agua, con electrones procedentes del citocromo c y acoplada a la bomba de protones (Yoshikawa y Shimada, 2015). Los electrones se mueven entre los centros redox de la enorme estructura como se muestra en la Figura 2. La transferencia de electrones ocurre de manera secuencial, a través del citocromo c, que transfiere electrones, uno a la vez hacia un centro binuclear de cobre (Cu_A). A continuación, los electrones se dirigen a un grupo hemo a, llegan a un centro redox compuesto por un grupo hemo a_3 y un átomo de cobre (Cu_B). Se aceptan los primeros dos electrones que reduce el centro binuclear a_3-Cu_B , después el centro binuclear acepta su segundo electrón y la molécula de O_2 se une. Se rompe el doble enlace del O_2 cuando los átomos de oxígeno aceptan un par de electrones del centro a_3-Cu_B reducido (Karp, 2013).

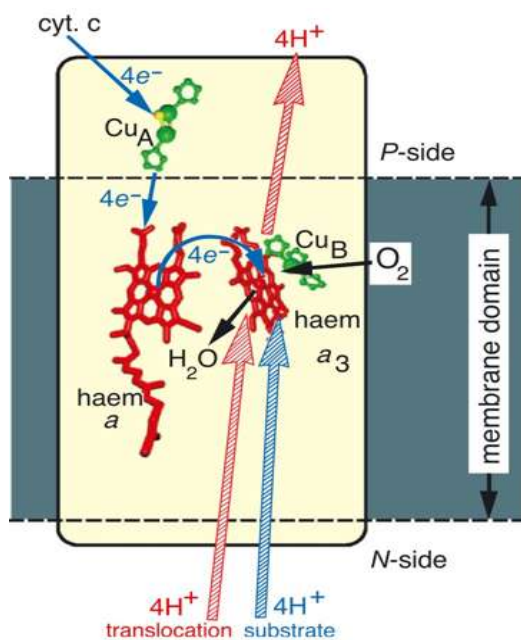


Figura 2. Función general de la citocromo c oxidasa. Los átomos de hierro y cobre se representan como esferas rojas y verdes respectivamente. Las flechas azules indican la reacción de reducción del O_2 a agua, mostrando su orientación con respecto al lado P (carga positiva) y al lado N (carga negativa) de la membrana. Las flechas rojas representan el bombeo de protones acoplado a esta reacción. Tomado y modificado de Wikström, 2004.

3.2.3 Transferencia de electrones en la cadena respiratoria

El grupo prostético hemo desempeña un papel crucial en la transferencia de electrones. En la cadena respiratoria, la proteína citocromo c (cyt c) actúa como transportador de electrones entre los complejos. Una vez oxidado, el cyt c se disocia del centro de reacción y se acopla nuevamente al complejo ubiquinonacitocromo bc_1 para recuperar su forma reducida. Durante este proceso, el grupo hemo alterna entre los estados redox de Fe^{2+} y Fe^{3+} (Autenrieth *et al.*, 2004).

La citocromo c es una proteína globular compuesta por cinco hélices α conectadas por bucles tipo Ω y dos regiones β antiparalelas. Su estructura se mantiene estabilizada por interacciones entre cuatro residuos clave. El grupo hemo se encuentra insertado dentro de la proteína, con solo aproximadamente el 7.5% de su superficie expuesta. El hierro central del grupo hemo está coordinado por una histidina (His18) y una metionina (Met80) como se muestra en la Figura 3. En la región expuesta, se encuentran residuos cargados positivamente, principalmente arginina y lisina, lo que crea un entorno hidrofílico que facilita las interacciones redox y la transferencia de electrones (Hannibal *et al.*, 2016).

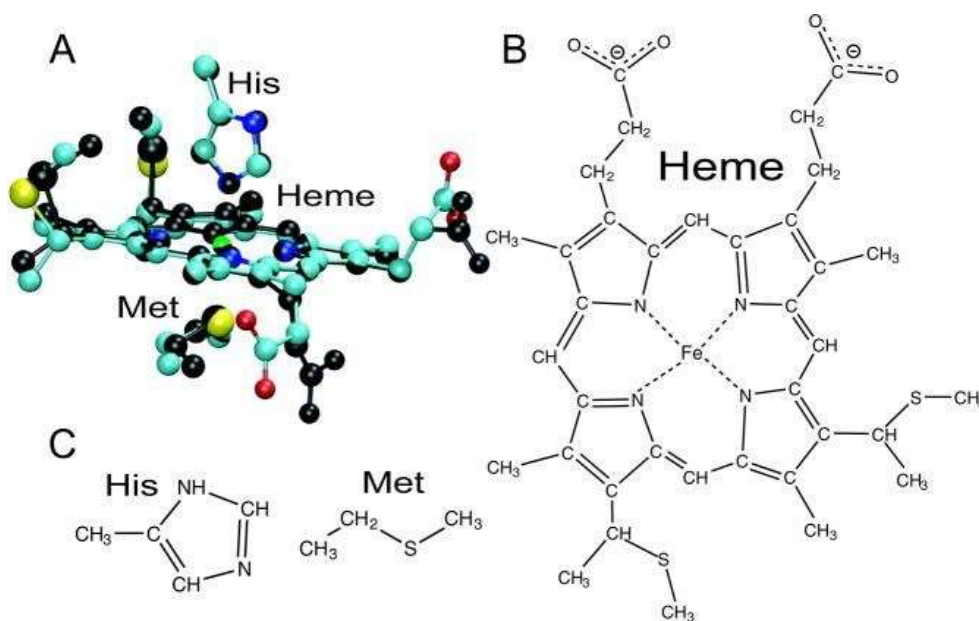


Figura 3. Estructura y conectividad del grupo hemo del citocromo c. (A) Comparación entre la estructura cristalográfica (negro) y la optimizada geométricamente (cian). (B) Disposición de los enlaces dentro del hemo. (C) Ligandos considerados en los cálculos cuánticos. Tomado de Autenrieth *et al.*, 2004.

3.2.4 Sistemas biológicos de centros hierro-azufre

La función de los centros Fe-S es la transferencia de electrones, la catálisis y los procesos reguladores se debe a la propiedad del hierro de transitar entre estados de oxidación +2 y +3. En un entorno proteico determinado, los centros Fe-S pueden adoptar el potencial redox de -500 mV a +300 mV. De esta manera, funcionan como excelentes donadores y aceptores de electrones en una diversidad de reacciones biológicas importantes, siendo un ejemplo los complejos de respiración I-III de la mitocondria, fotosistema I. Así también las ferredoxinas y las hidrogenasas. Los centros Fe-S [4Fe-4S], se pueden encontrar formando parte de la aconitasa, donde funcionan como ácidos de Lewis para la abstracción de H₂O del citrato, que posteriormente se convierte en isocitrato (Lill, 2009).

En la naturaleza podemos encontrar una diversidad de centros Fe-S, desde estructuras sencillas como los centros [1Fe-0S], que presentan un ion de hierro coordinado por el grupo tiolato de cuatro cisteínas (por ejemplo, las rubredoxinas 3), hasta agrupaciones más complejas como los centros [8Fe-7S] que se encuentran en las nitrogenasas bacterianas (Vallières *et al.*, 2024)

Los centros Fe-S de tipo romboidales [2Fe-2S] y los de tipo [4Fe-4S], que se ilustran en la figura , son las variedades más frecuentes. 5, 6 Los átomos de azufre inorgánico unidos a los iones de Fe presentan una coordinación tetraédrica distorsionada. Aunque los centros de Fe-S tienen la capacidad de autoensamblarse de manera espontánea en determinadas circunstancias, cada una de las células vivas necesita una cantidad elevada de proteínas para llevar a cabo su biosíntesis, transporte e inserción específica en el sitio diana. También conocidas como sistemas de cúmulos hierro-azufre (ISC), de movilización de azufre (SUF) y de fijación del nitrógeno (Braymer *et al.*, 2021).

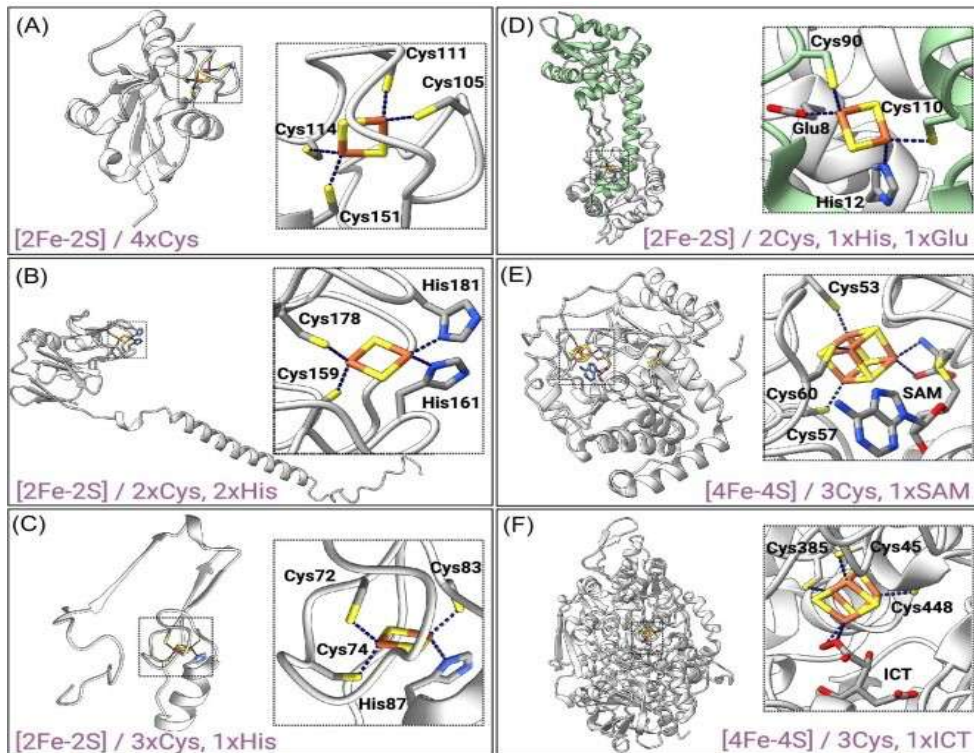


Figura 4. Proteínas Fe-S que tienen distintas configuraciones y coordinación de los centro Fe-S. (A) Ferredoxina 2 humana; [2Fe-2S] coordinado con cuatro residuos de cisteína. (B) Subunidad Rieske del complejo bc1 de *Saccharomyces cerevisiae*; [2Fe-2S] enlazado con dos residuos de His y dos de Cys. (C) mitoNEET humano (solamente se muestra una subunidad del homodímero); [2Fe-2S] está unido con un residuo de His y tres de Cys. (D) Regulador de transcripción RsrR de *Escherichia coli*; [2Fe-2S] está coordinado con dos residuos de Cys en una subunidad del homodímero (en verde) y con residuos de Glu y His en la otra. (E) Biotina sintasa de *E. coli*; el clúster [4Fe-4S] se encuentra coordinado con tres residuos de cisteína y una molécula intercambiable de S-adenosil-L-metionina (SAM) (a la derecha), mientras que el clúster [2Fe-2S] está coordinado con un residuo de arginina y tres residuos de cisteína. (F) Aconitasa de *Bos taurus*; el grupo [4Fe-4S] está vinculado con tres restos de Cys y una molécula de isocitrato (ICT). Tomado de Vallières et al., 2024.

3.3 Distribución del hierro en el cuerpo

El contenido del hierro en el cuerpo humano es de 2,5-3 g en mujeres y en hombres es de 3 a 4 g. El intestino absorbe de 1 a 2 mg/día de hierro y se transporta de 3-4 mg en plasma unido a transferrina. Se utiliza la mayor parte en la hemoglobina de los eritrocitos (2 g) y la mioglobina de los músculos (300 mg). Se requieren de 25 a 30 mg al día para la eritropoyesis y se cubre con el hierro reciclado de los eritrocitos senescentes, eliminados por los macrófagos. Se mantiene una fracción de hierro (600 mg) transitando entre los macrófagos del bazo, el hígado y la médula ósea, mientras que el exceso de hierro se almacena dentro de la ferritina (1000 mg) en el parénquima y se utiliza según la demanda (Pantopoulos *et al.*, 2012). Debido a que

no existe como tal un mecanismo específico para excretar el hierro, la absorción dietética es de 1-2 mg por día para compensar la pérdida de hierro, como se muestra en la Figura 5. Sin embargo, solo una fracción (15.20%) de hierro luminal se absorbe finalmente y depende de algunos factores como el tipo de dieta, las reservas de hierro en el cuerpo y la deficiencia de hierro, ya que en esta última, la absorción de hierro va desde el hierro inorgánico de 20% y el hierro no hemo de 35% (Charlebois y Pantopoulos, 2023).

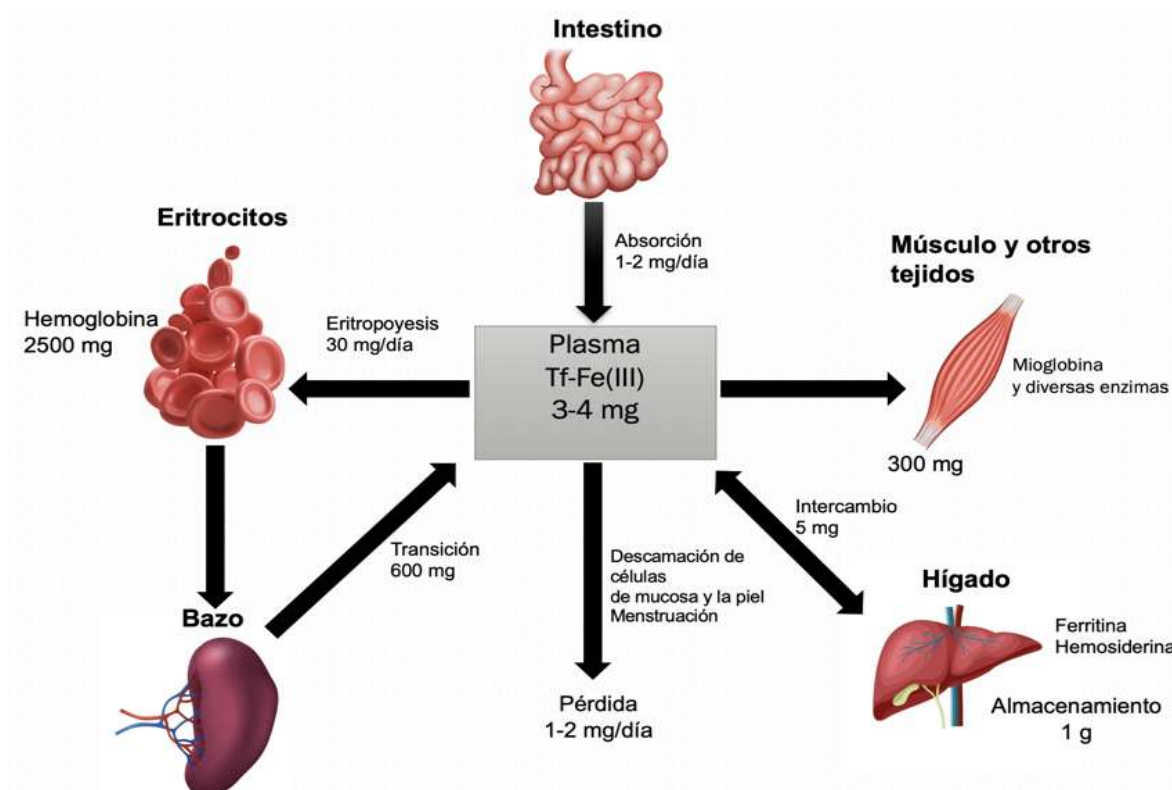


Figura 5. Absorción, transporte y almacenamiento del hierro en el cuerpo. La transferrina distribuye el hierro absorbido en los eritroblastos, macrófagos y otros tejidos. La mayor parte se encuentra en los eritrocitos, mientras que el hígado lo almacena como ferritina. Tomado de Pantopoulos et al., 2012.

3.3.1 Hígado: el órgano regulador del hierro

El hígado regula el metabolismo del hierro a través de diferentes mecanismos: sintetiza transferrina (Tf) para transportar hierro férrico y mantener niveles mínimos de hierro libre y ajusta la expresión de hepcidina para responder a fluctuaciones en el hierro plasmático, controlando su absorción y liberación. Esto asegura un

equilibrio dinámico en los niveles de hierro, previniendo deficiencias o sobrecargas (Nairz *et al.*, 2017).

3.4 Metabolismo del hierro : Absorción, transporte, almacenamiento y reciclaje

El metabolismo del hierro es un conjunto de procesos que incluyen la regulación de la absorción del hierro intestinal, su transporte a las células, el almacenamiento y el reciclaje del hierro tras la degradación de los eritrocitos. Esto es para mantener un estricto equilibrio del hierro en el cuerpo.

El hierro de la dieta se obtiene de dos formas: hierro hemo y no hemo. Las fuentes del hierro hemo son tanto la hemoglobina como la mioglobina provenientes del consumo de carnes, aves y pescados. El hierro no hemo, se obtiene del consumo de cereales, leguminosas, frutas y verduras. La biodisponibilidad del hierro hemo (15 % a 35 %) es mayor que la del hierro no hemo (2 % a 20 %). Sin embargo, el hierro no hemo tiene una mayor contribución a la nutrición. Hay inhibidores de la absorción del hierro, como los polifenoles, el calcio y los péptidos de las proteínas parcialmente digeridas (Abbaspour *et al.*, 2014).

3.4.1 Absorción

La absorción del hierro que se obtiene de la dieta tiene lugar en el duodeno y el yeyuno proximal y se lleva a cabo durante distintas fases. La fase luminal consiste en solubilizar el hierro mediante el citocromo B duodenal (DcytB) que convierte el hierro ferrico (hierro no hemo) en hierro ferroso que ingresa a la célula mediante el transportador de metal divalente de hierro 1 (DMT1). Mientras tanto, el hierro hemo se libera mediante la digestión enzimática de la mioglobina y hemoglobina en la fase mucosa. Posteriormente, el hemo es transportado a la célula mediante la proteína portadora de hemo 1 (HCP1) y en la fase celular es degradado mediante la hemo oxigenasa y el hierro es liberado (Donker *et al.*, 2014). Una vez en los enterocitos, el hierro Fe^{2+} puede exportarse al plasma por la ferroportina (FPN1) o ser almacenado en la proteína ferritina, como se muestra en la Figura 6. Una vez en circulación, es nuevamente oxidado a Fe^{3+} por la hefaestina (Hp) o ceruloplasmina

para posteriormente unirse a la transferrina (Tf), proteína encargada de transportar el hierro en el plasma. La transferrina plasmática, es una glicoproteína quelante con dos sitios de afinidad al hierro. Una molécula de Tf une dos átomos de hierro férrico (Fe^{3+}) ya que tiene gran afinidad ($K_d = 10^{-23}$ M) (Gkouvatsos *et al.*, 2012). También mantiene el hierro en un estado químicamente inerte, evitando así la generación de especies reactivas de oxígeno y asegurando su disponibilidad para procesos metabólicos posteriores. En ciertas patologías, cuando hay una saturación de unión a Tf, puede generarse hierro no unido a la transferrina (NTBI). Este hierro puede ser captado por el hígado, lo que puede desencadenar efectos tóxicos. Un componente redox-activo del hierro no unido a la transferrina (NTBI) es el hierro plasmático lábil (LPI), el cual no está disponible para la eritropoyesis. El LPI puede ser captado por células no hematopoyéticas, lo que conduce a la deposición de hierro en los tejidos parenquimatosos, provocando potencialmente daño celular a través de la generación de radicales libres (Vogt *et al.*, 2021).

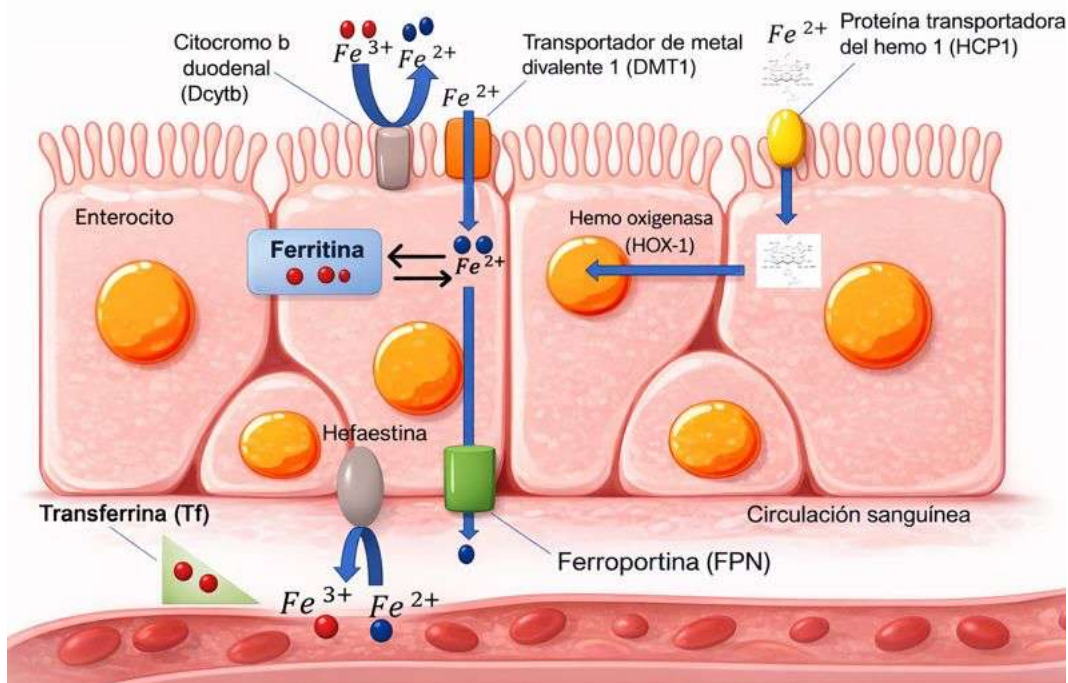


Figura 6. Mecanismo de absorción del hierro. El citocromo b duodenal (Dcytb) reduce el hierro no hemo en forma férrica (Fe^{3+}) a ferroso (Fe^{2+}), que luego es internalizado en el enterocito por medio del transportador de metales divalentes 1 (DMT1). La proteína que transporta el hemo 1 (HCP1) es la encargada de internalizar el hierro hemo. Después, la hemo oxigenasa (HOX-1) actúa y libera dicho hierro en forma de Fe^{2+} . Cuando el hierro está dentro del enterocito, puede ser almacenado de manera temporal en ferritina o ser exportado hacia la circulación mediante la ferroportina (FPN). La hefaestina, una proteína, interviene en la oxidación de Fe^{2+} a Fe^{3+} , lo que posibilita su acoplamiento con la transferrina (Tf) para poder ser transportada por la sangre. (Elaboración propia)

3.4.2 Almacenamiento

El hierro se almacena principalmente en el hígado (Figura 7), y en algunos otros órganos como el bazo, la médula, el duodeno y el músculo esquelético, en ferritina y hemosiderina (Saito, 2014). La ferritina es un complejo de proteínas globulares de 24 subunidades de proteínas, siendo la principal proteína que almacena hierro intracelular y mantiene el hierro soluble evitando su toxicidad. La ferritina que no contiene hierro es la apoferritina; es un polímero que está compuesto de dos unidades (H y L) (Iancu, 2011). Dentro de la ferritina, el hierro férrico (Fe^{2+}) se encuentra asociado a fosfato y aniones hidróxidos. La molécula de ferritina puede almacenar hasta 4.500 átomos de hierro; también hay cantidades pequeñas de ferritina en el suero y sus niveles se elevan en la sobrecarga de hierro e inflamación (Waldvogel-Abramowski, 2014).

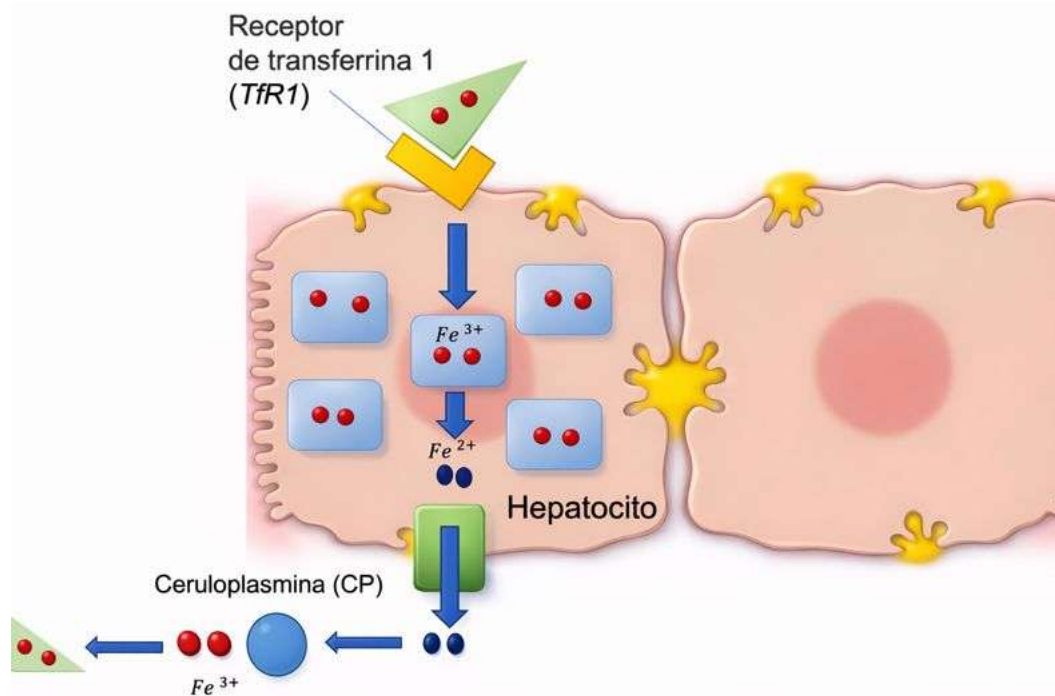


Figura 7. Almacenamiento de hierro en hepatocitos. La transferrina que se une al hierro férrico (Fe^{3+}) se une con el receptor de transferrina 1 (TfR1) en la membrana del hepatocito. Cuando el hierro se ha internalizado, se libera y se reduce en su versión ferrosa (Fe^{2+}), la cual tiene la capacidad de ser almacenada o exportada. La ceruloplasmina (CP) vuelve a oxidar el Fe^{2+} hasta convertirlo en Fe^{3+} para que pueda ser transportado por la circulación, conservando así la homeostasis férrica. (Elaboración propia).

3.4.3 Reciclaje del hierro

Eritrocito

En condiciones normales, los eritrocitos mantienen una concentración en valores aproximados de 5 millones por μL (4.52-5.90 en hombres y 4.1-5.1 en mujeres), debido al equilibrio que hay entre su destrucción y su producción. Los eritrocitos son producidos mediante células madre hematopoyéticas que se diferencian en precursores eritroides y después maduran en eritrocitos circulantes. La vida media de los eritrocitos es de unos 120 días; posteriormente, los macrófagos identifican eritrocitos senescentes; así también, dañados y deformes, los eliminan de la circulación por fagocitosis (Thiagarajan *et al.*, 2021).

Hematopoyesis

La hematopoyesis es la producción de glóbulos rojos, plaquetas y glóbulos blancos maduros a partir de una célula madre hematopoyética (HSC), que es el progenitor común. El microambiente de apoyo, que está constituido por eritroblastos y macrófagos, regula la evolución natural y la maduración de los glóbulos rojos en la médula ósea. Estas estructuras se conocen como islas eritroblásticas, ubicadas principalmente en la médula ósea. Sin embargo, durante el proceso de eritropoyesis por estrés, se propagan al hígado fetal y al bazo del adulto. Cuando se produce una generación rápida de eritrocitos como respuesta a la anemia y la inflamación, tiene lugar esta expansión. El proceso de generación de glóbulos rojos es un sistema complejo que se fundamenta en citoquinas (EPO), sensores de oxígeno y diversos elementos, entre ellos los reguladores del metabolismo del hierro. Estos elementos regulan de manera conjunta tanto la eritropoyesis provocada por el estado estacionario como la eritropoyesis provocada por estrés, garantizando que los tejidos periféricos reciban suficiente oxígeno y que las concentraciones de hemoglobina sean estables (Tichil *et al.*, 2024).

Degradación de los eritrocitos

El sistema de fagocitos mononucleares (MPS), gestiona las necesidades metabólicas de hierro del organismo. La homeostasis sistémica del hierro depende en gran medida del reciclaje de este elemento, especialmente del contenido de los glóbulos rojos senescentes (RBC). Este reciclaje es esencial para garantizar la síntesis de novo de hemoglobina (Hb) en la médula ósea (BM), un proceso que requiere entre 20 y 25 mg de hierro al día, ya que solo se absorben 1-2 mg de hierro en la dieta. Esta cantidad apenas compensa las pérdidas obligatorias de hierro, que se producen principalmente a través de la descamación del epitelio de la epidermis e intestinos, así como por el sangrado menstrual. Por lo tanto, el reciclaje de hierro por el MPS es fundamental para cubrir las demandas del organismo (Nairz *et al.*, 2017). La digestión del hierro en los macrófagos comienza con el reconocimiento de eritrocitos senescentes, seguido de su captación a través de la eritrofagocitosis mediada por receptores. La superficie de los macrófagos está dotada de diversas proteínas receptoras que identifican las señales de fagocitar presentes en los glóbulos rojos envejecidos, facilitando su fagocitosis y posterior degradación. Entre ellas destacan la proteína reguladora de señal alfa (SIRP α por sus siglas en inglés: Signal regulatory protein alpha), glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, los receptores de fosfatidilserina (PS) como TIM4 y TIM1, el receptor carroñero SR-AI y el grupo de diferenciación 36 (CD36). Dos de las principales señales que marcan los glóbulos rojos envejecidos para su eliminación son CD47 y PS, las cuales se exponen en su superficie con el paso del tiempo. Una vez que los glóbulos rojos son internalizados por los macrófagos, los fagosomas que los contienen se fusionan con vesículas lisosómicas, formando fagolisosomas donde se lleva a cabo su digestión. En esta etapa, la hemoglobina (Hb) se descompone en hemo (Sukhbaatar *et al.*, 2018). La enzima hemooxigenasa (HO): HO-1 es inducible y la HO-2 se expresa de manera constitutiva en la mayoría de los tejidos. Estas enzimas desempeñan un papel clave en el metabolismo del hemo, al degradarlo para liberar hierro libre, monóxido de carbono (CO) y biliverdina, que posteriormente se convierte en bilirrubina. Dado que los glóbulos rojos contienen altas concentraciones de hemoglobina (Hb), la HO resulta esencial para el reciclaje eficiente del hierro contenido en estas moléculas.

Durante la fagocitosis de glóbulos rojos senescentes, los macrófagos aumentan significativamente la expresión de HO-1, optimizando la degradación del hemo, como se muestra en la Figura 8. Este proceso permite que el hierro liberado se reincorpore a la circulación sistémica a través de la ferroportina, la principal proteína exportadora de hierro (Kovtunovych, 2010).

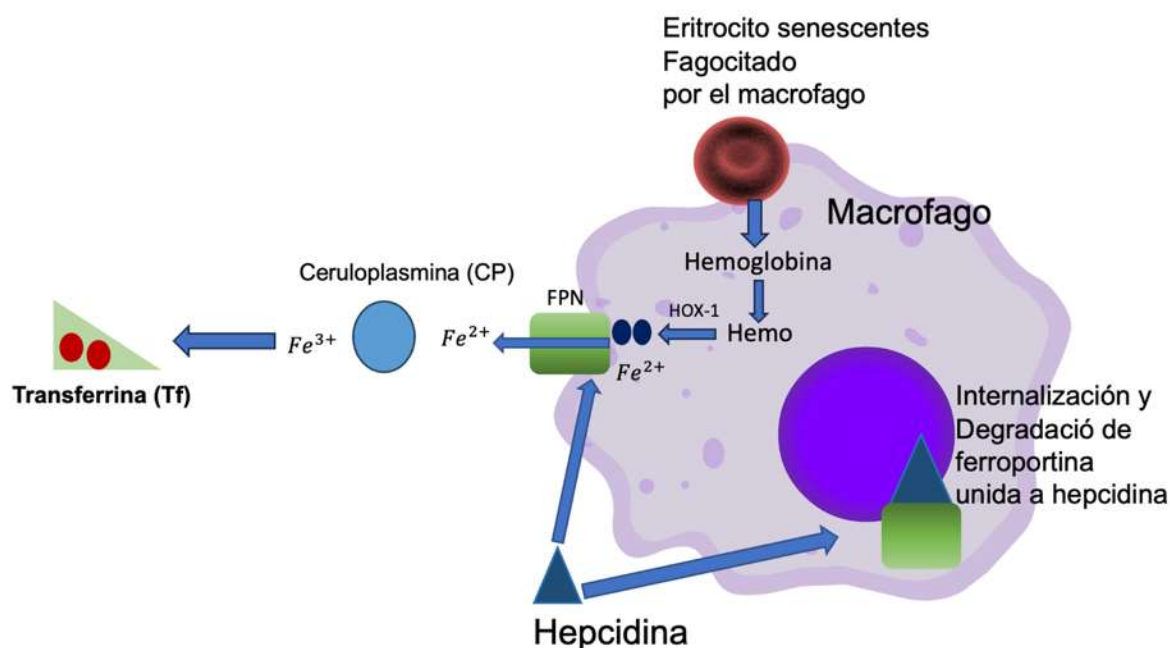


Figura 8. Reciclaje del hierro en el macrófago. Los macrófagos fagocitan a los eritrocitos senescentes, liberando primero hemoglobina y luego hemo, que se descompone en hierro ferroso (Fe^{2+}) a través de HOX-1. Este puede ingresar al citoplasma o se libera al plasma por medio de la ferroportina (FPN), en la que la ceruloplasmina lo oxida a hierro férrico (Fe^{3+}) para unirse a la transferrina (Tf). La hepcidina controla la disponibilidad de hierro en el sistema al regular este proceso, facilitando la internalización y degradación de la ferroportina.

3.4.4 Captación celular del hierro

El hierro celular se absorbe en la célula principalmente a través de dos vías: la absorción de Fe unido a transferrina (Tf) y la absorción de Fe no unido a transferrina (NTBI) (Lawen y Lane, 2013). La mayor parte del Fe circulante está unido a Tf, bajo condiciones fisiológicas, que se asocia al receptor de transferrina 1 (TfR1) localizado en la superficie celular. Este complejo Tf-TfR1 participa en un proceso de endocitosis mediada por receptores, en el cual el Fe es liberado de la Tf gracias a una disminución en el pH del endosoma y a su reducción por enzimas reductasas endosomales, como el antígeno epitelial transmembrana de la próstata 3 (STEAP3),

o por agentes reductores como el ascorbato. Posteriormente, el hierro reducido (Fe^{2+}) es transportado al citosol a través de la membrana endosomal por el transportador de metales divalentes 1 (DMT1), ingresando a la llamada “compartimento de hierro lábil” (LIP, por sus siglas en inglés: *Labile Iron Pool*), un compartimento dinámico y poco caracterizado (Figura 9) (Lane *et al.*, 2015). El hierro desempeña funciones esenciales en las mitocondrias, el citoplasma y el núcleo celular. En las mitocondrias, es fundamental para la síntesis del hemo y de los grupos Fe-S, cofactores clave en la producción de energía mediante la transferencia de electrones en los complejos respiratorios. Además, los cambios en el estado redox de los grupos Fe-S actúan como sensores de daño en el ADN. En el citoplasma, el hierro es necesario como cofactor de diversas enzimas, como la desoxihipusina hidroxilasa (DOHH), que depende del hierro para catalizar la modificación del factor de iniciación eucariota 5A (eIF5A), regulando la traducción de proteínas y el crecimiento celular. En el núcleo, la ribonucleótido reductasa (RNR) utiliza hierro para la síntesis de desoxirribonucleótidos, esenciales para la replicación y reparación del ADN (Brown, 2020).

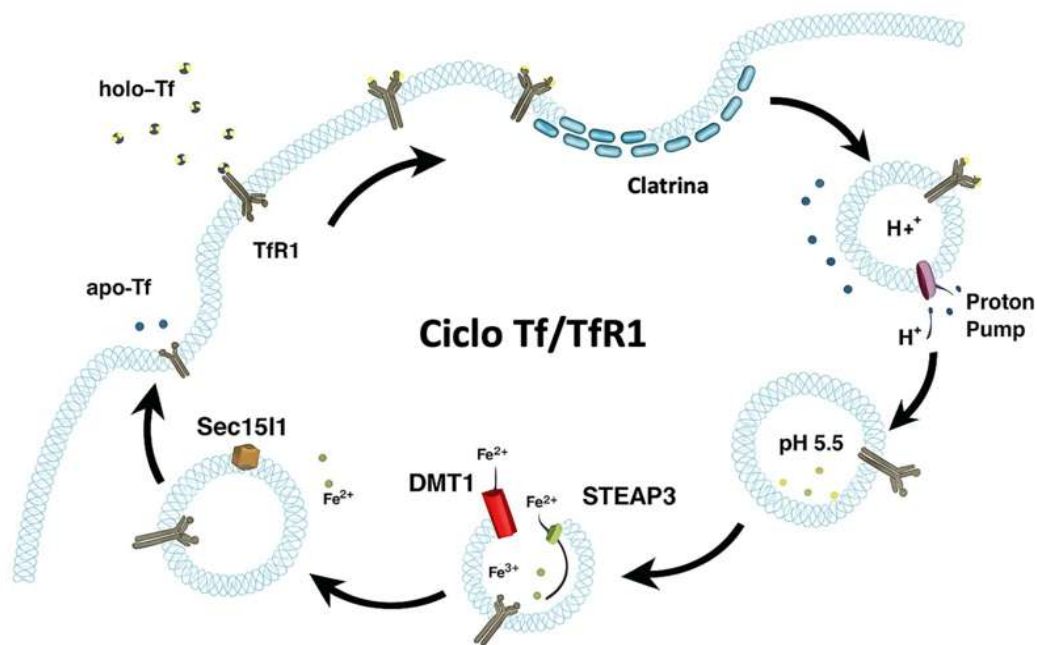


Figura 9. Ciclo de internalización y liberación de hierro que es mediado por transferrina (Tf) y su receptor (TfR1). La holo-transferrina (holo-Tf) se acopla con TfR1 en la membrana plasmática; después, el complejo es endocitado por clatrina. La bomba de protones ayuda a liberar Fe^{3+} en el endosoma ácido (pH ~5.5), que es transformado en Fe^{2+} por STEAP3. Más tarde, el hierro ferroso es llevado al citoplasma por medio de DMT1, mientras que TfR1 y la apotransferrina (apo-Tf) se recirculan hacia la superficie celular. Tomado de (Gkouvastsoy *et al.*, 2012).

3.5 Niveles de regulación del metabolismo del hierro: celular, sistemático y fisiológico

El desequilibrio en los niveles del hierro en el cuerpo lleva a consecuencias graves en el organismo, por lo que es crucial mantener el equilibrio mediante una regulación estricta. El metabolismo del hierro se mantiene en equilibrio mediante tres mecanismos distintos reguladores: a partir de proteínas reguladoras de hierro (IRP) que se une a elementos sensibles al hierro (IRE) en ARNm regulados. Regulación sistemática por la hormona hepcidina y la ferroportina. Así también, los factores que inducen hipoxia (HIF) (Steinbicker y Muckenthaler, 2013).

La hepcidina es importante para entender cómo el hígado regula la homeostasis del hierro y cómo su desequilibrio genera trastornos relacionados con éste. La hepcidina es una pequeña hormona peptídica secretada principalmente por el hígado, otros órganos y tejidos como riñón, corazón y los macrófagos también, pero en cantidades mucho menores. Bloquea la transferencia de hierro al plasma mediante: el flujo del hierro que se almacena en el hígado, la absorción dietética en el duodeno y el reciclaje del hierro por los macrófagos (Meynard *et al.*, 2014). El péptido hepcidina de 25 aminoácidos, que se produce en los hepatocitos se une a la ferroportina en la superficie celular, que incluye células de Kupffer, los macrófagos, los enterocitos, los hepatocitos e incluso los eritrocitos (Camaschella *et al.*, 2020). A continuación, se promueve la ubiquitinación, se internaliza la ferroportina que sufre degradación por los lisosomas, esto impide el flujo de hierro. Cuando hay una deficiencia de la hepcidina, se genera la hiperabsorción del hierro en la dieta, la saturación de la transferrina, un aumento de la salida de hierro en los macrófagos, acumulación de NTBI y se deposita el hierro de manera gradual en las células. Estas características se asocian a la hemocromatosis hereditaria, una sobrecarga de hierro, que se relaciona con mutaciones que inactivan al gen HFE (Regulador Homeostático del Hierro). Una pérdida del gen HFE genera deficiencia de hepcidina leve, así como una sobrecarga de hierro tardía, que se manifiesta en un periodo que va de 30 a los 39 años. Por otro lado, la pérdida de hemojuvelina (HJV), que se encarga de codificar un correceptor de la proteína morfológica ósea (BMP), genera una drástica supresión de la hepcidina, lo que provoca sobrecarga de hierro y se manifiesta

principalmente en adolescentes y a principios de los años veinte. La pérdida del gen HAMP es un fenotipo parecido a la hemocromatosis juvenil, ya que este gen codifica la hepcidina. Así también, la pérdida del gen TFR2 que codifica el receptor de transferrina 2 (TfR2), provoca hemocromatosis hereditaria de fenotipo intermedio debido a la deficiencia de hepcidina (Katsarou y Pantopoulos, 2020).

3.6 Sobrecarga de hierro

Los trastornos por sobrecarga de hierro son afecciones que conducen a un exceso de hierro en el organismo, lo que puede ocasionar daño en órganos clave como el hígado, el corazón, el páncreas, las articulaciones y el sistema endocrino. Este exceso de hierro puede ser consecuencia de causas genéticas o adquiridas, como transfusiones frecuentes, diseritropoyesis y enfermedades hepáticas crónicas, que pueden tener origen genético o ser adquiridas (Sohal y Kowdley, 2024). Entre las causas adquiridas se incluyen transfusiones frecuentes, diseritropoyesis y enfermedades hepáticas crónicas. En el ámbito genético, la hemocromatosis hereditaria (HH) tipo 1 está vinculada a la mutación homocigota C282Y en el gen HFE, que es la forma más común. Además, mutaciones en otros genes relacionados con el metabolismo del hierro, como TFR2, HAMP, HJV y SLC40A1, también han sido identificadas como responsables de diversas formas de HH (Hsu *et al.*, 2022).

Hemocromatosis relacionada con HFE tipo 1, causada por mutaciones en el gen HFE, es común en personas caucásicas. Las mutaciones más frecuentes en HFE están asociadas a HH tipo 1, como son H63D, C282Y y S65C, siendo C282Y claramente patogénica. Generalmente, la disfunción hepática y la diabetes se desarrollan en personas de mediana edad, pero la presencia de la enfermedad es baja y solo una pequeña proporción de hombres homocigotos para la mutación C282Y presenta síntomas clínicos. En hombres, la presencia se estima entre el 24% y el 43%, mientras que en mujeres varía entre el 1% y el 14%. Factores con antecedentes genéticos distintos a HFE y hábitos de vida, como el consumo de alcohol y la dieta, pueden influir en la susceptibilidad a la HH. La mutación en HFE en humanos y la interrupción de este gen en ratones provocan sobrecarga de hierro

debido a la reducción de la expresión de hepcidina. La proteína HFE puede interactuar con TFR1 y TFR2, desempeñando probablemente un papel en la detección del hierro en los hepatocitos (Kawabata, 2017).

Hemocromatosis juvenil tipo 2, también conocida como hemocromatosis juvenil, es una forma rara y grave de sobrecarga de hierro que se manifiesta típicamente antes de los 30 años y afecta a varones y mujeres por igual. Se manifiesta con miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, hipogonadismo, diabetes y arritmias. El hierro se acumula de manera mucho más pronunciada que en las formas de hemocromatosis observadas en adultos, concentrándose predominantemente en los hepatocitos del hígado, similar a lo que ocurre en las hemocromatosis tipo 1. Este trastorno autosómico recesivo se debe a mutaciones en los genes HJV (hemojuvelina) o HAMP (hepcidina) (Pérez-Aguilar, 2006).

Mutación de receptores de transferrina 2 tipo 3, es un trastorno autosómico recesivo del metabolismo del hierro, caracterizado por una acumulación anormal de hierro en diversos órganos, especialmente en el hígado. Esta condición es provocada por mutaciones en el gen que codifica el receptor de transferrina 2 (TFR2), una proteína clave en la regulación de la homeostasis del hierro en el organismo (Joshi *et al.*, 2015).

La enfermedad de la ferroportina tipo 4 es un trastorno autosómico dominante causado por mutaciones en el gen SLC40A1, que codifica la ferroportina (FPN1), el único exportador transmembrana de hierro identificado en mamíferos (Cemonesi, 2005). Este trastorno presenta características fenotípicas únicas que lo distinguen de otras formas de hemocromatosis hereditaria. Las mutaciones en SLC40A1 pueden alterar diferentes aspectos de la función de la ferroportina, como su capacidad para transportar hierro y su interacción con la hepcidina, una hormona reguladora clave del metabolismo del hierro. Estas alteraciones conducen a un espectro fenotípico variable que incluye desde la acumulación de hierro en células del sistema reticuloendotelial hasta la sobrecarga de hierro en órganos parenquimatosos (Moreno-Carralero, 2014).

Trastornos hematológicos y su relación con la sobrecarga de hierro

Algunos trastornos eritroides caracterizados por una eritropoyesis ineficaz pueden presentar una acumulación anormal de hierro similar a la observada en la hemocromatosis. Los principales grupos responsables de esta condición incluyen (Siddique y Kowdley, 2012):

1. *Talasemias*: Las formas mayores e intermedia son las más frecuentes y se asocian con una producción ineficaz de glóbulos rojos, lo que lleva a una acumulación secundaria de hierro.
2. *Anemias sideroblásticas*: Estas pueden ser tanto hereditarias como adquiridas, contribuyendo a la disfunción en el metabolismo del hierro.
3. *Anemias diseritropoyéticas congénitas*: Entre estas se encuentran la deficiencia de piruvato quinasa, anemia perniciosa crónica, esferocitosis hereditaria y anemia de células falciformes.
4. *Síndromes mielodisplásicos adquiridos*: Un conjunto de enfermedades hematológicas que pueden causar alteraciones significativas en la regulación del hierro.

Acumulación excesiva de hierro por múltiples transfusiones de sangre

La acumulación de hierro debido a múltiples transfusiones es un problema clínico significativo. Una sola unidad de sangre contiene entre 190 y 210 mg de hierro hemo (promedio: 200 mg), una cantidad que supera más de 100 veces la cantidad diaria de hierro absorbida de la dieta. Un paciente con anemia dependiente de transfusiones que requiera aproximadamente 2 unidades de glóbulos rojos al mes recibiría 24 unidades al año, acumulando alrededor de 100 unidades en un periodo de 4 años. Esto equivale a una acumulación total de 20 g de hierro, lo que representa siete veces la cantidad normal de hierro en el organismo. Por lo tanto, el número de transfusiones se identifica como un predictor clave de sobrecarga de hierro (Shander *et al.*, 2009).

Los glóbulos rojos transfundidos tienen una vida útil más corta en comparación con los glóbulos rojos normales, cuya duración es de aproximadamente 120 días. Como resultado, estos eritrocitos transfundidos son eliminados más rápidamente mediante eritrofagocitosis, lo que libera hierro que, en última instancia, sobrecarga los macrófagos. Los niveles de hierro no unido a transferrina (NTBI), por sus siglas en inglés) comienzan a aumentar en el plasma entre los días 17 y 22 después de la transfusión de glóbulos rojos. Además, los niveles de NTBI presentan variaciones durante los ciclos de transfusión, siendo más elevados a mitad del ciclo. El exceso de hierro liberado al plasma sobrepasa la capacidad de unión de la transferrina, lo que lleva a la formación de NTBI. Este hierro circular no ligado libremente en el plasma se deposita en los tejidos como hierro libre, contribuyendo a la toxicidad celular y al daño en órganos clave (Piga *et al.*, 2009).

Enfermedad hepática alcohólica

La enfermedad hepática alcohólica (ELA) es una de las principales afecciones hepáticas en los países desarrollados y presenta sobrecarga de hierro en aproximadamente el 50% de los pacientes. El consumo crónico de alcohol, incluso en cantidades moderadas, se asocia con niveles elevados de ferritina sérica, saturación de transferrina y un aumento en las reservas hepáticas de hierro. Este fenómeno también incluye una mayor absorción intestinal de hierro. Tanto el hierro como el etanol generan estrés oxidativo, contribuyendo a la progresión de la enfermedad, incluido el desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC). El etanol suprime la expresión de hepcidina en el hígado, lo que incrementa la absorción intestinal de hierro a través de transportadores como la ferroportina y DMT1. Este desequilibrio en el metabolismo del hierro, mediado por el alcohol, exacerba la sobrecarga de hierro, lo cual es un factor independiente en la progresión de la enfermedad y está relacionado con una mayor mortalidad y desarrollo de CHC en pacientes con cirrosis alcohólica (Milic *et al.*, 2016).

Enfermedad por hígado graso no alcohólico

En la enfermedad por hígado graso no alcohólico (HGNA), la acumulación de hierro hepático, generalmente en grados leves a moderados, complica su cuadro patogénico. Este fenómeno se describe como «síndrome de sobrecarga de hierro dismetabólico» (DIOS, por sus siglas en inglés: Dysmetabolic iron overload syndrome) o «sobrecarga de hierro hepático asociada a resistencia a la insulina», caracterizado por ferritina sérica elevada, hierro sérico normal y anomalías metabólicas asociadas. Histológicamente, el DIOS muestra un patrón mixto de depósito de hierro en el parénquima y el mesénquima en la mayoría de los casos (Corradini y Pietrangelo, 2012).

El exceso de hierro en pacientes con HGNA podría estar relacionado con la hepcidina, hormona cuya expresión aumenta en la inflamación y el estrés en el retículo endoplásmico (frecuentes en obesidad y diabetes tipo 2). También factores como la necrosis hepática y la leptina (elevada en obesidad) contribuyen al desequilibrio del hierro. Aunque altos niveles de hepcidina se asocian con inflamación y daño hepático, no siempre implican acumulación de hierro en el tejido, sino que reflejan procesos inflamatorios. Por otro lado, el estrés oxidante podría reducir la hepcidina, lo que complica aún más la relación entre el metabolismo del hierro y la HGNA. La influencia de polimorfismos genéticos (como los del gen HFE) en la acumulación de hierro o el riesgo de fibrosis sigue siendo debatida (Corradini y Pietrangelo, 2012).

3.7 Panorama epidemiológico de la sobrecarga de hierro

La hemocromatosis hereditaria es una enfermedad genética caracterizada por la acumulación excesiva de hierro en el organismo. Aunque es más común en poblaciones de origen europeo, su prevalencia en México es notablemente menor. Estudios han reportado que las frecuencias alélicas de las mutaciones C282Y y H63D del gen HFE en la población mexicana son de 0.013 y 0.062, respectivamente. Esto contrasta con las frecuencias más altas observadas en poblaciones caucásicas, donde la prevalencia de la hemocromatosis hereditaria es de aproximadamente 1 en 200 individuos (Murillo-Godínez, 2019). La sobrecarga de

hierro secundaria en México no ha sido ampliamente documentada en términos de prevalencia general en la población. Sin embargo, se han realizado estudios en grupos específicos que arrojan luz sobre su frecuencia en contextos clínicos particulares.

Un estudio publicado en *Salud Pública de México* evaluó la frecuencia de sobrecarga de hierro en pacientes con enfermedades hematológicas sometidos a transfusiones crónicas. Los resultados indicaron que la hemosiderosis asociada con la transfusión de eritrocitos puede producir toxicidad, disfunción tisular y susceptibilidad a infecciones. La acumulación progresiva de hierro se debe a que no existe un sistema de eliminación eficiente para este metal en el cuerpo. El estudio definió la sobrecarga de hierro como una concentración de ferritina sérica superior a 200 ng/mL y encontró una correlación entre el número de concentrados eritrocitarios recibidos y los niveles de ferritina sérica (Flores-Jiménez, 2017).

Algunos estudios han reportado que la sobrecarga de hierro es un problema muy común en pacientes con talasemia, especialmente aquellos que requieren transfusiones regulares. Los porcentajes varían según la población estudiada, pero algunos datos clave incluyen (Urrechaga y Izquierdo, 2015):

1. Prevalencia de sobrecarga de hierro:

En pacientes con talasemia que reciben transfusiones frecuentes, se estima que más del 80% de los pacientes desarrollan sobrecarga de hierro en algún momento de su tratamiento. Esto es especialmente común en pacientes con talasemia beta, donde la necesidad de transfusiones es más frecuente y prolongada.

2. Niveles de ferritina sérica:

Se considera que un nivel de ferritina superior a 1000 ng/mL es indicativo de sobrecarga de hierro significativa en muchos pacientes. En algunos estudios, hasta un 60 % al 70 % de los pacientes con talasemia beta, tienen niveles de ferritina sérica por encima de este umbral, lo que refleja la acumulación excesiva de hierro.

3. Complicaciones:

De los pacientes que desarrollan sobrecarga de hierro, se estima que alrededor del 20 % al 40 % experimentaron complicaciones graves, como insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática o diabetes debido al daño en órganos por el exceso de hierro.

3.8 Diagnóstico

La presentación clínica de la sobrecarga de hierro ha cambiado, pasando de ser una enfermedad grave y potencialmente mortal a una condición generalmente detectada y diagnosticada a partir de parámetros anormales de hierro sérico, como la hiperferritinemia y la alta saturación de transferrina, como se muestra en la Figura 10. A pesar de los avances significativos en el diagnóstico de la hemocromatosis y de que la mayoría de los pacientes son diagnosticados en etapas pre-sintomáticas de la enfermedad, una pequeña proporción aún se presenta con cirrosis avanzada, insuficiencia cardíaca, diabetes o incluso cáncer hepático hepatocelular. Otros signos de la enfermedad incluyen fatiga, coloración gris-marrón de la piel y artralgia (Zoller y Henninger, 2016).

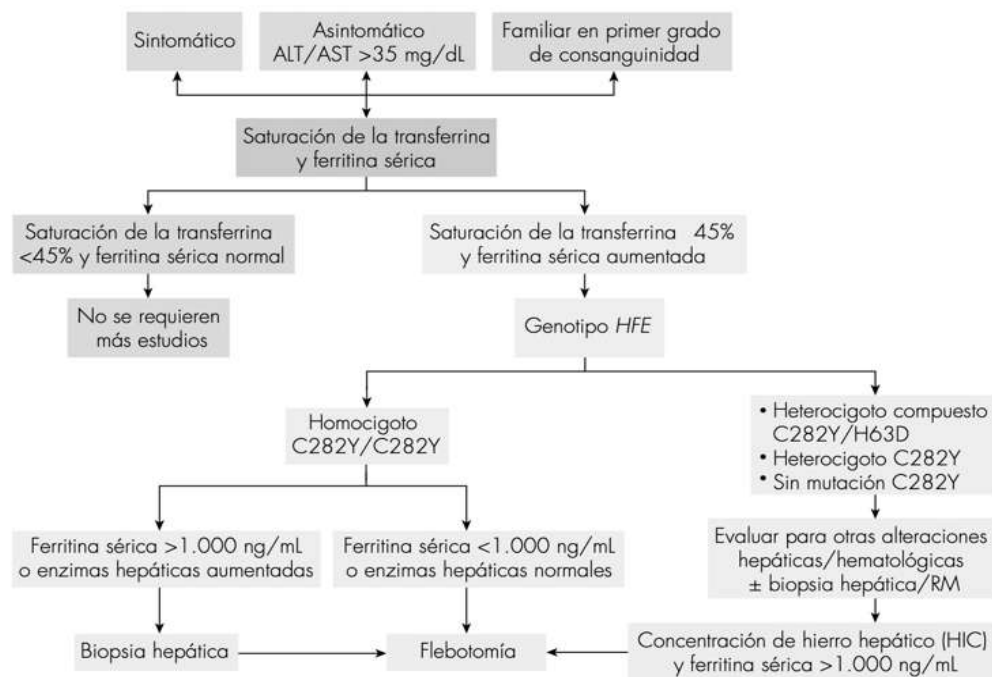


Figura 10. Esquema del diagnóstico y tratamiento de la hemocromatosis hereditaria. Incluyendo pruebas genéticas, biomarcadores de hierro y estrategias terapéuticas como la flebotomía y quelantes de hierro. Tomada de Regino-Agamez et al., 2020.

3.9 Complicaciones en la sobrecarga de hierro

3.9.1 Impacto de la sobrecarga de hierro en la resistencia hepática a la insulina

La resistencia hepática a la insulina es una de las alteraciones más tempranas y frecuentes en trastornos por sobrecarga de hierro, como la hemocromatosis hereditaria y la β -talasemia en pacientes sometidos a transfusiones frecuentes. También se presenta en el síndrome dismetabólico de sobrecarga de hierro, una condición asociada con el síndrome metabólico y la enfermedad del hígado graso no alcohólico.

La resistencia hepática a la insulina es un trastorno metabólico que se define por la incapacidad de esta hormona de suprimir la producción de glucosa en el hígado, sobre todo a través de la supresión de la gluconeogénesis. Esta condición es característico de la diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) y favorece, en gran medida, el aumento de glucosa en ayuno.

El aumento del hierro ferroso (Fe^{2+}) en el hígado, ya sea por la sobrecarga sistémica o por la estimulación de la enzima hemooxigenasa, facilita el incremento en la reserva de hierro lábil intracelular. Hierro catalíticamente activo que favorece la producción de especies reactivas de oxígeno a través de las reacciones de Fenton/Haber-Weiss, lo que lleva al estrés oxidante y a la modificación de proteínas esenciales en la vía de señalización de la insulina (Harrison *et al.*, 2023).

Estudios han demostrado que el estrés oxidante provocado por la sobrecarga de hierro activa quinasas de estrés de la familia MAPK, como p38 y JNK. Estas quinasas Ser/Thr son agentes mediadores de la resistencia a la insulina que actúan a través de la fosforilación inhibitoria de las proteínas sustrato del receptor de insulina (IRS). Esto provoca interferencias en el proceso de transmisión de señales desde la insulina hacia las vías metabólicas dependientes de PI3K/Akt, esto impide la adecuada supresión de la gluconeogénesis hepática. La sobrecarga de hierro en hepatocitos AML-12 ha mostrado que provoca la fosfoactivación de JNK y p38, sin

importar otros estímulos metabólicos (Messner *et al.*, 2013). Por otra parte, los procesos tóxicos generados por el hierro lábil en los islotes del páncreas son especialmente complejos, debido a la sensibilidad de las células β al estrés oxidante, lo cual las hace particularmente susceptibles a la acumulación de hierro y a la producción de especies reactivas del oxígeno. Una de las enzimas más importantes que protegen a las células β del páncreas es la glutatión peroxidasa 4 (GPx4), su función al disminuir los peróxidos lipídicos tiene un papel específico en la protección frente a la muerte y el daño causado por el hierro en estas células. En consecuencia, la sobreexpresión de GPx4 tiene el potencial de salvar a los islotes del estrés causado por un elevado contenido de glucosa y hierro (Harrison *et al.*, 2023). Esto, junto con una reducción de la eliminación hepática de insulina, da lugar a la hiperinsulinemia periférica. La insulina, a nivel celular, propicia que los receptores de transferrina se redistribuyan en la membrana plasmática, lo que incrementa la absorción de hierro extracelular. En consecuencia, se produce una condición de inflamación y estrés oxidativo que se distingue por la activación de citocinas proinflamatorias como la interleucina 1β (IL 1β) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Estas moléculas también controlan la expresión de ferritina en los macrófagos, lo que lleva a la acumulación de hierro en el hígado y agrava el mal funcionamiento metabólico (Fernández-Real y Manco, 2014).

3.9.2 Disfunción cardíaca y toxicidad del hierro

El hierro es un elemento esencial que desempeña un papel crucial en el transporte de oxígeno y en la catálisis de las reacciones enzimáticas. Sin embargo, si su homeostasis cambia, puede suceder que se acumule en exceso y esto cause toxicidad en diferentes órganos y tejidos. Los niveles altos de hierro ferroso están vinculados con problemas de corazón, diabetes mellitus y falla del hígado en el sistema endocrino. La concentración de hierro en el tejido muscular del corazón puede generar arritmias y disfunción sistólica. La miocardiopatía dilatada con una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) es el síntoma más habitual. Este daño puede revertirse si se identifica y trata en las primeras etapas, aunque por lo general no presenta síntomas al principio. Asimismo, el

depósito de hierro puede tener un impacto en el sistema de conducción del corazón, sobre todo en el nodo auriculoventricular, lo que podría causar bloqueos graves. El almacenamiento de hierro tiene, un efecto en la conducción eléctrica y la repolarización; esto favorece que aparezcan cardiomiopatías con taquiarritmias tanto en las aurículas como en los ventrículos. Estos efectos evidencian la importancia de un diagnóstico temprano y de un tratamiento adecuado para prevenir serias complicaciones cardiovasculares (Fernández-Real & Manco, 2014).

3.9.3 Cerebro y sobrecarga de hierro

El Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas afectan de manera particular zonas del cerebro con un alto contenido de hierro, como la sustancia negra. Esto suscita la cuestión de si la acumulación de hierro que se ve en el Parkinson es un efecto o una causa de la degeneración neuronal. De igual forma, en la patología de Huntington, se da una acumulación de hierro y un incremento de ferritina microglial en fases iniciales, lo cual genera incertidumbre acerca de si estas alteraciones ocurren antes o después de que las neuronas se pierden. El rol que juega la sobrecarga de hierro en la enfermedad de Alzheimer todavía es discutido; hay algunos estudios que no observan acumulación de hierro, pero otros sugieren que podría tener una función en la patogénesis, basándose en evidencias obtenidas a través de exploraciones por resonancia magnética. Para establecer si la mala regulación del hierro juega un papel crucial en la patogénesis de enfermedades neurodegenerativas, sería útil realizar estudios específicos sobre la distribución y acumulación de hierro en estas afecciones a lo largo del tiempo (Rouault, 2013).

3.10 Terapia para la sobrecarga de hierro

El tratamiento principal para reducir los niveles de hierro en el cuerpo incluye:

3.10.1 Flebotomía

El tratamiento principal para la sobrecarga de hierro es la reducción de las reservas de hierro en el organismo, generalmente mediante flebotomía terapéutica. En pacientes con niveles adecuados de hemoglobina, se puede prescribir flebotomía

inicialmente cada 1 o 2 semanas hasta alcanzar niveles aceptables de ferritina sérica, aproximadamente 50 µg/L. Posteriormente, se establece un programa de mantenimiento con flebotomías periódicas, que suelen realizarse cada 2 o 3 meses, dependiendo de los niveles de ferritina sérica alcanzados (Mobarra *et al.*, 2016). Es importante señalar que cuando la ferritina sérica supera los 1000 ng/mL, el riesgo de daño hepático se incrementa significativamente y la esperanza de vida se reduce drásticamente. En pacientes con niveles ligeramente elevados de ferritina sérica, a menudo se recomienda la donación de sangre de manera regular como medida preventiva. Sin embargo, para donar sangre con una frecuencia mayor a cada 8 semanas, generalmente se requiere la autorización médica. Este enfoque permite controlar de manera eficaz los niveles de hierro y prevenir complicaciones graves asociadas con la sobrecarga de hierro (Mobarra *et al.*, 2016).

3.10.2 Terapia de quelación de hierro

Existen tres fármacos quelantes de hierro actualmente utilizados en la práctica clínica, principalmente para el tratamiento de la talasemia y otras condiciones asociadas a la sobrecarga de hierro por transfusiones: desferroxamina (DFO), deferiprona (L1) y deferasirox (DFRA). Sus características se muestran en la Tabla 2. La deferiprona es el quelante más pequeño y actúa como un quelante bidentado que forma un complejo 3 L1:1 con Fe^{3+} . Por su parte, el DFRA es un quelante tridentado que genera un complejo 2 DFRA:1 Fe^{3+} , mientras que el DFO, un quelante hexadentado, forma un complejo 1 DFO:1 Fe^{3+} a pH fisiológico (Kontoghiorghes y Kontoghiorghes, 2020).

Tomado de (Mobarra *et al.*, 2016).

Tabla 2. Propiedades generales de los quelantes de hierro

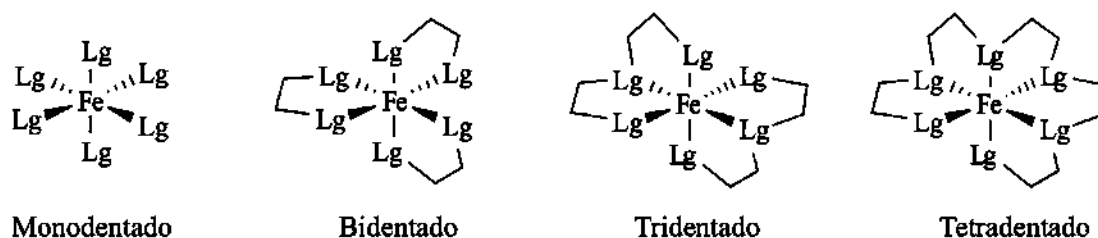
Propiedad	Deferasirox	Deferiprona	Deferoxamina
Ruta	Oral	Oral	Subcutáneo, intravenoso
Dosis habitual	20-30 mg/kg/día	75 mg/kg/día	25-50 mg/kg/día
PROGRAMACIÓN	Una vez al día	en 3 dosis divididas Diario	día durante 8-24 horas, 5 días a la semana
Efecto secundario	Gastrointestinal Insuficiencia renal	Gastrointestinal Agranulocitosis/ Neutropenia Artralgia	Erupción Oftalmológico Audio
Ventaja	Uso oral y diario	Eficaz en la excreción cardíaca de hierro	disponibilidad de información
Desventaja	falta de disponibilidad de información completa	recuento sanguíneo Monitoreo	Toxicidad significativa

3.11 Los quelantes y sus características

Los quelantes son compuestos orgánicos que cuentan con al menos dos sitios de unión específicos para metales. Estos sitios contienen átomos donantes de electrones como nitrógeno (N), oxígeno (O) y azufre (S), que tienen alta afinidad por iones metálicos y están posicionados de manera que permiten la formación de un anillo estable en el que el ion metálico actúa como miembro central. (Kontoghiorghe *et al.*, 2015). En este contexto, numerosas moléculas orgánicas biológicas, incluidas aquellas derivadas de plantas, poseen átomos donantes de electrones que pueden participar en la formación de complejos metálicos. Los átomos donantes suelen encontrarse en los sitios de unión metálica de grupos funcionales ácidos como -OH, -COOH, -SH, y -NOH, donde el protón puede ser desplazado por el ión metálico. Adicionalmente, estos átomos donantes también están presentes en bases de Lewis, como los grupos funcionales -C=O, -NH₂, OR, -OH y -SR, que contribuyen a la interacción con los iones metálicos. Estas propiedades permiten que los quelantes desempeñen un papel fundamental en la regulación y el transporte de metales en sistemas biológicos y en aplicaciones terapéuticas (Kontoghiorghe *et al.*, 2015).

3.11.1 Quelantes de hierro

El hierro tiene un número de coordinación de seis, lo que le permite coordinarse con seis ligandos monodentados para formar un quelato de geometría octaédrica. Los ligandos que pueden coordinarse mediante más de un átomo se clasifican como bidentados, tridentados o hexadentados. Las estructuras representativas de estos quelatos se ilustran en la Figura 11. La mayor estabilidad de los ligandos bidentados, tridentados y hexadentados en comparación con los monodentados en la formación de quelatos se conoce como el efecto quelato. Debido a las dificultades asociadas con la biodisponibilidad oral de los fármacos hexadentados, como el DFO, la mayoría de los compuestos desarrollados recientemente han sido diseñados como quelantes bidentados o tridentados (Tam *et al.*, 2003).



*Figura 11. Representación esquemática de quelantes según su denticidad. Se muestran estructuras de quelantes monodentados, bidentados, tridentados y hexadentados. "Lg" representa los grupos coordinantes responsables de la unión al ion férrico. Tomado de Tam *et al.*, 2003.*

El hierro, así como otros iones metálicos necesarios, tiene una carga positiva y suele estar vinculado a ligandos tales como -N, -OH, =O y -SH. Estos ligandos poseen átomos que donan electrones, como oxígeno (O), nitrógeno (N) y azufre (S). Estos tienen la habilidad de donar un par de electrones para establecer un enlace coordinado con el ion metálico (Kontoghiorghes y Kontoghiorghes, 2020).

3.11.2 Quelantes microbianos naturales (sideróforos)

Existen numerosos quelantes, tanto sintéticos como naturales, que poseen una alta especificidad y afinidad por el hierro. Este mineral es esencial para el crecimiento y la supervivencia de microbios y otros organismos que invaden el cuerpo humano.

La transferrina funciona como un mecanismo de defensa en el plasma al quelar el hierro y privarlo de los microorganismos que lo necesitan para crecer y multiplicarse. Sin embargo, en un entorno hostil, los microorganismos han desarrollado estrategias específicas para obtener hierro. La producción de quelantes especializados, llamados sideróforos, es el mecanismo que regula y lleva a cabo este proceso. Estos compuestos tienen una fuerte atracción hacia el hierro, lo que permite a las bacterias y los hongos absorber este elemento fundamental. Los sideróforos de los hongos presentan principalmente sitios quelantes hidroxamato, por otro lado, en las bacterias predominan los sideróforos con sitios quelantes catecol. Estos mecanismos se constituyen como una efectiva adaptación de los microorganismos para eludir la limitación de hierro que el sistema inmunitario humano impone (Caza y Kronstad, 2013).

La enterobactina es un quelante hexadentado, producido por bacterias entéricas y compuesto de tres unidades de 2,3-dihidroxi-N-benzoil-serina; se trata de uno de los sideróforos más relevantes, con gran afinidad para el hierro. Al unirse a este metal, genera un complejo octaédrico hexacoordinante con Fe. En hongos, hay múltiples sideróforos fundamentados en hidroxamato, entre ellos los de las familias de ferricromo, citrato hidroxamato, ácido rodotorúlico y ferrioxamina. Un sideróforo hexadentado que forma un complejo octaédrico hexacoordinante con hierro es el medicamento quelante de hierro deferroxamina. Este compuesto fue sintetizado por *Streptomyces pylosus* y está formado por tris hidroxamato (Kontoghiorghe y Kontoghiorghe, 2020).

3.11.3 Quelantes vegetales naturales (Fitoquelantes)

Recientemente se han revisado las características estructurales, químicas y las propiedades de unión al hierro de diversos quelantes naturales presentes en plantas, conocidos como fitoquelantes. La quelación de metales puede inhibir directamente la reducción de Fe^{2+} , lo que disminuye la producción de radicales libres reactivos OH en la reacción de Fenton. El potencial de reducción de los compuestos fenólicos es lo que determina la quelación de metales. Los flavonoides

y los ácidos fenólicos poseen un elevado potencial para eliminar radicales libres. No obstante, la capacidad quelante con metales y el poder reductor pueden variar según su estructura. Los flavonoides, por ejemplo, tienen la capacidad de eliminar radicales y quelar metales depende del grupo 2,3-doble y conjugado 4-carboxílico en el anillo C, así como de la fracción de catecol (anillo B) y las fracciones 3 y 5-hidroxilo como se muestra en la Figura 12a. La oxidación de los complejos Fe^{2+} del catecolato y el galato tiene lugar rápidamente en presencia de O_2 , resultando en la formación de complejos Fe^{3+} -polifenol. Normalmente, la oxidación de Fe^{2+} en presencia de O_2 es lenta; sin embargo, cuando los ligandos polifenólicos se acoplan al Fe^{2+} , su potencial de reducción disminuye y el ritmo de oxidación del hierro se eleva. Los complejos de galato muestran velocidades de oxidación más elevadas que los complejos de catecolato de modo que la rapidez con que el Fe se oxida depende de los complejos polifenólicos. La oxidación del hierro al combinarse con los ligandos fenólicos se ve favorecida por la estabilidad más alta de las interacciones entre el Fe^{3+} y los ligandos de oxígeno presentes en los grupos fenólicos (Figura 12b) (Zeb, 2020).

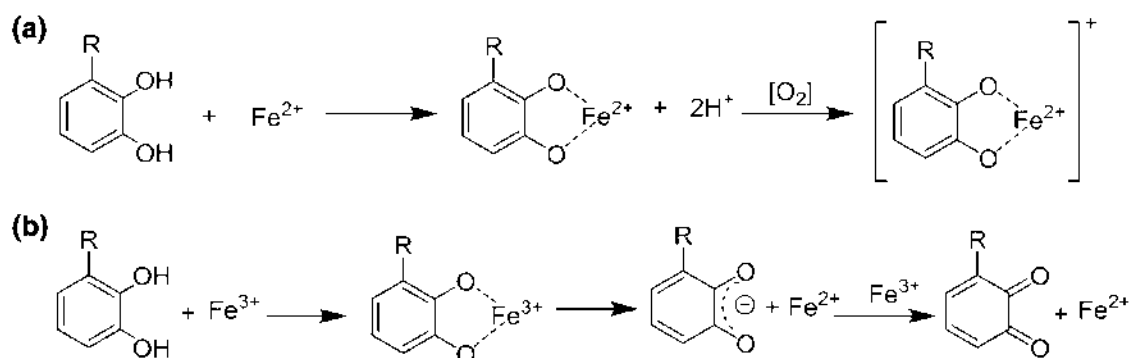


Figura 12. Proceso de quelación metálica de los antioxidantes fenólicos. (A) Coordinación de Fe^{2+} con polifenoles y posterior reacción de transferencia de electrones en condiciones oxigenadas, que produce el complejo Fe^{2+} -polifenol; (B) Coordinación de Fe^{3+} con polifenoles, seguida de la reducción del hierro y la generación de semiquinonas, así como la reducción de Fe^{3+} para dar lugar a una especie quinona y a Fe^{2+} . R = OH, H. Tomado de Zeb, 2020.

Muchos de estos fitoquelantes, como el ácido ascórbico, la quercetina, el ácido elágico, el ácido gálico, la silibinina y la curcumina, son consumidos diariamente como nutraceuticos por millones de personas y también están siendo evaluados en ensayos clínicos. Además, estos compuestos se encuentran de manera natural en vegetales y frutas, lo que sugiere que podrían desempeñar un papel clave en el

metabolismo del hierro y otros metales esenciales para la salud humana (Kontoghiorghes y Kontoghiorghe, 2020). Una de las principales subclases de fitoquelantes son los polifenoles que contienen sitios de quelación metálica en su fracción catecol. Estos sitios tienen una alta afinidad por el hierro, como ocurre en compuestos como el ácido cafeico, el ácido gálico, el ácido protocatecuico y la catequina (Kosuru *et al.*, 2017). Otros polifenoles, como los flavonoides quercetina, kaempferol y fisetina, también contienen grupos catecol y otros sitios específicos de unión al hierro, como los grupos alfa-cetohidroxi y beta-cetohidroxi en estructuras de múltiples anillos. De manera similar, polifenoles de otras familias, como los isoflavonoides, xantonoides y compuestos como el ácido elágico y la mangiferina, poseen sitios de quelación al hierro que refuerzan su potencial como fitoquelantes (Kontoghiorghes y Kontoghiorghe, 2020). Los flavonoides tienen la capacidad de quelar iones metálicos, contribuyendo a sus propiedades antioxidantes. La quelación se lleva a cabo mediante grupos hidroxilo y carbonilo. Por otro lado, tienen efectos antioxidantes al reaccionar con los grupos -SH y luego modificar el entorno redox dentro de la célula. Uno de los flavonoides más estudiados es la quercetina, un flavonol que se encuentra muy extendido. Diferentes investigaciones han evidenciado su aptitud para quelar una extensa variedad de iones metálicos. Se han conseguido resultados semejantes para catequina (flavan-3-ol) o rutina (quercetina-3-O-beta-rutinósido) en lo que respecta a los iones Cu^{2+} , Fe^{2+} y Zn^{2+} . Normalmente, los flavonoides obtienen su actividad antioxidante de la disminución de los radicales libres y su acción antirradical puede correlacionarse con su efecto protector sobre las biomoléculas, como la inhibición de la peroxidación lipídica. Esto se basa en la disminución inicial de ERO o en interrumpir la reacción en cadena de los radicales de peroxilo que se transmiten entre moléculas de ácidos grasos poliinsaturados y otros intermediarios (Kejik *et al.*, 2021). No obstante, el pH, la estequiometría (la proporción entre flavonoide y hierro) y el disolvente (su composición iónica y polaridad) son factores determinantes de la quelación metálica. El hecho de que la rutina y la negleteína fueran inhibidores activos de la reacción de Fenton en proporciones muy bajas, mientras que eran prooxidantes o sin efecto en proporciones cercanas a 1:1 (Macáková *et al.*, 2012).

La capacidad de formar de formar complejos con los flavonoides está influenciada por su estructura, pero la cantidad y ubicación de los grupos hidroxilo son determinantes. Los flavonoides con el 6,7-dihidroxi suelen tener una gran capacidad para formar complejos en pH ácido y neutro. Los flavonoles que presentan el grupo 3-hidroxilo, el grupo 4-ceto y el enlace 2,3-doble con el anillo B catecólico son quelantes potentes en condiciones de pH neutro o ligeramente ácido. En cambio, los flavonoides con un sitio de quelación de 5-hidroxil-4-keto son quelantes más débiles, incluso a nivel de pH neutro (Fernández *et al.*, 2002). Pasando a los sistemas biológicos o membrana sintética, se toman en cuenta otras propiedades de los flavonoides como su hidrofobicidad y permeabilidad de la membrana, ya que su eficacia biológica suele ser tan importante como su afinidad con el Fe. Los complejos de hierro de quercetina tienen la capacidad de atravesar la membrana celular de las células HeLa, que están sobrecargadas con hierro y llevar los iones a la transferrina. La formación de un metalocomplejo hidrofóbico de Fe^{2+} con una mayor cantidad de ligandos de quercetina (Figura 13) podría ser una posible causa de este fenómeno (Kejik *et al.*, 2021).

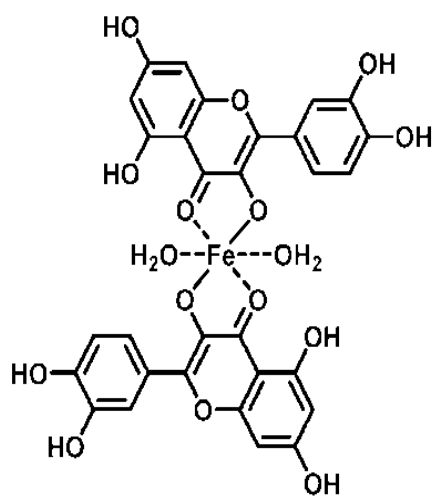


Figura 13. Complejo de coordinación entre hierro-quercetina. Los grupos fenólicos de hidroxilo intervienen en la quelación del metal, estabilizado a través de enlaces de coordinación y moléculas de agua, lo que evidencia el potencial antioxidante y la capacidad para disminuir las reacciones prooxidantes mediadas por hierro. Tomado de Kejik *et al.*, 2021.

3.12 Sistema antioxidante

El sistema antioxidante está formado por mecanismos y moléculas que protegen las células y los tejidos contra el daño causado por las especies reactivas de oxígeno (ERO) y las especies reactivas de nitrógeno (RNS), que son respectivamente, formas con una elevada capacidad de reacción del nitrógeno y del oxígeno. Estos compuestos, que también son llamados radicales libres, tienen la capacidad de dañar moléculas esenciales como el ADN, las proteínas y los lípidos, también puede dañar ARN y carbohidratos pero se ha observado que en menor medida. Además, están implicados en procesos fisiológicos y patologías tales como enfermedades neurodegenerativas, cardiovasculares y cáncer, así como en el envejecimiento (Sies, 2015).

3.12.1 Especies reactivas de oxígeno, especies reactivas de nitrógeno y especies reactivas de azufre

Los radicales libres se definen como cualquier especie química que puede existir de forma independiente y que contiene uno o más electrones desapareados. Dentro de este grupo, se incluyen las especies reactivas de oxígeno (ERO) y las especies reactivas de nitrógeno (RNS), que están asociadas al átomo de oxígeno (O) o sus equivalentes y presentan una alta reactividad con otras moléculas, superando su interacción con el O_2 . En general, los ERO y RNS se generan como subproductos del metabolismo celular y la exposición a radiación ionizante. Entre las principales especies reactivas se encuentran el anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el radical hidroxilo ($\cdot OH$) y el oxígeno singlete (1O_2), se muestran en la Tabla 3 (Kurutas E. B. 2016).

Adicionalmente, existen otros radicales libres biológicamente relevantes:

- *Radicales asociados a los lípidos de membrana:* hidroperóxido lipídico ($ROOH$), radical peroxilo lipídico ($ROO\cdot$) y radical alcoxilo lipídico ($RO\cdot$).
- *Especies reactivas de nitrógeno (RNS):* óxido nítrico ($NO\cdot$), dióxido de nitrógeno ($NO_2\cdot$) y peroxinitrito ($ONOO^-$).

- **Especies reactivas de azufre (RSS):** sulfuro de hidrogeno (H_2S), sulfidrilos ($R-SH$), radical tiilo ($RS\cdot$) y persulfuros ($R-SSH$).

Tabla 3. Clasificación de las especies reactivas de oxígeno (ERO). Se presentan las diferencias entre radicales libres y especies no radicales. Los radicales libres incluyen moléculas con electrones desapareados, como el anión superóxido ($O_2\cdot^-$) y el radical hidroxilo ($\cdot OH$), altamente reactivas y capaces de inducir daño celular. Por otro lado, las especies no radicales, como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el oxígeno singlete (1O_2), pueden participar en reacciones de oxidación sin poseer electrones desapareados, desempeñando un papel en la señalización celular y el estrés oxidativo. Tomada de Sies, 2017.

Radicales libres	No radicales
<i>Especies de oxígeno reactiva</i>	
Radical anión superóxido ($O_2\cdot^-$)	Peróxido de hidrógeno (H_2O_2)
Radical hidroxil ($\cdot OH$)	Hidroperóxido orgánico ($ROOH$)
Radical peroxilo ($ROO\cdot$)	Oxígeno molecular singlete ($O_2^1\Delta_g$)
Radical de alcóxido ($RO\cdot$)	Carbonilos excitados electrónicamente (RCO)
	Ozono (O_3)

3.12.2 Tipos de antioxidantes

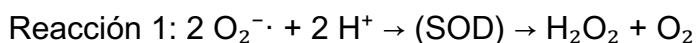
Los antioxidantes son compuestos que, en concentraciones reducidas dentro de la célula, previenen o disminuyen de forma notable la oxidación de sustratos oxidables. Los seres humanos han creado sistemas antioxidantes muy complejos, enzimáticos y no enzimáticos, que colaboran de forma sinérgica para resguardar las células y los órganos del perjuicio ocasionado por los radicales libres. Los antioxidantes pueden ser exógenos (los que se adquieren por medio de la alimentación o los suplementos) o endógenos (los que el organismo produce). Aunque algunos compuestos dietéticos no eliminan de manera directa los radicales libres, logran incrementar la actividad antioxidante interna y, por lo tanto, se les considera antioxidantes. Un antioxidante ideal debe ser fácilmente absorbido, eliminar radicales libres, quelar metales redox en niveles fisiológicos adecuados y funcionar tanto en medios acuosos como en membranas celulares. Además, debería influir positivamente en la expresión génica. Los antioxidantes endógenos son

fundamentales para mantener las funciones celulares y la salud general. Los antioxidantes enzimáticos más efectivos incluyen la glutatión peroxidasa, catalasa y superóxido dismutasa. Los antioxidantes no enzimáticos incluyen la vitamina E, vitamina C, tioles como el glutatión, tioredoxina, ácido lipoico, melatonina, carotenoides y flavonoides (Kurutas, 2016).

3.12.3 Antioxidantes enzimáticos

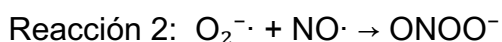
Superóxido dismutasa

La superóxido dismutasa (SOD, E.C. 1.15.1.1) es una metaloenzima fundamental que cataliza la dismutación del anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$) a peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y oxígeno molecular (O_2), tal como se muestra en la reacción 1. El H_2O_2 que se ha producido puede ser descompuesto después por otros sistemas antioxidantes enzimáticos, como las glutatión peroxidasas o la catalasa.



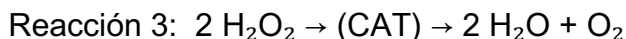
Las SOD se categorizan en cuatro clases de acuerdo a los cofactores metálicos que poseen. La SOD de cobre-zinc es la más prevalente y se encuentra sobre todo en el cloroplasto, el citosol y el espacio extracelular. La SOD de manganeso está localizada mayormente en las mitocondrias, en tanto que la de hierro se encuentra en el citosol de las células microbianas y vegetales.

Además de su función principal, la SOD compite con el óxido nítrico ($NO^{\cdot}$) por el anión superóxido. Esto tiene dos efectos importantes: reduce la formación de peroxinitrito ($ONOO^-$), un ERN altamente dañino y aumenta la disponibilidad biológica de $NO^{\cdot}$, que desempeña un papel esencial como modulador de la función endotelial (Sharifi-Rad, 2010).

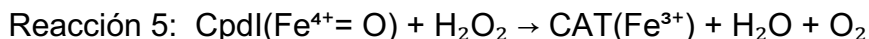
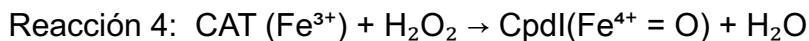


Catalasa

La catalasa (CAT, E.C. 1.11.1.6) es una ferrihema oxidoreductasa tetramérica que cataliza la dismutación del peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en agua y oxígeno molecular, como se muestra:



La CAT se localiza principalmente en los peroxisomas y, aunque está presente de manera ubicua en el organismo, su actividad más elevada se encuentra en el hígado y los glóbulos rojos. La enzima opera mediante un mecanismo de dos pasos, que comienza con la formación de un intermedio conocido como compuesto I (CpdI), similar al observado en las peroxidasas, según la reacción 4. Este intermedio se descompone en el estado basal de la enzima tras reaccionar con una segunda molécula de H_2O_2 (reacción 5):



Además, cada subunidad de la catalasa contiene una molécula de NADPH unida, que ayuda a minimizar la inactivación inducida por el H_2O_2 . Cabe destacar que la CAT es una de las enzimas con mayor velocidad catalítica (kcat) conocida, con valores superiores a 10^6 s^{-1} , muy cercanos al límite impuesto por la difusión. Aunque el papel de la catalasa en la eliminación de peroxinitrito (ONOO^-) ha sido debatido extensamente, investigaciones recientes han sugerido que la CAT podría tener la capacidad de cavenar ONOO^- , lo que refuerza su importancia en la protección antioxidante frente a especies reactivas del nitrógeno (Grigoras, 2017).

Glutatión peroxidasa

La familia de la glutatión peroxidasa (GPx) tiene un papel crucial en la neutralización de hidroperóxidos, transformándolos en sus respectivos alcoholes o en agua (en el caso del H_2O_2). Esto se logra, sobre todo, mediante el uso del glutatión reducido (GSH) como cosustrato. En mamíferos, esta familia consta de ocho isoenzimas (GPx1–8), de las cuales cinco son selenoproteínas en humanos (GPx1-4 y GPx6). Las tres isoformas restantes (GPx5, GPx7 y GPx8) contienen una cisteína (Cys) en lugar de una selenocisteína (Sec). En el transcurso de la reacción catalizada por estas enzimas, los peróxidos orgánicos (ROOH) o el H_2O_2 son transformados en agua o en el alcohol correspondiente (ROH). Este proceso necesita de dos moléculas de GSH, las cuales funcionan como donantes de electrones y se convierten en glutatión oxidado (GSSG) tras la reacción. Dicho mecanismo resalta lo crucial de GPx y GSH para la defensa antioxidante del organismo, ya que protegen las células contra los daños causados por especies reactivas de oxígeno (ERO) (Kalinina, 2024).



Peroxirredoxinas

Las peroxirredoxinas (Prxs) son una familia amplia y bien conservada de peroxidases que disminuyen los peróxidos, con un residuo de cisteína que se conserva, llamado Cys "peroxidático" (CP), el cual funciona como un sitio para la oxidación por peróxidos. Los peróxidos oxidan el CP-SH al ácido sulfónico de cisteína (CP-SOH), que posteriormente interactúa con otro residuo de cisteína, conocido como Cys (CR) de "disolución", dando lugar a un disulfuro. Este último es reducido por un donante adecuado de electrones para finalizar un ciclo catalítico (Rhee, 2016).

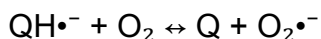
3.12.4 Estrés oxidante

El término "estrés oxidante" se refiere a una descompensación entre las especies antioxidantes y oxidantes, en la que estas últimas predominan. Esto provoca un daño molecular y una alteración de la señalización y del control redox. Desde que fue formulada en 1985, esta definición se ha ido perfeccionando al incorporar nuevos hallazgos acerca del rol de la señalización redox. La idea principal es que en un sistema metabólico abierto se mantiene un equilibrio redox estacionario, lo cual determina un tono redox basal. Cualquier desviación de este equilibrio redox se considera un estrés, lo que activa una respuesta adaptativa de estrés. (Sies, 2020). Dentro de esta definición de estrés oxidante, se incluyen dos componentes importantes: (1) una desviación hacia el extremo opuesto de la balanza, conocida como estrés reductor, y (2) las variaciones fisiológicas que constituyen el eustress oxidativo frente a las alteraciones suprafisiológicas que conducen al distress oxidante. El eustress oxidativo es una parte esencial de la regulación y señalización fisiológica redox y se integra dentro del concepto más amplio de homeostasis redox, que representa el equilibrio ideal (Sies, 2020).

3.12.5 Mecanismo de acción

El estrés oxidante puede ser causado tanto por factores endógenos como exógenos. El superóxido ($O_2^{\bullet-}$) se genera a partir de la reducción de un electrón del oxígeno. Esta reducción suele suceder cuando hay una fuga de electrones de la cadena respiratoria mitocondrial, especialmente en el sitio de la ubisemiquinona.

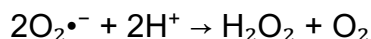
(QH $\bullet^-$) (Reacción 1):



Además, las oxidasas de NADPH (como NOX4, DuOX1 y DuOX2) también producen superóxido catalizando la siguiente reacción (Forman y Zhang, 2021): $NADPH + 2O_2 \rightarrow NADP^+ + H^+ + 2O_2^{\bullet-}$

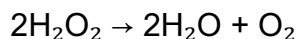
Así mismo, algunas enzimas flavoproteicas pueden reducir aún más el $O_2^{\bullet-}$ a H_2O_2 al transferir un electrón adicional antes de que el superóxido abandone sus sitios

activos. La principal fuente de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) es la dismutación del superóxido. Esta reacción ocurre de forma espontánea a una velocidad moderada ($\sim 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$), pero es significativamente acelerada por las superóxido dismutasas (SOD), aumentando la constante de velocidad hasta $\sim 2 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (Kurutas, 2016).

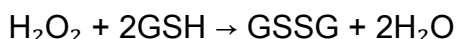
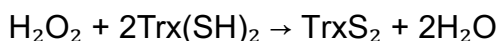


La cantidad de H_2O_2 producido determina en gran medida si se activa la señalización redox, el estrés oxidativo o si no ocurre una oxidación significativa. El H_2O_2 es degradado enzimáticamente por diversas enzimas, como la catalasa

(Reacción 4):



Adicionalmente, cinco peroxirredoxinas (que utilizan tioredoxina, $\text{Trx}(\text{SH})_2$) y ocho glutatión peroxidasas (que utilizan glutatión, GSH) también contribuyen a la reducción de H_2O_2 (Reacciones 5 y 6):

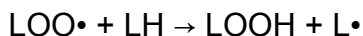
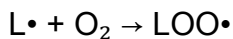
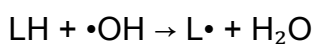


En estas reacciones, TrxS_2 hace referencia a la tioredoxina en forma de disulfuro, y GSSG es el glutatión en forma oxidada o disulfuro (Forman y Zhang, 2021). Aunque el H_2O_2 tiene una reactividad relativamente baja con la mayor parte de las biomoléculas, tiende a reaccionar sin dificultad con metales de transición, como el hierro, en la reacción de Fenton (Reacción 7):



Esta reacción produce radicales hidroxilos ($\bullet\text{OH}$), que son muy reactivos y que contribuyen de manera importante al daño oxidativo en los sistemas biológicos (Toyokuni, 2002).

El radical hidroxilo ($\bullet\text{OH}$) es un oxidante muy potente que reacciona rápidamente con las moléculas vecinas. La peroxidación lipídica es una reacción esencial en el estrés oxidativo que se produce a partir de una cadena de reacciones comenzadas por $\bullet\text{OH}$:



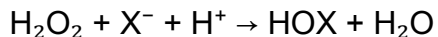
LH representa a lípidos con átomos de hidrógeno alílicos, como los que se encuentran en ácidos grasos poliinsaturados (por ejemplo, el ácido araquidónico).

El superóxido ($\text{O}_2^{\bullet-}$) genera el estrés oxidativo al liberar hierro de los centros hierro-azufre y al catalizar la producción de $\bullet\text{OH}$ a través de la reacción de Fenton. Asimismo, el superóxido es precursor del peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y del peroxinitrito (ONOO^-):



A pesar de que el ONOO^- no es un radical libre, en su forma protonada (ácido peroxinitroso, ONOOH) es altamente peligroso y reactivo. Su degradación produce intermediarios reactivos, como el dióxido de nitrógeno ($\bullet\text{NO}_2$) y el radical hidroxilo ($\bullet\text{OH}$), que poseen una baja especificidad en sus reacciones y son perjudiciales para las proteínas, los lípidos y los ácidos nucleicos.

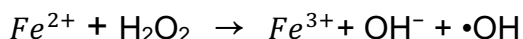
Los ácidos hipohalosos (HOX) son otro tipo de oxidante importante. Se producen gracias a que las mieloperoxidasas de los fagocitos actúan en la inflamación:



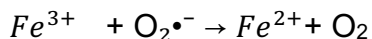
En este caso, X^- puede ser Br^- , Cl^- o SCN^- , y los HOX tienen un papel relevante en el daño tisular relacionado con la inflamación mediada por fagocitos (Forman y Zhang, 2021).

3.12.6 Estrés oxidante catalizado por el hierro

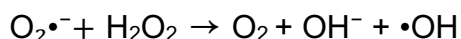
La producción directa de ERO mediante las reacciones químicas de Fenton requiere una pequeña fracción del hierro celular, denominada "*pool* de hierro lábil", que representa menos del 5% del total de hierro celular (50-100 μM). Este hierro libre, que está presente en el citosol, la matriz mitocondrial y los lisosomas, tiene la capacidad de producir ERO muy reactivas a través de las reacciones de HaberWeiss y Fenton. El radical hidroxilo es resultado de la reacción de Fenton, que es una reacción química entre el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el hierro ferroso Fe^{2+} .



Los radicales superóxido ($\text{O}_2^{\bullet-}$), que se producen principalmente en la mitocondria como un subproducto de la respiración celular, vuelven a reducir el hierro férrico (Fe^{3+}) a hierro ferroso (Fe^{2+}) (Nakamura et al., 2019).



La reacción de Haber-Weiss, que incluye estas reacciones catalizadas por el hierro, tiene la capacidad de producir cantidades considerables de radicales hidroxilo. La ecuación global de la reacción es:



Los radicales hidroxilo son muy reactivos con las biomoléculas, incluso más que los peróxidos de hidrógeno y los radicales superóxido. Una vez que se generan, tienen

el potencial de producir perjuicios importantes a los lípidos, proteínas y ADN. Esto puede propiciar la oxidación del ADN, la alteración de los aminoácidos y la peroxidación lipídica. Además, el hierro juega un papel clave en la catálisis de la formación de radicales peroxilo lipídicos. Puede reaccionar con peróxidos lipídicos generados por radicales hidroxilo o mediante la acción de lipoxigenasas. Las reacciones involucradas en la generación de peróxidos lipídicos y radicales peroxilo lipídicos son las siguientes. Estos radicales peroxilo lipídicos pueden degradarse en aldehídos citotóxicos, como el malondialdehído (MDA) y el 4hidroxi-2-nonenal (HNE), que constituyen los productos finales de la peroxidación lipídica. Estos compuestos pueden reaccionar con las bases nitrogenadas del ADN, como guanina, adenina y citosina, provocando daño genético. Por ende, la química de Fenton señala que el hierro funciona como un catalizador en la producción de radicales sumamente reactivos, y que las especies reactivas de oxígeno (ERO) dependientes del hierro dañan diferentes biomoléculas, lo cual contribuye a la citotoxicidad (D'Autréaux y Toledano, 2007).

El hierro, al ser un elemento fundamental, interviene en la acción de varias enzimas que tienen la capacidad de producir volúmenes considerables de especies reactivas del oxígeno (ERO) mediante procedimientos biológicos. Algunos ejemplos de estas enzimas son: las subunidades de la cadena de transporte de electrones en mitocondrias, citocromo P450, lipoxigenasas (LOX), xantina oxidasas, NADPH oxidasas (NOX) y óxido nítrico sintasas (NOS). Estas enzimas producen radicales superóxido ($O_2^{\cdot-}$) y peróxidos (H_2O_2 , $LOOH$), que generalmente son contrarrestados por sistemas antioxidantes como la SOD, catalasa y glutatión peroxidasa (GPX). Sin embargo, un desequilibrio entre la producción y detoxificación de ERO resulta en estrés oxidante. Este estrés puede dañar proteínas que contienen hierro, como la ferritina y enzimas con clústeres $[4Fe-4S]$, convirtiéndolos en clústeres $[3Fe-4S]$. Esta alteración libera hierro lábil e inactiva las enzimas, lo que genera un aumento en la citotoxicidad. Tanto el hierro lábil como las enzimas productoras de ERO son altamente dañinos para el ADN, los lípidos y las proteínas, contribuyendo a la muerte celular principalmente a través de la señalización mediada por ERO (Nakamura et al., 2019).

3.13 La importancia de las plantas medicinales

Las plantas medicinales han sido ampliamente utilizadas en la medicina tradicional para mitigar y tratar malestares humanos. En este contexto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que más del 80% de la población global emplea la medicina tradicional para el cuidado primario de la salud, sobre todo mediante terapias con extractos vegetales o sus componentes activos. Se entiende por planta medicinal a cualquier tipo de planta que contenga compuestos que se puedan utilizar con fines terapéuticos o cuyos compuestos bioactivos se puedan emplear como precursores para la creación de nuevos fármacos. Así mismo, los fármacos obtenidos de las plantas han adquirido importancia en la medicina moderna y en la tradicional. No obstante, se señala que el uso amplio de plantas medicinales se ve limitado por procesos como la clasificación, identificación y caracterización de las mismas y de sus principios bioactivos; por ende, es muy importante generar conocimiento acerca de plantas medicinales en diversas latitudes (Cárdenas-Valdovinos *et al.*, 2023). Historicamente en México las plantas medicinales son muy importantes, incluso antes de la colonización, ya que se tienen registros del "Libro de las yerbas medicinales de los indios", también conocido como Códice Badiano (Códice de la Cruz-Badiano), el primer libro de herbolaria medicinal azteca y una de las fuentes bibliográficas más relevantes en historia médica americana. En este se documenta el uso terapéutico de más de 150 plantas originarias de México. Actualmente se conocen entre 3000 y 5000 especies con un gran potencial terapéutico (Esquivel-Gutiérrez *et al.*, 2012). Entre estas plantas medicinales se encuentra *Justicia spicigera*, *Eryngium carlinae* y *Potentilla indica*, su elección se basa en criterios farmacológicos, metodológicos y científicos que posibilitan acotar el estudio a especies con suficiente evidencia y potencial terapéutico particular contra el estrés oxidante y la sobrecarga de hierro. Estas plantas, en primer lugar, han sido empleadas desde hace tiempo en la medicina tradicional mexicana para tratar trastornos de tipo metabólico, inflamatorio y oxidativo, lo que ofrece un primer apoyo etnofarmacológico. Este precedente es relevante debido a que incrementa la posibilidad de hallar metabolitos activos con características quelantes, antiinflamatorias o antioxidantes.

3.14 *Justicia spicigera*

J. spicigera Schltdl., también conocida como "moyotle", "huitzixochitl", "trompetilla", "expaxihuitl", "muicle", "hierba delimalin" y "muhuile", es una de las plantas elegidas con un alto potencial para ser fuente de fitoquímicos. Es nativa de varios países latinoamericanos, como Honduras, Belice, México y Costa Rica; pertenece a la familia Acanthaceae. Esta planta tiene la capacidad de crecer en sombra parcial y también a pleno sol (Castro-Muñoz et al, 2022).



Figura 14. Justicia spicigera. Planta medicinal ampliamente utilizada en México. Se conoce como Muicle y se caracteriza por un estado de floración con hojas simples de color verde, ovaladas con una disposición opuesta, con margen entero y nervaduras prominentes. Presenta inflorescencias con numerosas flores tubulares de color naranja, se agrupan en espigas terminales y axiales. Se observan tallos delgados y ramificados, lo que mantiene una estructura arbustiva típica de la familia Acanthaceae. Imagen tomada de Nuñez, 2025.

3.14.1 Clasificación taxonómica

- **Reino:** Plantae
- **División:** Angiospermae
- **Clase:** Dicotiledóneas
- **Orden:** Lamiales
- **Familia:** Acanthaceae

- **Género:** Justicia
- **Especie:** *Justicia spicigera*

3.14.2 Descripción botánica

Justicia spicigera es una planta herbácea perenne que puede llegar a medir entre 1 y 2 metros. Posee hojas opuestas que tienen un contorno dentado y son elípticas a lanceoladas, así como una estructura ramificada. Las flores de esta planta son tubulares, poseen un color rojo o naranja brillante y cuelgan de la caña; por esta razón recibe el nombre de trompetilla, como se muestra en la Figura 14. Las cápsulas que contienen semillas pequeñas son los frutos. Esta planta se distingue por desarrollarse en zonas soleadas y cálidas, y puede parecer un arbusto o una planta herbácea, según las circunstancias de su crecimiento (Castro-Muñoz *et al.*, 2022).

3.14.3 Distribución geográfica y hábitat

Esta especie se extiende desde México hasta el sur de Colombia, prosperando en regiones cálidas y húmedas, como los bosques subtropicales y tropicales, a elevaciones que fluctúan entre el nivel del mar y los 1,500 metros (Londoño y Dueñas, 2024).

3.14.4 Usos tradicionales y medicinales

Su usos tradicional es en ceremonias, sus hojas, flores y tallos se utilizan como tintura natural. Además, es un recurso muy empleado como emenagogo y antiespasmódico, ayudando en el dolor menstrual y cólicos. Antes, los chamanes preparaban infusiones de hojas para tratar la disentería y las utilizaban también para tratar problemas de la sangre en general, hipertensión y dengue (Denisse *et al.*, 2022)

3.14.5 Composición química y propiedades farmacológicas

Se ha reportado que la planta contiene una diversidad de compuestos, tales como glicoproteínas, carbohidratos simples, pectinas, antocianinas (como cianidina 3-Oglucósido y cianidina 3,5-di glucósido), aceites esenciales y minerales (por ejemplo, acetato y oxalato de calcio, cloruro y sulfato de sodio). Se han identificado trirramnósido de kaempferol y kaempferitrina, los taninos se han obtenido de las flores y las moléculas más recientes, en cambio, se han aislado de las hojas. También se han reportado otros fitoquímicos, como el 4-metil-3-pentanal, un aldehído alifático volátil. Se encontraron el metil 2-hidroxi-2-metilbutanoato y el etil 2-hexenoato; estos son ésteres que suelen estar en extractos de vegetales. Además, se identificó el ácido 2-hidroxi-2-metilbutírico, que es un tipo de alfa-hidroxiácido, así como la 3,4-epoxi-2-hexanona, una cetona epoxilada que está vinculada con procesos de oxidación lipídica. El ácido 3-tiofeno-acético fue uno de los compuestos aromáticos sulfurados que se identificó. Debido a los compuestos identificados, se ha observado que el extracto de la planta tiene elementos citotóxicos para las células leucémicas, pero no para aquellas hematopoyéticas normales. Es fundamental enfatizar que, a pesar de que *J. spicigera* cuenta con un amplio espectro de propiedades farmacológicas como antiinflamatoria, hipoglucemiante, antioxidante y antimicrobiana, se necesita realizar más estudios científicos para confirmar y entender en su totalidad sus mecanismos de acción y potencial terapéutico (Castro-Muñoz *et al.*, 2022).

3.15 *Eryngium carlinae*

El género *Eryngium* se desarrolla principalmente en los bosques de pino-encino de zonas altas, prosperando en vegetación natural y áreas perturbadas. Es común en sitios abiertos, orillas de parcelas, alrededores de casas y superficies degradadas. (Martínez, 1979).



Figura 15. Eryngium carlinae. También llamada "hierba del sapo", es una planta herbácea perenne de tallos finos, es conocida por sus hojas espinosas y bordes dentados. Se observa inflorescencias elipsoidales de color azul púrpura, las cuales están rodeadas por brácteas rígidas, lanceoladas y plateadas. Su fenotipo distingue a las especies de la familia Apiaceae (Fotografía propia).

3.15.1 Clasificación taxonómica

- **Reino:** Plantae
- **División:** Magnoliophyta
- **Clase:** Magnoliopsida
- **Orden:** Apiales
- **Familia:** Apiaceae (Umbelíferas)
- **Género:** *Eryngium*
- **Especie:** *Eryngium carlinae*

3.15.2 Descripción botánica

Eryngium carlinae es una planta herbácea perenne, con una altura promedio de 30-70 cm. Normalmente erecto, sin pubescencia y ocasionalmente ramificado. Sus hojas están dispuestas en roseta basal; lámina foliar de forma oblanceolada con márgenes espinosos o dentados. Por otro lado, sus inflorescencias son cabezuelas densas y globosas, rodeadas de brácteas largas con márgenes espinosos. Las flores son pequeñas, de color azul, violeta o blanco y sus frutos son esquizocarpo,

con semillas pequeñas y aladas con raíces pivotantes, a veces fasciculada, como se muestra en la Figura 15 (Cárdenas-Valdovinos *et al.*, 2023).

3.15.3 Distribución geográfica y hábitat

La planta es originaria de México y su distribución principal es en áreas montañosas y bosques de pino-encino. Se encuentra en estados como Michoacán, Morelos, Puebla, y Oaxaca. Crece en suelos perturbados, matorrales y pastizales, prefiriendo altitudes de 1500-3000 m. Son resistente a suelos pobres y degradados (Cárdenas-Valdovinos *et al.*, 2023).

3.15.4 Usos tradicionales y medicinales

Usada en la medicina tradicional mexicana como diurético, hepatoprotector y para tratar problemas renales. Se ha reportado su uso en afecciones como diabetes, inflamación, infecciones del tracto urinario y cálculos renales. Preparada en infusión o decocción de las hojas, raíces o inflorescencias. Aplicación tópica en cataplasmas para heridas o irritaciones (Rzedowski y Rzedowski, 2001).

3.15.5 Composición química y propiedades farmacológicas

Sus principales compuestos bioactivos son flavonoides, saponinas y ácidos fenólicos. Algunos ejemplos destacados de polifenoles son el ácido ferúlico, ácido gálico, ácido cafeico. La rutina y la catequina son flavonoides que se han reportado. Así como fitoesteroles, destacando el β sitosterol (Villa-Santiago *et al.*, 2025). Los compuestos se destacan por sus propiedades antioxidantes ya que neutraliza especies reactivas de oxígeno. Muestra actividad hipolipidémica y puede ser útil como adyuvante en la diabetes. Inhibe mediadores inflamatorios como prostaglandinas y tiene efecto hepatoprotector. Así también, se conoce por sus propiedades antimicrobianas ya que es eficaz contra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas (Cárdenas-Valdovinos *et al.*, 2023).

3.16 *Potentilla indica* (*Duchesnea indica*)

Potentilla indica (formalmente conocida como *Duchesnea indica*) es un miembro de la familia Rosaceae, que es nativa del este y sur de Asia y se conoce comúnmente como fresa falsa (Ang et al., 2014).

3.16.1 Clasificación taxonómica

- **Reino:** Plantae
- **División:** Magnoliophyta
- **Clase:** Magnoliopsida
- **Orden:** Rosales
- **Familia:** Rosaceae
- **Género:** *Potentilla* (también clasificada como *Duchesnea*)
- **Especie:** *Potentilla indica* (Ecoregistros, s.f.).



Figura 16. *Potentilla indica*. Conocida generalmente como fresa falsa o fresa india, es una planta herbácea rastrera con tallos delgados y estolones. Con hojas trifoliadas, con margen dentado, de color verde intenso. Con frutos rojos brillantes, carnosos y con forma ovalada, parecidos a un fresa (Fotografía tomada por Landa-Moreno et al., 2023).

3.16.2 Descripción botánica

Potentilla indica es una planta herbácea, conocida como falsa fresa ya que se muestra frutos de un rojo brillante que tienen una apariencia morfológica similar a las fresas comestibles (*Fragaria* spp.). Las drupas son esféricas u ovoides, tienen un diámetro de alrededor de 1,27 cm y su color es rojo brillante y de flores amarillas con cinco pétalos. Tienen diminutas semillas de color rojo distribuidas por toda su áspera superficie. Su textura es seca y su sabor, sutil. Hojas trilobuladas con un tamaño de 1,9 a 4,3 centímetros (Figura 16). Los folíolos tienen las caras superiores de un tono verde medio a oscuro y carecen de pelos. La planta tiene un porte rastrero (*Potentilla indica*, s.f.).

3.16.3 Distribución geográfica y hábitat

Potentilla indica es una planta perenne de la familia Rosaceae, originaria del suroeste y sur de Asia, aunque ha sido introducida en todos los continentes a excepción de la Antártida. En la jardinería urbana, se aprecia especialmente como planta ornamental y cubresuelos. Asimismo, en algunas ciudades de Europa se lo considera invasora. En su cordillera nativa, *P. indica* crece en prados, orillas de ríos y sitios húmedos, así como en laderas montañosas (debajo de 3100 m). En su cordillera secundaria, por otra parte, se halla sobre todo en áreas bajas, cementerios, parques y jardines descuidados; también se encuentra en bordes de carreteras, muros y céspedes. También, puede encontrarse en bosques ribereños que han sido alterados o en agrupaciones de arbustos (Pliszko *et al.*, 2024).

3.16.4 Usos tradicionales y medicinales

Se emplea en la medicina tradicional china como antiinflamatorio y astringente. Se ha usado para curar heridas, hemorragias, diarrea y trastornos de la piel. Además, se ha informado que es utilizado como antídoto para las mordeduras de insectos y las picaduras de serpientes.

3.16.5 Composición química y propiedades farmacológicas

Esta planta, que a menudo se denomina fresa falsa (MST), es rica en fitoquímicos, incluyendo compuestos fenólicos como las antocianinas, aceites volátiles, esteroides y triterpenos. Los extractos y fitoquímicos de estos han demostrado en investigaciones anteriores que tienen efectos positivos como los siguientes: antimicrobianos, antitumorales y antioxidantes. La medicina asiática frecuentemente utiliza la *Potentilla indica* para tratar distintos trastornos de salud, entre ellos el agrandamiento de los tejidos, la diabetes, las neoplasias malignas, la lepra y la fiebre congénita (Sharma, N y Lee, H. J. 2024).

4. Antecedentes directos

4.1 Estudios reportados con *Eryngium carlinae*, *Justicia spicigera* y *Potentilla indica*

Estudios realizados por Noriega-Cisneros *et al.*, (2020), los sesquiterpenos (aselineno, b-selineno, elemene, a-cedreno y humuleno) fueron identificados como los principales componentes del extracto etanólico de *Eryngium carlinae*. Estos compuestos son conocidos por sus características antimicrobianas, antiproliferativas, antiinflamatorias y hipolipemiantes. Asimismo, se detectaron dos ácidos grasos saturados: ácido palmítico y ácido esteárico. Este último no eleva los niveles de colesterol LDL en suero, lo que lo diferencia de otros ácidos grasos saturados como el ácido palmítico. Además, se identificó el fitosterol estigmastérol, que ha evidenciado disminuir los niveles de colesterol en el plasma al impedir su síntesis hepática y absorción intestinal. Esto contribuyó al efecto hipolipemiante que se observó en el extracto etanólico de *E. carlinae*. En conjunto, este análisis ofrece más pruebas de la actividad hipolipemiante y los efectos metabólicos del extracto de *Eryngium carlinae*, lo que respalda su capacidad para tratar enfermedades vinculadas a la diabetes y dislipidemia (Noriega-Cisneros *et al.*, 2020). Asimismo, Trejo-Hurtado *et al.* (2023), realizaron una investigación de los efectos del extracto de acetato de etilo de las inflorescencias de *Eryngium carlinae*, donde se administró

una dosis 30 mg/kg y se observaron propiedades antioxidantes y modificaciones en el metabolismo, especialmente en el contexto de la diabetes y la acumulación de lípidos. Los hallazgos mostraron que el extracto tiene principalmente flavonoides, entre ellos el ácido rosmarínico, uno de los compuestos fenólicos más abundantes. Se analizó la actividad antioxidante del extracto por medio de los ensayos DPPH y poder reductor férrico, demostrando un efecto moderado al neutralizar radicales libres y una reducción en el estrés oxidante. Además, el extracto mostró que tiene propiedades hepatoprotectoras debido a que reduce la concentración de las enzimas hepáticas ALT y AST, que están vinculadas con daños en el hígado. El tratamiento con el extracto también ayudó a recuperar la actividad mitocondrial y a regular la expresión de factores inflamatorios como iNOS y NF- κ B, lo que sugiere efectos antiinflamatorios (TrejoHurtado *et al.*, 2023).

Murillo-Villicaña *et al.* (2022), llevaron a cabo investigaciones y demostraron que la administración oral del extracto etanólico de *J. spicigera* (100 mg/kg) durante un mes puede provocar alteraciones en la relación entre el peso corporal y el hepático. El grupo diabético que recibió el extracto mostró un incremento en esta relación, lo cual indica que el extracto podría actuar sobre el hígado en términos de almacenamiento y movilización de los lípidos (Murillo-Villicaña, 2022).

Estudios realizados por Landa-Moreno *et al.* (2023) comprobaron que el extracto de acetato de etilo de *Potentilla indica* con una dosis de 25 mg/kg ha demostrado poseer actividad antioxidante tanto *in vivo* como *in vitro*, atribuida a la presencia de ácidos fenólicos como el ácido ferúlico, ácido vainílico, ácido *t*-cinámico y ácido 4cumárico. Estos compuestos han mostrado la capacidad de reducir el estrés oxidativo y ejercer un efecto protector en el daño renal inducido por hiperglucemia. Se ha observado que el extracto disminuye los niveles séricos de BUN y creatinina, mejora la actividad del complejo mitocondrial de la cadena respiratoria, reduce la peroxidación de lípidos y la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO), y favorece la actividad de enzimas antioxidantes como la catalasa (CAT), la superóxido dismutasa (SOD) y la glutatión peroxidasa (GSH-Px) en modelos de diabetes experimental (Landa-Moreno *et al.*, 2023).

5. Justificación

En los últimos años, ha aumentado el interés en el desarrollo de nuevos tratamientos naturales para la sobrecarga de hierro. En México, es un problema de salud subestimado y poco diagnosticado, pese a su relación con el desarrollo de enfermedades hepáticas y metabólicas. Diversos compuestos, como los ácidos fenólicos y flavonoides, poseen sitios quelantes con alta afinidad por el hierro, lo que los convierte en candidatos prometedores para esta condición. *Eryngium carlinae*, *Justicia spicigera* y *Potentilla indica* se emplean tradicionalmente en México para tratar problemas circulatorios, inflamatorios y metabólicos ya que contienen metabolitos con actividad quelante y antioxidante, esto permite comparar efectos y determinar cuál presenta mejor actividad biológica en la sobrecarga de hierro. Por lo cual, es necesario evaluar su efectividad en un modelo biológico para determinar su impacto fisiológico. Por ello, el presente estudio tiene como objetivo analizar los efectos quelantes de hierro de los metabolitos secundarios del extracto etanólico de *Eryngium carlinae*, *Justicia spicigera* y *Potentilla indica*, tanto *in vitro* como en un modelo de ratas Wistar con sobrecarga de hierro, con el fin de generar evidencia que respalde su posible aplicación terapéutica.

6. Hipótesis

Los metabolitos secundarios presentes en los extractos etanólicos de *Eryngium carlinae*, *Justicia spicigera* y *Potentilla indica* poseen actividad quelante de hierro, lo que contribuye a la reducción de los niveles de hierro en ratas Wistar con sobrecarga de hierro.

7. Objetivo General

Estudiar los efectos quelantes de hierro de los metabolitos secundarios del extracto etanólico de *Eryngium carlinae*, *Justicia spicigera* y *Potentilla indica* *in vitro* y en ratas Wistar con sobrecarga de hierro.

Objetivos específicos

1. Evaluar la capacidad quelante de hierro *in vitro* de los metabolitos secundarios de los extractos etanólicos de *Eryngium carlinae*, *Justicia spicigera* y *Potentilla indica*.
2. Determinar el efecto de los metabolitos secundarios de los extractos etanólicos *Eryngium carlinae*, *Justicia spicigera* y *Potentilla indica* en el metabolismo de hierro en ratas con sobrecarga de hierro.
3. Evaluar el efecto de los metabolitos secundarios de los extractos etanólicos de *Eryngium carlinae*, *Justicia spicigera* y *Potentilla indica* en el estrés oxidante hepático en ratas con sobrecarga de hierro.

8. Materiales y métodos

8.1 Material vegetal

Se recolectó la parte aérea de *Eryngium carlinae* entre agosto-septiembre del 2023, en Morelos, Michoacán, México. Se recolectaron las hojas de *Justicia spicigera* entre agosto del 2023 en Morelia, Michoacán, México. Se recolectaron las hojas y tallos de *Potentilla indica*, en febrero del 2024 en Cherán, Michoacán, México.

8.2 Preparación del extracto

Las plantas se secaron durante un periodo de dos semanas a temperatura ambiente. Posteriormente, fueron trituradas hasta obtener polvo fino; el extracto se obtuvo con maceración en etanol (10 mL de etanol al 96 % por gramo de polvo de planta) a 4 °C durante 5 días. A continuación, el extracto se filtró y el etanol se evaporó al vacío hasta la sequedad a 60 °C. Se suspendió en etanol al 96 % en una concentración final de 50 mg/mL y se almacenó en la oscuridad a 4 °C.

8.3 Ensayo de DPPH

Se evaluó la capacidad de los extractos de neutralizar radicales libres mediante un radical libre estable DPPH (Radical 2,2-Difenil-1-Picrilhidrazilo). Se utilizó una solución de DPPH (0.2 mM) y los extractos a diferentes concentraciones (0.1, 0.06, 0.04, 0.01 mg/mL). Posteriormente, se incubaron en la oscuridad durante 30 minutos a temperatura ambiente. Por último, se midió la absorbancia a 517 nm en el espectrofotómetro Perkin Elmer Lambda 18. La capacidad de los extractos de neutralizar radicales libres se expresó mediante la concentración inhibitoria media (IC₅₀).

8.4 Ensayo ABTS

Se evaluó la capacidad de los extractos para neutralizar el radical catiónico ABTS (2, 2'-Azinobis-3-etil- benzo-tiazolina-6-acido sulfónico) que es un cromóforo verde azulado, generado a partir de una reacción de oxidación del ABTS con K₂O₈S₂ (Persulfato de potasio). El grado de decoloración es proporcional al porcentaje de inhibición del radical ABTS. El ABTS se preparó en una solución de 7 mM con K₂O₈S₂ a 140 mM para obtener una absorbancia de 700 nm aproximadamente. Posteriormente, se utilizaron diferentes concentraciones de extracto (0.1, 0.04, 0.02, 0.01 y 0.001 mg/mL) y se incubaron 500 µL de la solución ABTS durante 7 min. Por último, se midió la absorbancia a 734 nm en el espectrofotómetro Perkin Elmer

Lambda 18. La capacidad de los extractos de neutralizar el radical catiónico ABTS se expresó mediante la IC₅₀.

8.5 Determinación de FRP

Se evaluó la capacidad de los extractos para reducir los iones férricos (Fe^{3+}) a iones ferrosos (Fe^{2+}). Para ello, se diluyeron 100 μ L del extracto en diferentes concentraciones (0.5, 0.25, 0.125, 0.06 mg/mL) en 900 μ L de agua desionizada. Posteriormente, se mezcla el extracto ya disuelto en 2.5 mL de buffer de fosfato (0.2 M, 6.6 pH) y 2.5 mL de Ferrocianuro de potasio [$K_3Fe(CN)_6$] (1 %). La mezcla se incubó en baño María a 50 °C durante 20 minutos; se retiraron los tubos del baño María y se agregaron 2.5 mL de ácido tricloroacético al 10 %; se centrifugó a 3000 rpm durante 10 minutos. Se tomaron 2.5 mL de sobrenadante y se diluyeron en 2.5 mL de diH_2O . Se añadieron 0.5 mL de $FeCl_3$ al 0.1 % recién preparado. Por último, se midió la absorbancia a 700 nm en el espectrofotómetro Perkin Elmer Lambda 18. La capacidad de los extractos de reducir el hierro se expresó mediante la IC₅₀.

8.6 Potencial quelante de hierro *in vitro*

Para determinar el potencial quelante de hierro de los extractos se utilizó el método descrito por Ranjbaran *et al* 2022 con ligeras modificaciones. Consiste en formar un complejo entre ferrozina- Fe^{2+} de color morado. Para ello, se agregaron 50 mL de $FeSO_4$ 2 mM a 1 mL en diferentes concentraciones de los extractos; posteriormente, se añadieron 0.2 mL de solución de ferrozina 5 mM para iniciar la reacción y se utilizó EDTA como control positivo. Se agitó de manera vigorosa y se incubó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Por último, se midió la absorbancia a 562 nm en el espectrofotómetro Perkin Elmer Lambda 18. El porcentaje de inhibición del complejo ferrozina- Fe^{2+} se calculó como $[(A_0 - A_1)/A_0] \times 100$, siendo A_0 la absorbancia del control y A_1 la absorbancia del extracto/estándar.

8.7 Determinación de flavonoides totales

Para determinar la presencia de flavonoides en los extractos se utilizó un método colorimétrico con cloruro de aluminio. Se mezclaron 0.5 mL de los extractos en 1.5

mL de etanol (95 %), 0.1 mL de cloruro de aluminio (10 %), 0.1 mL de acetato de potasio (1 M) y 2.8 mL de agua destilada; se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Por último, se midió la absorbancia a 415 nm en el espectrofotómetro Perkin Elmer Lambda 18.

8.8 Determinación de fenoles totales

Para determinar la presencia de fenoles en los extractos se evaluó mediante el método de Folin-Ciocalteu, reactivo que reacciona con compuestos fenólicos. Para ello, se preparó una concentración de 1 mg/mL de los extractos. Se añadieron 0.1 mL del extracto y 0.5 mL del reactivo Folin-Ciocalteu al 10 %; se incubó durante 8 minutos; se agregaron 0.4 mL de solución de carbonato sódico al 7.5%, se agitó la mezcla e incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. Por último, se midió la absorbancia a 765 nm en el espectrofotómetro Perkin Elmer Lambda 18.

8.9 Determinación de terpenos

Para determinar la presencia de terpenos en los extractos, se evaluó mediante el método de H₂SO₄. Para ello, se añadió 100 µL de muestra y 500 µL de cloroformo. Posteriormente, los tubos de ensayo fueron colocados en hielo; se agregaron 100 µL de H₂SO₄ concentrado. Se agitó durante algunos segundos, se incubó en oscuridad sin quitar los tubos del hielo durante 2 horas. Se recuperó la fase rojiza y se colocaron nuevamente los tubos en hielo. Por último, se midió la absorbancia a 537 nm en el espectrofotómetro Perkin Elmer Lambda 18.

8.10 Modelo animal

En el presente estudio se utilizaron como especie animal ratas macho Wistar de 120-200 g y se adquirieron del bioterio de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Los animales se mantienen en un ambiente controlado: temperatura ambiente (25 °C) y un ciclo de luz y oscuridad de 12 h/12 h. Se alimentaron con una dieta estándar de pellets Nutricubos®, con una composición aproximada de humedad 12 %, grasa 3 %, ceniza %, calcio 1 %, proteína 23 %, fibra 6 %, extracto libre de nitrógeno (ELN) 49 % y fosfato 0.6 % para roedores y agua *ad libitum*. La estrategia

experimental se llevó a cabo en el bioterio del Instituto de Investigación Químico Biológicas perteneciente a la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Los animales se manipularon de acuerdo con la NORMA Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, que tiene especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio, así como la NORMA Oficial Mexicana NOM-033-SAG/ZOO-2014, esta norma garantiza que los procedimientos experimentales se realicen en circunstancias que reduzcan el sufrimiento, el estrés y el dolor, fomentando así la integridad y el bienestar de los animales empleados con propósitos científicos.

Después del periodo de adaptación, inicialmente de forma aleatoria se establecieron 6 ratas para 6 grupos; todos los grupos, excepto el grupo control (CN), recibieron 5 inyecciones de hierro dextran i.p. de una dosis de 125 mg/kg de peso corporal, administradas a lo largo de 25 días para inducir un modelo de sobrecarga de hierro crónica.

8.11 Protocolo experimental

Después de la inducción, se administraron por vía oral, mediante una cánula, la deferiprona y los diferentes extractos durante un periodo de 30 días. La deferiprona se utilizó como control, ya que se conoce como quelante de hierro. Los grupos quedaron de la siguiente manera; Grupo I: Control (CN); Grupo II: ratas solo con sobrecarga de hierro (SH); Grupo III: ratas que recibieron deferiprona (DF 10 mg/kg/día); Grupo IV: ratas que recibieron *J. spicigera* (*Js* 50 mg/kg/día); Grupo V: ratas que recibieron *E. carlinae* (*Ec* 50 mg/kg/día); Grupo VI: ratas que recibieron *Potentilla indica* (*Pi* 50 mg/kg/día). Después de los 30 días de los tratamientos, los animales se mantuvieron 12 h en ayuno y posteriormente, se llevó a cabo eutanasia mediante decapitación, el procedimiento se realizó bajo la supervisión de personal competente, siguiendo las recomendaciones vigentes para la eutanasia de animales del laboratorio se recolecta de inmediato la sangre en tubos sin anticoagulante para

posteriores análisis. Se realizó una disección rápida y se extrajeron los órganos (hígado, riñón, corazón y cerebro); se almacenaron a -80 °C. Los cadáveres fueron tratados como residuos biológicoinfecciosos (RBI) y se almacenaron por corto plazo en congelación.

8.12 Evaluación de los extractos en biomarcadores de sobrecarga de hierro

Se determinó el efecto de los extractos en el metabolismo del hierro en ratas Wistar con sobrecarga de hierro, se determinó hierro sérico, capacidad de unión de hierro insaturado, capacidad total de fijación del hierro, saturación de transferrina, ferritina y transferrina.

8.13 Hierro en hígado

Para ello, se suspendió 1 mg de homogenato purificado en 100 μ L de agua ultrapura (18,0 M Ω cm), se añadieron 150 μ L de HCl 1 M y ácido tricloroacético 10 %. Se digirió a 95 °C durante 60 minutos, se dejó a temperatura ambiente para enfriar y se centrifugó a 9,200 rpm durante 10 minutos. Posteriormente, se añadieron 100 L del producto digerido a 400 μ L de la solución de ferrozina (0.508 mM de ferrozina, 1.5 M de acetato sódico y 1 M de ácido ascórbico en agua ultrapura) y se incubó durante 30 minutos con agitación constante. Se registró la densidad óptica a 562 nm y se utilizó un patrón analítico de FeCl₃ para calcular la concentración total de hierro en mitocondria.

8.14 Aislamiento de mitocondrias

Las mitocondrias hepáticas se aislaron de ratas Wistar macho siguiendo la metodología de Saavedra-Molina y Devlin (1997). Se cortó el hígado en pedazos pequeños y se colocaron en una solución (sacarosa a 70 mM, manitol 220 mM, MOPS 2 m, EGTA a 1 mM, con un pH de 7.4) a 4 °C. Luego se homogeneizó la suspensión y se centrifugó diferencialmente durante diez minutos a 4 °C y 2000 rpm

en un dispositivo J2-MC (Beckman). Posteriormente, el sobrenadante fue sometido a centrifugación durante diez minutos más a 7500 rpm. El gránulo final se resuspendió en una solución (MOPS a 2 mM, sacarosa a 70 mM, manitol a 220 mM, pH 7.4) y fue centrifugado por diez minutos a 9000 rpm. El método Biuret modificado fue el utilizado para determinar la concentración de proteínas.

8.15 Determinación de parametros antioxidantes

8.15.1 Determinación de Especies reactivas de oxígeno

La presencia de especies reactivas de oxígeno (ERO) se determinó utilizando como indicador 2',7'- Diclorofluoresceína (H₂DFCDA). Se suspendieron 5 µL de muestra en medio de respiración (HEPES 10 mM, KCl 100 mM, KH₂PO₄ 3 mM, MgCl₂ 3 mM, pH 7.4), se añadieron 5 µL de H₂DFCDA y se incubó durante 1 h en frío y con agitación constante. Posteriormente, se atemperó y se midió a una longitud de onda de excitación/emisión de 485/ 520 nm en un Shimadzu RF-301PC. Los resultados se expresan en unidades arbitrarias (UA) por mg de proteína.

8.15.2 Determinación de Peroxidación lipídica

Para determinar los aldehídos citotóxicos el malondialdehído (MDA) y el 4-hidroxi2-nonenal (HNE). Para MDA, se utilizaron 20 µL de homogenado de hígada y se suspendió en PBS (NaCl 137 mM, KCl 2.7 mM, Na₂HPO₄ 10 mM, KH₂PO₄ 1.8 mM, pH 7.4), se agrega 5 µL de BHT 5 mM, 650 µL de 1-Metil-2-fenilindol 10 mM y añadieron cuidadosamente 150 µL de HCl 37%, y se agitó de manera vigorosa. Se incubó a 45 °C durante 1 h y se pasó a un baño de hielo. Posteriormente, se centrifugó a 15 000 × g durante 10 minutos; se tomaron 600 µL del sobrenadante. Para HNE, en lugar de HCl, se agregó 150 µL AMSF 37 %. Por último, se midió la absorbancia a 586 nm en el espectrofotómetro Perkin Elmer Lambda 18 UV/Vis.

8.15.3 Determinación del estado redox del glutatión

Se evaluó el estado del glutatión mitocondrial mediante un método enzimático. Se utilizaron 50 μL de muestra; se resuspendió en 0.6 % de ácido sulfosalicílico y 0.1% de Triton X-100, preparado en un buffer de fosfatos 0.1 M con EDTA 5 mM, pH 7.5; se mezcló de manera vigorosa. Posteriormente, se sonicó por tres ciclos de 5 segundos en hielo; después, se llevaron a cabo dos ciclos de congelación/descongelación de 20 minutos; se centrifugó a 9.100 rpm durante 10 minutos. Se trasfiere el sobrenadante a 700 μL de buffer de fosfatos 0.1 M. Se añaden 100 μL del sobrenadante, 120 μL de la mezcla de ácido 5,5-ditiobis-2nitrobenzoico (DTNB) y de glutatión. Se incuba durante 30 segundos y se adicionan 60 μL de NADPH para iniciar la reacción. Se obtiene el glutatión total. Por último, se registró durante 5 minutos a 412 nm en el espectrofotómetro Perkin Elmer Lambda 18. Para obtener el glutatión oxidado (GSSG) se adicionaron 2 μL de 4-vinilpiridina (1:1) en buffer de fosfatos y se incubó 1 h en obscuridad a temperatura ambiente. El glutatión reducido se obtiene restando GSSG del glutatión total.

8.15.4 Determinación de la actividad de superóxido dismutasa

Se determinó la actividad del superóxido dismutasa (SOD) utilizando el kit comercial (Sigma-Aldrich, USA) y se utilizaron mitocondrias de hígado. La actividad de la enzima se mide mediante un método colorimétrico en el cual se usa la sal de tetrazolio Dojindo WS de 2-(4-iodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-disulfofenil)-2H-4-disulfofenil-2H-tetrazolio que forma una tinta cuando es reducida por el anión superóxido. La SOD inhibe la reacción y dismuta el anión superóxido. Se tomaron lecturas a 450 nm con el lector de microplaca Multiskan Go (Thermo Scientific).

8.15.5 Determinación de la actividad de catalasa

Para determinar la actividad de catalasa, se utilizaron 0.2 mg de homogenizado de hígado que se suspendieron en 2500 μL de buffer PPB 0.1 mM con EDTA 5 mM (pH 7.6). Posteriormente, se inició el trazo y se monitoreó durante 1 minuto; se adicionaron 64 μL de H_2O_2 en frío; se continuó la lectura durante 1 minuto; se

añadieron 10 μ L de azida de sodio (NaN_3) 1 mM y se continuó monitoreando durante 1 minuto. Se utilizó un electrodo de oxígeno tipo Clark conectado a un monitor de oxígeno biológico 5300A (YSI, Ohio, EE.UU.). La actividad de la catalasa se evaluó usando un estándar de catalasa bovina.

9. Resultados

9.1 Evaluación de la actividad antioxidante de los extractos

En el presente estudio se evaluaros tres extractos. *Justicia spicigera* (Js) presentó una mayor capacidad antioxidante, ya que se obtuvieron valores más bajos de IC_{50} tanto para ABTS 0.02 mg/mL, que se presenta en la Figura 20, como para DPPH con 0.09 mg/mL, que se observa en la Figura 17. Sin embargo, se obtuvo una menor capacidad de poder reductor férrico con 0.39 mg/mL, como se muestra en la Figura 23. Por otro lado, *Eryngium carlinae* (Ec) en la Figura 18 muestra una menor actividad antioxidante en el ensayo de DPPH con 0.30 mg/mL; sin embargo, mejora la actividad en ABTS con 0.04 mg/mL que se presenta en la Figura 21, así también en poder reductor férrico con 0.28 mg/mL, como se observa en la Figura 24. Por parte del extracto de *Potentilla indica* (Pi) en DPPH se observó una actividad intermedia con 0.2 mg/mL, como se muestra en la Figura 19, se observó una menor actividad antioxidante en ABTS con 0.07 mg/mL, como se presentó en la Figura 22, así también en poder reductor férrico con 0.28 mg/mL, como se observa en la Figura 24.

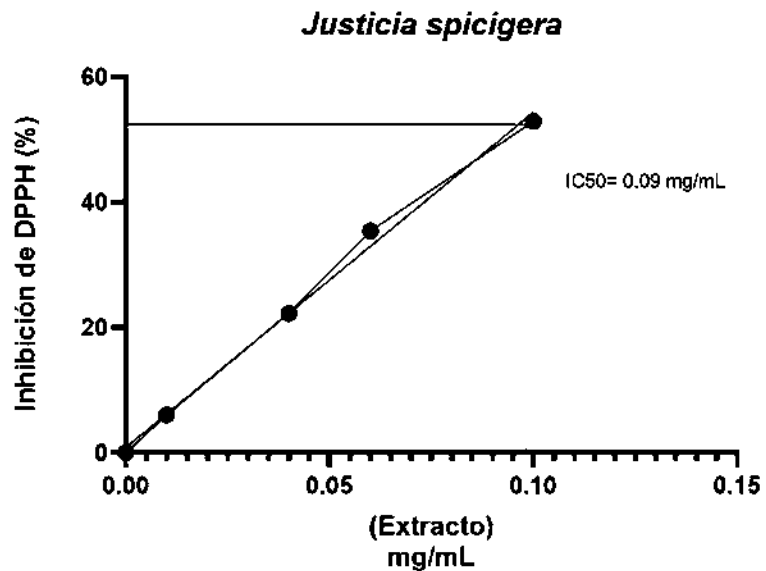


Figura 17. Actividad antioxidante in vitro deL extracto etanólico de *Justicia spicigera* fue determinada a través de la prueba de inhibición del radical DPPH. Los resultados indican un efecto dependiente de la concentración, y el IC_{50} es de 0.09 mg/mL. Los experimentos se realizaron por triplicado y los datos se analizaron por regresión lineal con 95%.

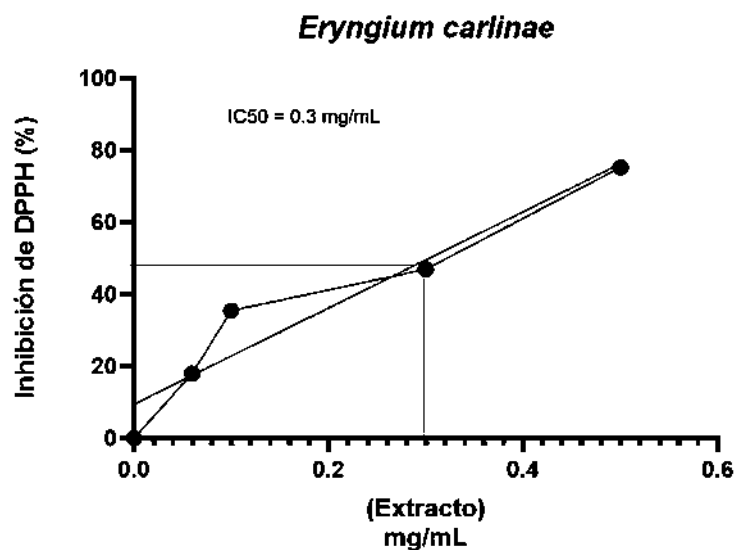


Figura 18. Actividad antioxidante in vitro deL extracto etanólico de *Eryngium carlinae* fue determinada a través de la prueba de inhibición del radical DPPH. Los resultados indican un efecto dependiente de la concentración, y el IC_{50} es de 0.3 mg/mL. Los experimentos se realizaron por triplicado y los datos se analizaron por regresión lineal con 95%.

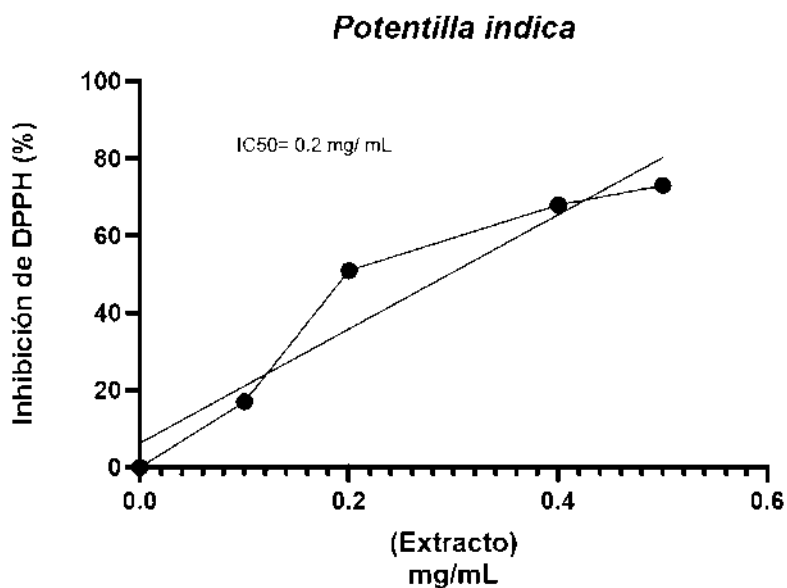


Figura 19. Actividad antioxidante in vitro del extracto etanólico de *Potentilla indica* fue determinada a través de la prueba de inhibición del radical DPPH. Los resultados indican un efecto dependiente de la concentración, y el IC_{50} es de 0.2 mg/mL. Los experimentos se realizaron por triplicado y los datos se analizaron por regresión lineal con 95%.

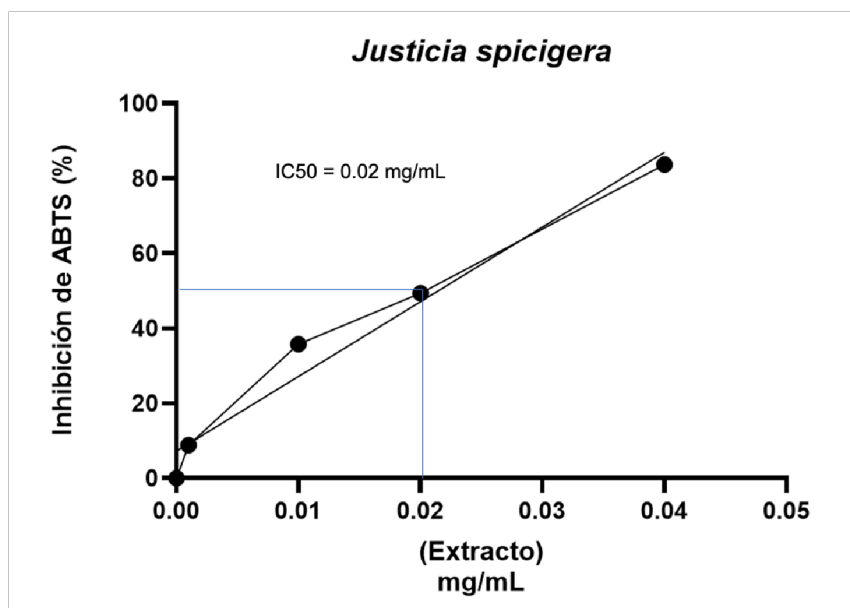


Figura 20. Actividad antioxidante in vitro del extracto etanólico de *Justicia spicigera* fue determinada a través de la prueba de inhibición del radical ABTS. Actividad antioxidante in vitro del extracto etanólico de *Justicia spicigera* fue determinada a través de la prueba de inhibición del radical ABTS. Los resultados indican un efecto dependiente de la concentración, y el IC_{50} es de 0.02 mg/mL. Los experimentos se realizaron por triplicado y los datos se analizaron por regresión lineal con 95%.

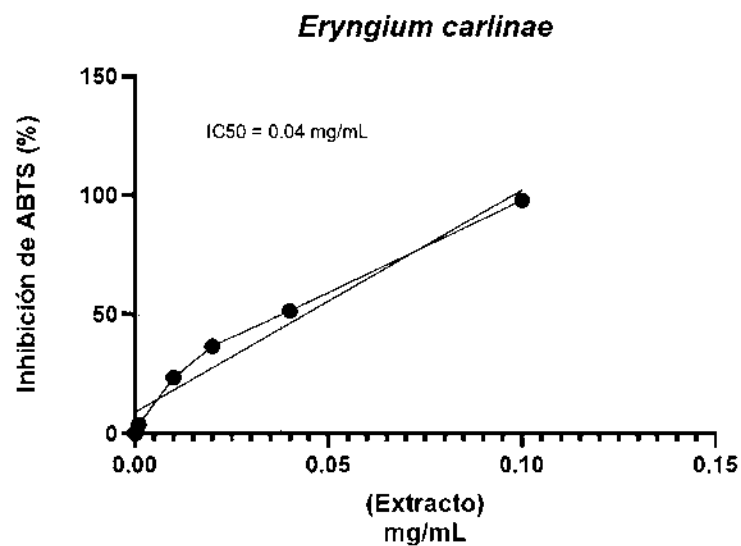


Figura 21. Actividad antioxidante in vitro del extracto etanólico de *Eryngium carlinae* fue determinada a través de la prueba de inhibición del radical ABTS. Los resultados indican un efecto dependiente de la concentración, y el IC₅₀ es de 0.04 mg/mL. Los experimentos se realizaron por triplicado y los datos se analizaron por regresión lineal con 95%.

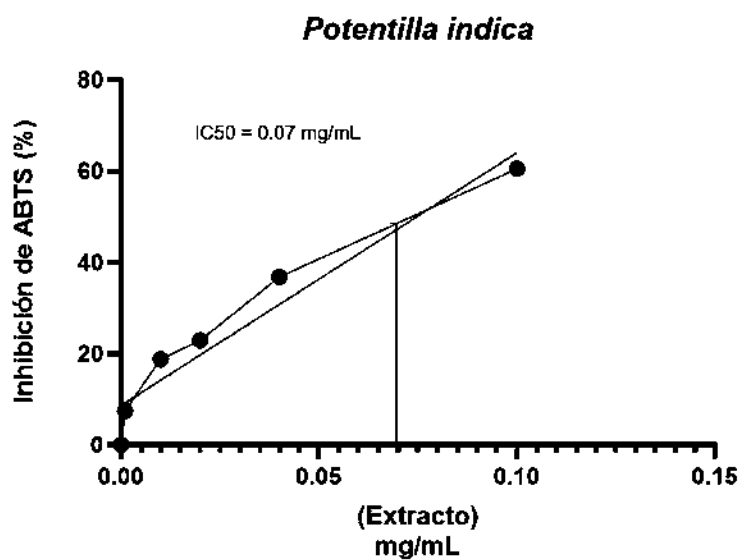


Figura 22. Actividad antioxidante in vitro del extracto etanólico de *Potentilla indica* fue determinada a través de la prueba de inhibición del radical ABTS. Los resultados indican un efecto dependiente de la concentración, y el IC₅₀ es de 0.07 mg/mL. Los experimentos se realizaron por triplicado y los datos se analizaron por regresión lineal con 95%.

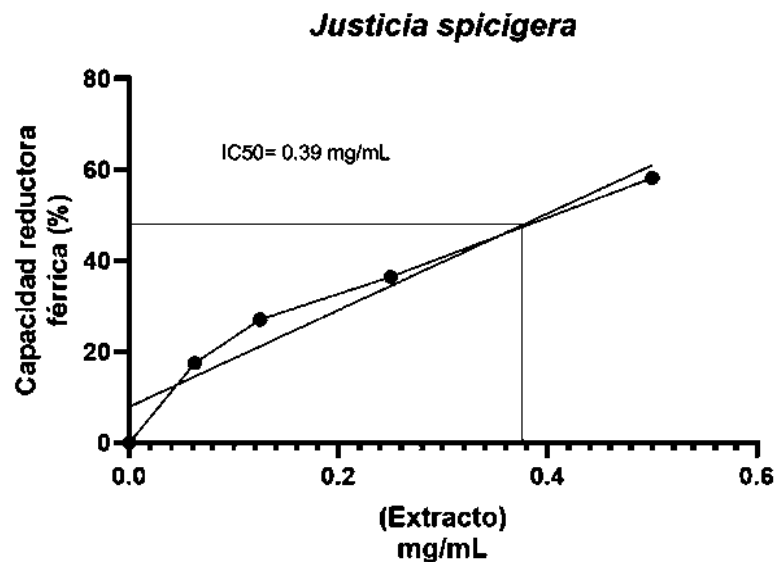


Figura 23. Actividad antioxidante in vitro del extracto etanólico de *Justicia spicigera* se determinó mediante su capacidad de reducir el hierro férrico en ferroso. Los resultados indican un efecto dependiente de la concentración, y el IC_{50} es de 0.04 mg/mL. Los experimentos se realizaron por triplicado y los datos se analizaron por regresión lineal con 95%.

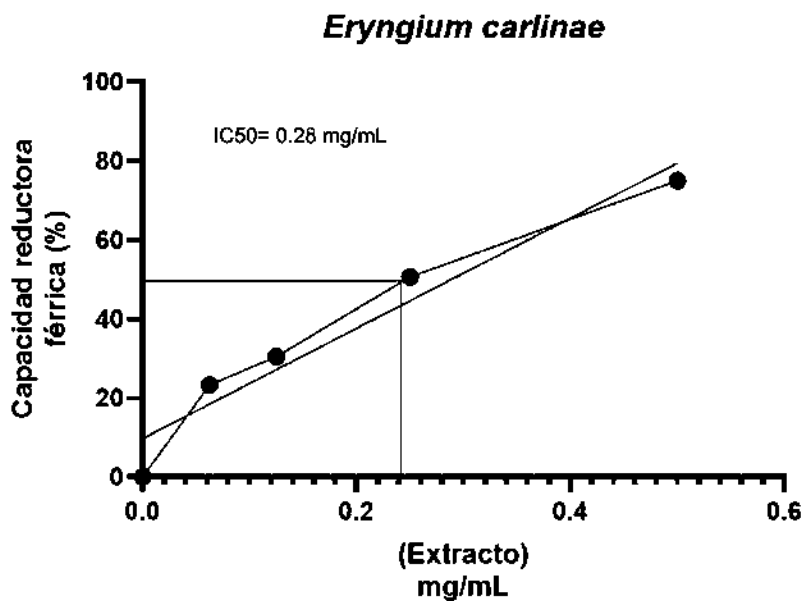


Figura 24. Actividad antioxidante in vitro del extracto etanólico de *Eryngium carlinae* se determinó mediante su capacidad de reducir el hierro férrico en ferroso. Los resultados indican un efecto dependiente de la concentración, y el IC_{50} es de 0.28 mg/mL. Los experimentos se realizaron por triplicado y los datos se analizaron por regresión lineal con 95%.

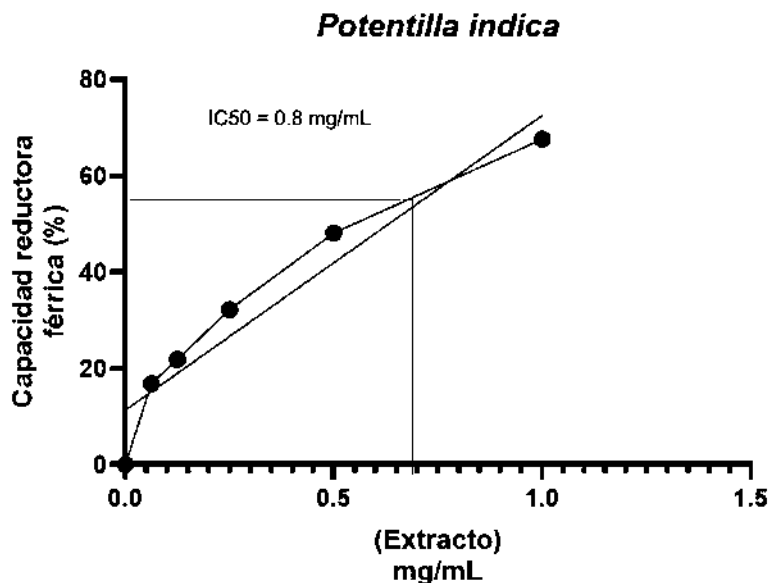


Figura 25. Actividad antioxidante in vitro del extracto etanólico de *Potentilla indica* se determinó mediante su capacidad de reducir el hierro férrico en ferroso. Los resultados indican un efecto dependiente de la concentración, y el IC_{50} es de 0.8 mg/mL. Los experimentos se realizaron por triplicado y los datos se analizaron por regresión lineal con 95%.

9.2 Determinación de metabolitos secundarios presentes en los extractos etanólicos

Se cuantifico la presencia de compuestos fenólicos, flavonoides y terpenos para los tres extractos, en la Tabla 4 se muestra la diferencia del contenido de los compuestos. Se observaron diferencias variadas significativas entre los extractos. *Eryngium carlinae* (*Ec*) mostró valores intermedios de compuesto fenólicos con $5894.04 \pm 59.27 \mu g$ EAG/mL, se observó menor cantidad de flavonoides con $1773.37 \pm 35.79 \mu g$ EQ/mL, pero con un alto contenido de terpenos con $634.23 \pm 78.47 \mu L$ EL/g y menos variabilidad. Mientras tanto, *Justicia spicigera* (*Js*) presentó el mayor contenido de compuestos fenólicos, con $6032.85 \pm 190 \mu g$ EAG/mL, así como de flavonoides con $2414.8 \pm 51.17 \mu g$ EQ/mL, mientras que el contenido de terpenos fue de $867.87 \pm 537.19 \mu L$ EL/g, aunque con una alta variabilidad. En contraste, *Potentilla indica* (*Pi*) tuvo un contenido menor de compuestos fenólicos con $3214.28 \pm 43 \mu g$ EAG/mL, pero presentó contenido intermedio de flavonoides con $2328.90 \pm 51.17 \mu g$ EQ/mL y un contenido alto de terpenos con $722.68 \pm 119.42 \mu L$ EL/g.

Tabla 4. Contenido total de compuestos fenólicos, flavonoides en los extractos etanólicos de *Eryngium carlinae*, *Justicia spicigera* y *Potentilla indica*

Extractos	Compuestos fenólicos (μg de Eq. de ácido gálico/ mL de extracto)	Flavonoides (μg de Eq. de quercetina/ mL de extracto)	Terpenos (μg de Eq. de linalool/ mL de extracto)
<i>Eryngium carlinae</i>	5894.04 $\pm$ 59.27	1773.37 $\pm$ 35.79	634.23 $\pm$ 78.47
<i>Justicia spicigera</i>	6032.85 $\pm$ 190	2414.80 $\pm$ 51.17	867.87 $\pm$ 537.19
<i>Potentilla indica</i>	3214.28 $\pm$ 43	2328.90 $\pm$ 31.28	722.68 $\pm$ 119.42

Resultados expresados como la media $\pm$ DS de tres experimentos independientes

9.3 Actividad quelante *in vitro*

La actividad quelante de hierro (%) de los extractos de *Eryngium carlinae*, *Justicia spicigera* y *Potentilla indica* en comparación con EDTA (control positivo) en un espectro de concentraciones de 0.06, 0.1, 0.2 y 0.5 mg/mL, como se muestra en la Figura 26. El EDTA llegó a una quelación de 99% desde concentraciones bajas, lo que confirma su gran potencia como estándar. *Eryngium carlinae* fue el extracto que mostró la mayor capacidad quelante, llegando a cerca del 90% a una concentración de 0.5 mg/mL. *Potentilla indica* manifestó una actividad media, con cifras que se estabilizaron en torno al 60%. La menor capacidad quelante de los extractos analizados fue la de *Justicia spicigera*, que llegó a poco más del 50% en la concentración máxima.

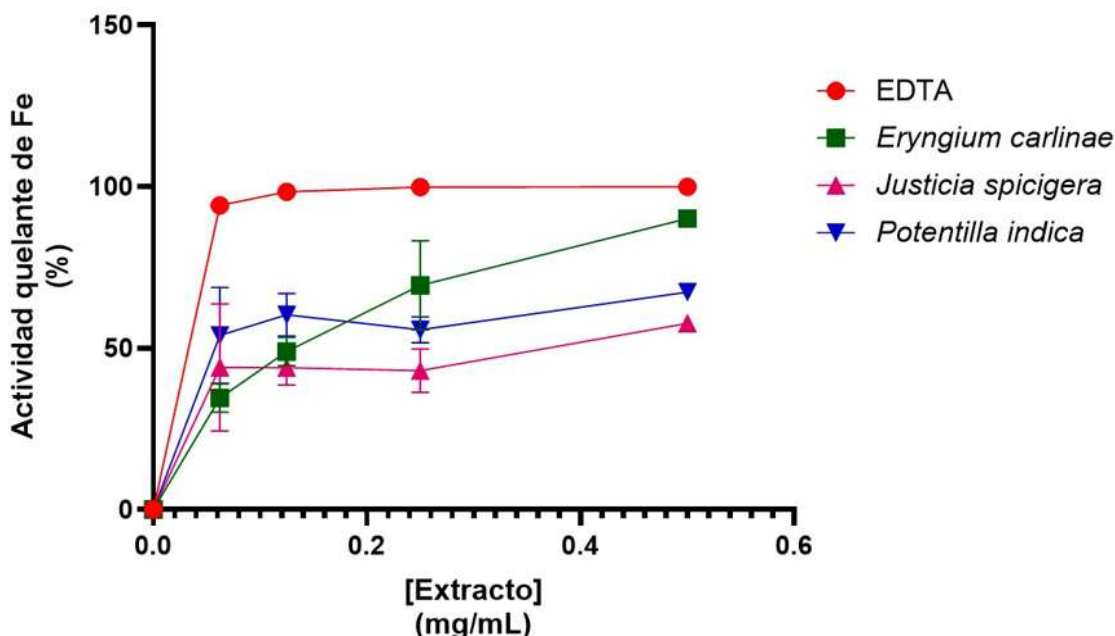


Figura 26. Actividad quelante del hierro (%) de los extractos etanólicos de *Justicia spicigera*, *Eryngium carlinae* y *Potentilla indica*, con EDTA como control positivo para establecer una comparación. Los datos se representan como media $\pm$ DS. *Eryngium carlinae* demostró la mayor capacidad quelante, lo que indica que su efecto antioxidante depende de la concentración.

9.4 Peso del hígado

Es un parámetro sumamente importante, ya que se pueden observar cambios fisiológicos y patológicos debido a la acumulación de hierro en el hígado, en la Figura 27 se presenta la comparación de los extractos con deferiprona, el control y un grupo con sobrecarga de hierro, evaluados bajo las mismas condiciones experimentales. Se observó que el grupo con sobrecarga de hierro (SH) tuvo un aumento significativo en comparación con el grupo control (CN). También se observó diferencias estadísticamente significativas por parte del grupo administrado con *J. spicigera* (Js) en comparación con el grupo con SH, sin embargo, no lleva a igualar al grupo CN. Por otro lado, los grupos tratados con deferiprona (DF) y con los extractos de *E. carlinae* (Ec) y *P. indica* (Pi) presentan una disminución parcial, sin embargo, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, en comparación con el grupo SH y sin alcanzar los niveles del grupo CN. Esto indica un posible efecto atenuante de los extractos frente a la sobrecarga de hierro.

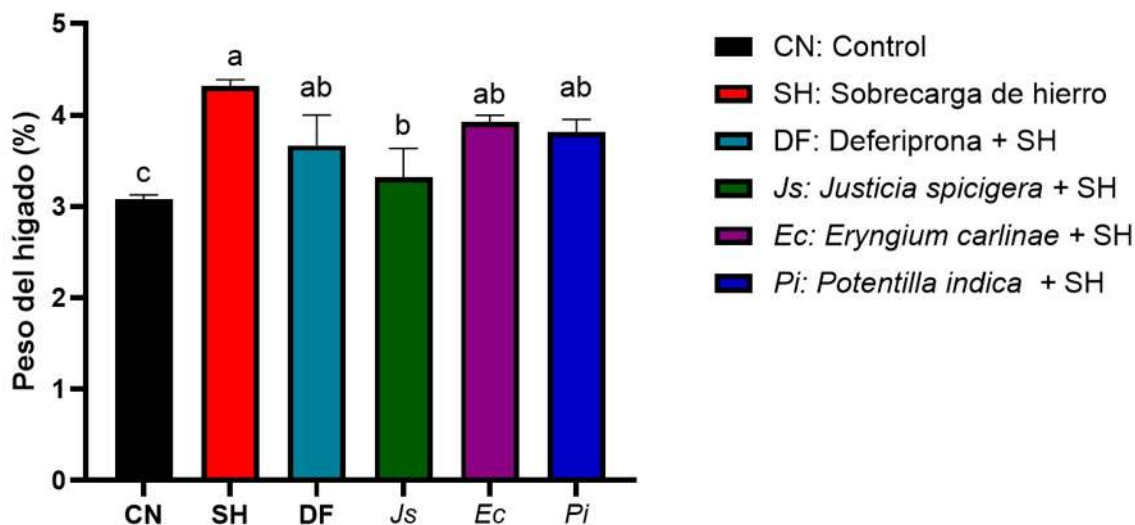


Figura 27. Efecto de los extractos etanólicos de *J. spicigera*, *E. carlinae* y *P. indica* en el peso del hígado de ratas con sobrecarga de hierro. Los datos se analizaron mediante prueba de ANOVA y se utilizó la prueba de comparación múltiple de Tukey. Las letras diferentes indican diferencias significativas ($P \leq 0.05$). Los resultados se expresan como media $\pm$ desviación estándar, grupo control ($n=6$), sobrecarga de hierro ($n=5$), deferiprona ($n=3$), *J. spicigera* ($n=3$), *E. carlinae* ($n=5$) y *P. indica* ($n=5$).

9.5 Perfil de hierro sérico en ratas con sobrecarga de hierro

Se determinó el efecto de los extractos en el metabolismo del hierro para observar las posibles alteraciones en proteínas esenciales para el transporte y almacenamiento del hierro, así también para confirmar el modelo experimental de sobrecarga de hierro.

9.5.1 Saturación de transferrina

La saturación de transferrina es un indicador indirecto de la cantidad de hierro disponible en la circulación, ya que refleja el porcentaje de transferrina que está unida al hierro. En la Figura 28 se presenta la comparación del control, los extractos, deferiprona y la sobrecarga de hierro en la saturación de transferrina. En condiciones de sobrecarga, se espera que este porcentaje aumente tal como se puede observar en el grupo con sobrecarga de hierro (SH), ya que tuvo un aumento estadísticamente significativo en comparación con el grupo normal (CN). Sin embargo, se observa que posterior a los tratamientos con deferiprona y los

extractos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en comparación con el grupo de Sobrecarga de hierro.

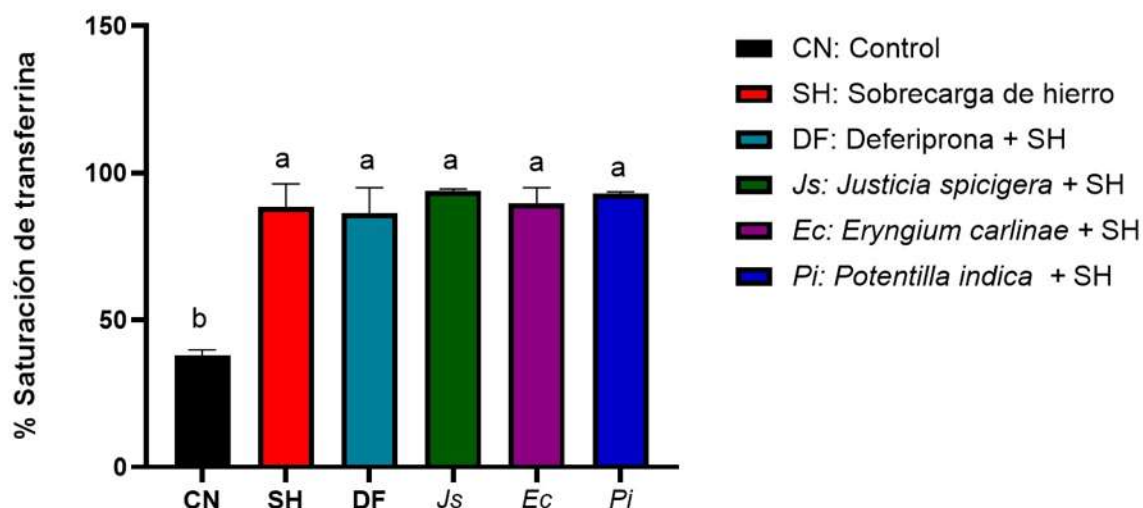


Figura 28. Efecto de los extractos etanólicos de *J. spicigera*, *E. carlinae* y *P. indica* en la saturación de transferrina en ratas sobrecargadas de hierro. Los datos se analizaron mediante prueba de ANOVA y se utilizó la prueba de comparación múltiple de Tukey. Las letras diferentes indican diferencias significativas ($P \leq 0.05$). Los resultados se expresan como media $\pm$ desviación estándar, grupo control ($n=6$), sobrecarga de hierro ($n=5$), deferiprona ($n=3$), *J. spicigera* (3), *E. carlinae* (5) y *P. indica* (5).

9.5.2 Cuantificación de ferritina

La ferritina es un parámetro importante, ya que es una proteína que almacena hierro y su concentración en el suero indica sobrecarga de hierro cuando se encuentra elevada. En la Figura 29 se presenta la comparación del grupo control, los extractos, deferiprona y el grupo sobrecarga de hierro en la cuantificación de ferritina. Se observó que el grupo con sobrecarga de hierro (SH) tuvo un aumento estadísticamente significativo en comparación con el grupo control (CN). No obstante, los grupos que fueron tratados con deferiprona (DF) y los extractos de *J. spicigera*, *E. carlinae* y *P. indica* no presentaron diferencias estadísticamente significativas con comparación con el grupo de SH.

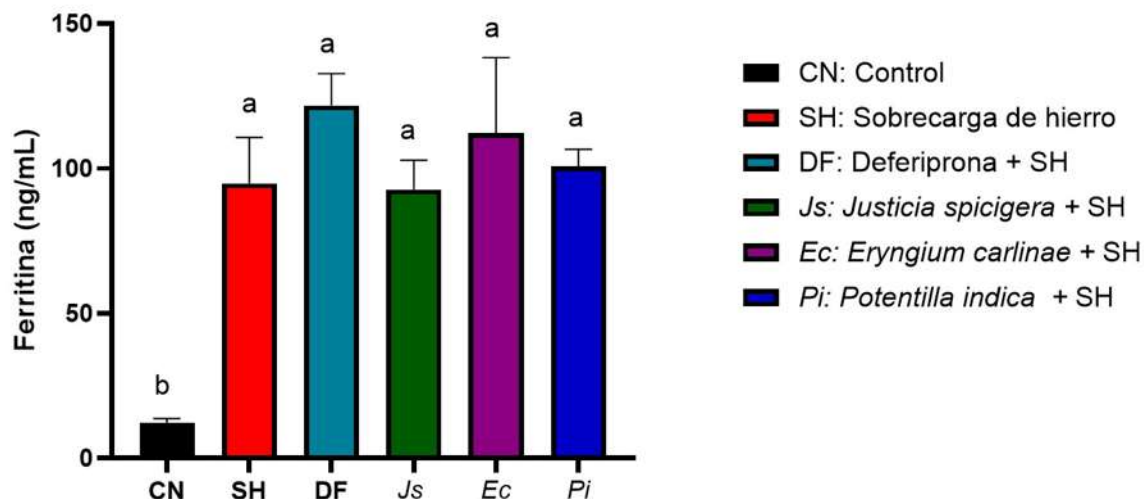


Figura 29. Efecto de los extractos etanólicos de *J. spicigera*, *E. carlinae* y *P. indica* sobre la Ferritina en ratas sobrecargadas de hierro. Los datos se analizaron mediante prueba de ANOVA y se utilizó la prueba de comparación múltiple de Tukey. Las letras diferentes indican diferencias significativas ($P \leq 0.05$). Los resultados se expresan como media $\pm$ desviación estándar; grupo control ($n=6$), sobrecarga de hierro ($n=5$), deferiprona ($n=3$), *J. spicigera* ($n=3$), *E. carlinae* ($n=5$) y *P. indica* ($n=5$).

9.5.3 Cuantificación de hierro sérico

Es la cantidad de hierro que circula en el suero, unido principalmente a la proteína transferrina. Refleja los niveles inmediatos de hierro disponible en sangre. En la Figura 30 se presenta la comparación del grupo control, los extractos, deferiprona y el grupo con sobrecarga de hierro en la cuantificación de hierro sérico. Los niveles de hierro sérico aumentaron significativamente en el grupo con sobrecarga de hierro (SH) en comparación con el grupo control (CN). Sin embargo, el grupo administrado con deferiprona (DF), así mismo con los extractos, no mostraron diferencias estadísticamente significativas en comparación con el grupo SH.

La administración de los extractos mostró una ligera disminución en los niveles séricos de hierro, aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas, respecto al grupo con sobrecarga.

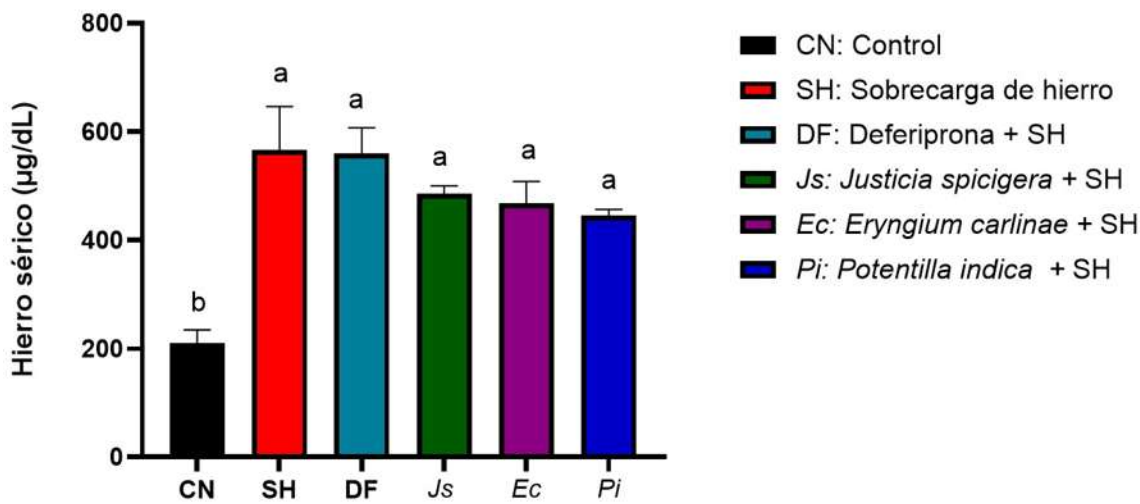


Figura 30. Efecto de *J. spicigera*, *E. carlinae* y *P. indica* en el hierro sérico en ratas sobrecargadas de hierro. Los datos se analizaron mediante prueba de ANOVA y se utilizó la prueba de comparación múltiple de Tukey. Las letras diferentes indican diferencias significativas ($P \leq 0.05$). Los resultados se expresan como media $\pm$ desviación estándar; grupo control ($n=6$), sobrecarga de hierro ($n=5$), deferiprona ($n=3$), *J. spicigera* ($n=3$), *E. carlinae* ($n=5$) y *P. indica* ($n=5$).

9.5.4 Cuantificación de la capacidad de unión al hierro insaturado (UIBC)

La capacidad de unión de hierro insaturado (UIBC) en el suero, es la capacidad total de unión del hierro a la transferrina, y en la sobrecarga de hierro se encuentra baja ya que la transferrina está saturada (Soman y Adiga, 2018). En la Figura 31 se presenta la comparación del grupo control, los extractos etanólicos, deferiprona, y el grupo con sobrecarga de hierro. Se observó que los niveles del grupo con sobrecarga de hierro (SH) tuvo un aumento estadísticamente significativo en comparación con el grupo control (CN). No obstante, los valores del grupo administrado con deferiprona, y así también extractos permanecieron sin cambios estadísticamente significativos en comparación con el grupo con sobrecarga de hierro (SH).

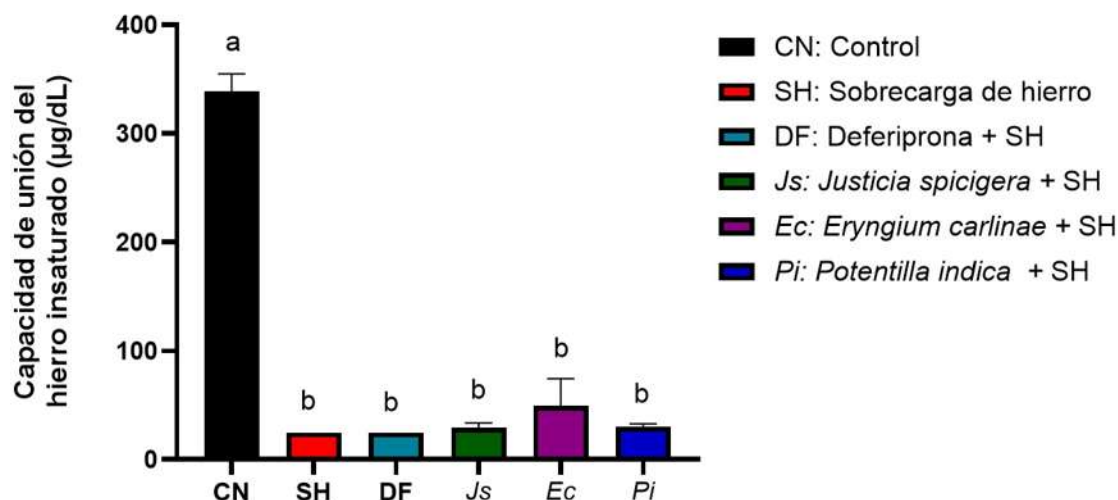


Figura 31. Efecto de los extractos etanólicos de *J.spicigera*, *E. carlinae* y *P.indica* sobre la Capacidad de unión del hierro insaturado en ratas sobrecargadas de hierro. Los datos se analizaron mediante prueba de ANOVA y se utilizó la prueba de comparación múltiple de Tukey. Las letras diferentes indican diferencias significativas ($P \leq 0.05$). Los resultados se expresan como media $\pm$ desviación estándar; grupo control ($n= 6$), sobrecarga de hierro ($n=5$), deferiprona ($n= 3$), *J. spicigera* ($n= 3$), *E. carlinae* ($n= 5$) y *P. indica* ($n= 5$).

9.5.5 Cuantificación de transferrina

La transferrina es la proteína encargada de transportar al hierro en circulación y llevarlo a las células que lo requieren, por cada molécula de transferrina se unen dos átomos de hierro lo que facilita su distribución sin generar toxicidad. En la Figura 32 se presenta la comparación del grupo control, los extractos etanólicos, deferiprona y el grupo con sobrecarga de hierro para la cuantificación de la proteína transferrina. Se observó una disminución estadísticamente significativa del grupo con sobrecarga de hierro (SH) en comparación con el grupo control (CN). Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas por parte de los grupos administrados con Deferiprona (DF), así como de los extractos de *J. spicigera* y *E. carlinae*, en comparación con el grupo con SH. Por otro lado, el grupo con *P. indica* disminuyó significativamente, en comparación con el grupo SH y del grupo CN.

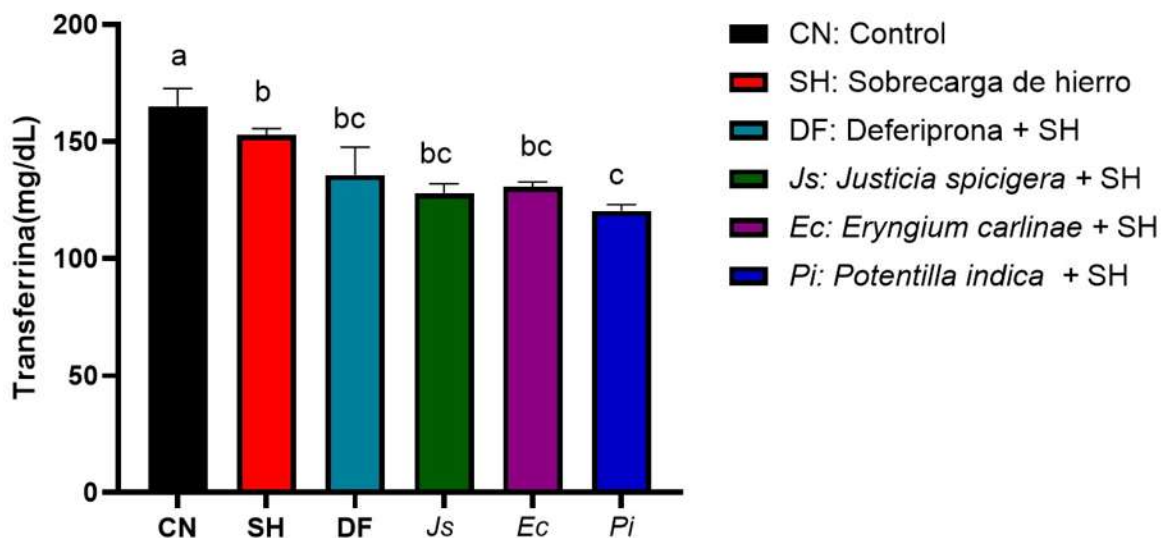


Figura 32. Efecto de los extractos etanólicos de *J. spicigera*, *E. carlinae* y *P. indica* sobre la transferrina en ratas sobrecargadas de hierro. Los datos se analizaron mediante prueba de ANOVA y se utilizó la prueba de comparación múltiple de Tukey. Las letras diferentes indican diferencias significativas ($P \leq 0.05$). Los resultados se expresan como media $\pm$ desviación estándar; grupo control ($n=6$), sobrecarga de hierro ($n=5$), deferiprona ($n=3$), *J. spicigera* ($n=3$), *E. carlinae* ($n=5$) y *P. indica* ($n=5$).

8.5.6 Cuantificación de la capacidad total de fijación de hierro (TIBC)

Es la capacidad a la que la transferrina se une al hierro y puede transportar en la sangre. En la Figura 33 se presenta la comparación de los grupos para la cuantificación de la capacidad total de fijación de hierro. Se observó que en el grupo con sobrecarga de hierro (SH) y el grupo control (CN) no tiene diferencias estadísticamente significativas, sin embargo, se aprecia una tendencia a aumentar por parte del grupo con sobrecarga de hierro. Así también, el grupo administrado con Deferiprona (DF), y los extracto de *J. spicigera* (Js) y *E. carlinae* no tuvieron diferencias estadísticamente significativas en comparación con el grupo con sobrecarga de hierro (SH), pero se observan valores muy similares al grupo control (CN). Por otra parte, el grupo administrado con *P. indica* (Pi) sí se observaron diferencias estadísticamente significativas con el grupo con sobrecarga de hierro (SH), y no presenta diferencias en comparación con el grupo control (CN).

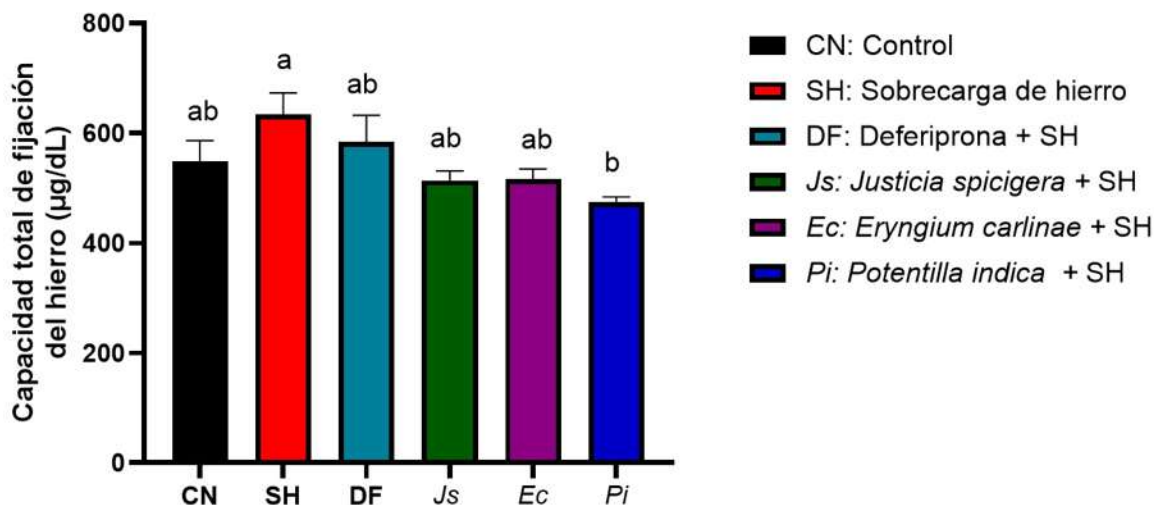


Figura 33. Efecto de los extractos etanólicos de *J.spicigera*, *E. carlinae* y *P.indica* sobre la capacidad total de fijación del hierro en ratas sobrecargadas de hierro. Los datos se analizaron mediante prueba de ANOVA y se utilizó la prueba de comparación múltiple de Tukey. Las letras diferentes indican diferencias significativas ($P \leq 0.05$). Los resultados se expresan como media $\pm$ desviación estándar; grupo contro ($n=6$), sobrecarga de hierro ($n=5$), deferiprona ($n=3$), *J. spicigera* ($n= 3$), *E. carlinae* ($n= 5$) y *P. indica* ($n=5$).

9.5.6 Cuantificación de los niveles de hierro en el hígado

Una de las características importantes en la sobrecarga de hierro es la acumulación excesiva de hierro en órganos importantes como el hígado. En la Figura 34 se presenta la comparación de los grupos para la cuantificación de los niveles de hierro en el hígado. Se observó un aumento estadísticamente significativo en los niveles del grupo con sobrecarga de hierro, en comparación con el grupo control (CN), confirmando así el modelo de sobrecarga de hierro. En los grupos administrados con Deferiprona (DF) y *P. indica* (Pi) no se observaron cambios estadísticamente significativos, en comparación con el grupo con sobrecarga de hierro, pero se muestra una tendencia a disminuir. Por otro lado, los grupos tratado con *J. spicigera* (Js) y *E. carlinae* (Ec) sí lograron una disminución estadísticamente significativa en comparación con el grupo con sobrecarga de hierro (SH), sin embargo, no iguala al grupo normal (CN).

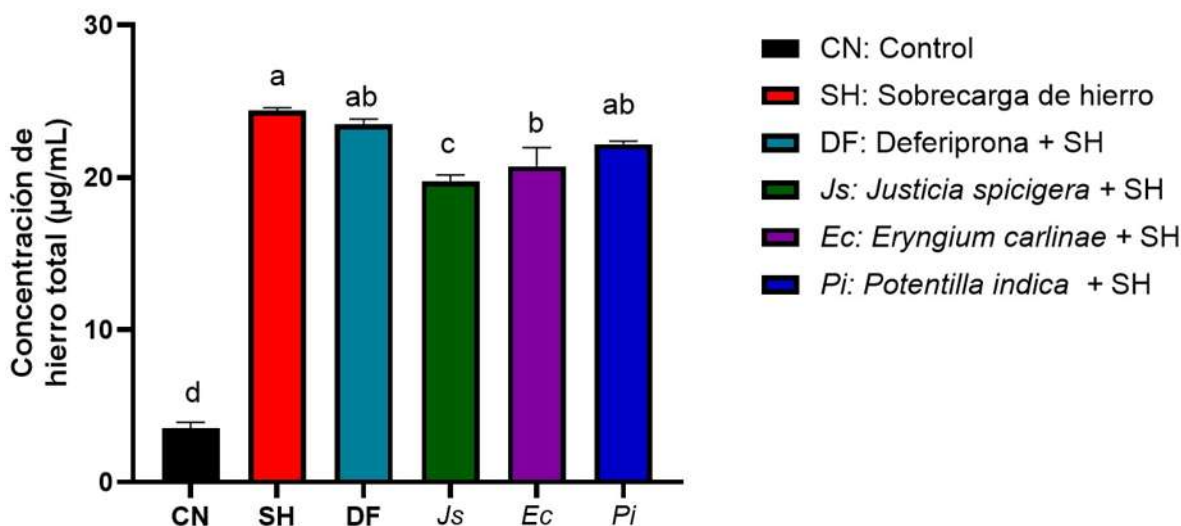


Figura 34. Efecto de los extractos etanólicos de *J. spicigera*, *E. carlinae* y *P. indica* en la concentración de hierro en hígado de ratas con sobrecarga de hierro. Los datos se analizaron mediante prueba de ANOVA y se utilizó la prueba de comparación múltiple de Tukey. Las letras diferentes indican diferencias significativas ($P \leq 0.05$). Los resultados se expresan como media $\pm$ desviación estándar; grupo control ($n=6$), sobrecarga de hierro ($n=5$), deferiprona ($n=3$), *J. spicigera* ($n=3$), *E. carlinae* ($n=5$) y *P. indica* ($n=5$).

9.6 Cuantificación de especies reactivas de oxígeno

Las especies reactivas de oxígeno (ERO) se consideran subproductos normales de numerosos procesos celulares, como en el metabolismo del oxígeno y sus niveles se ven aumentados en la sobrecarga de hierro. Se acumulan y generan daño celular por estrés oxidante, por lo cual representa un marcador importante.

En la Figura 35 se presenta la comparación de los grupos experimentales para la cuantificación de ERO. Se observaron niveles elevados de ERO en el grupo con sobrecarga de hierro (SH), en comparación con el grupo normal (CN). Por otro lado, se observó que el grupo administrado con deferiprona (DF) tuvo una disminución estadísticamente significativamente, en comparación con la sobrecarga de hierro. De la misma manera, se observó un comportamiento similar por parte de los extractos de *J. spicigera* (Js) y *P. indica* (Pi), estos grupos llegaron a los niveles del grupo control (CN). Sin embargo, no se observaron cambios estadísticamente significativos por parte del grupo administrado con *E. carlinae* (Ec), en comparación con el grupo SH, aunque se observó una tendencia a disminuir.

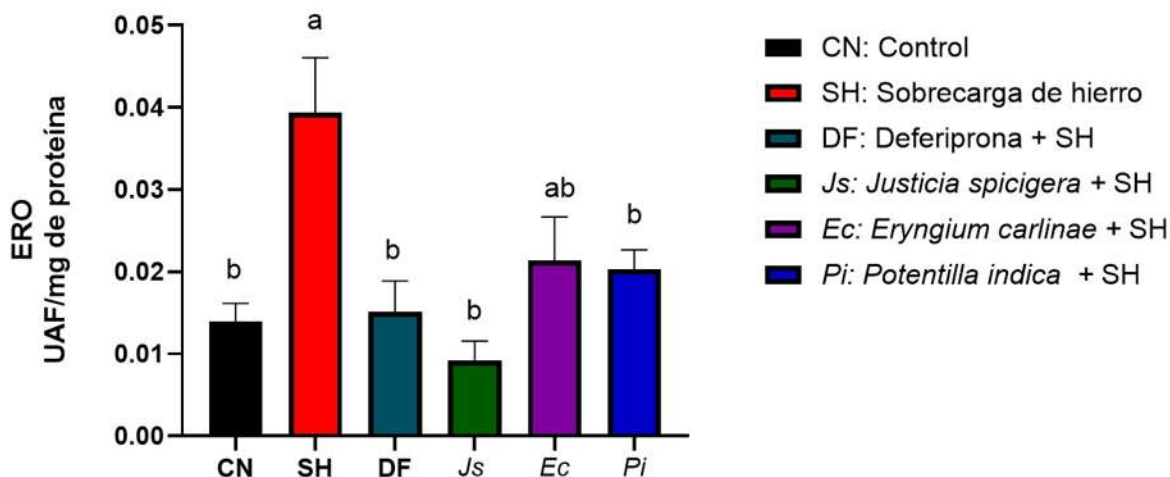


Figura 35. Efecto de los extractos etanólicos de *J. spicigera*, *E. carlinae* y *P. indica* en la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ERO) en mitocondrias hepáticas de ratas con sobrecarga de hierro. Los datos se analizaron mediante prueba de ANOVA y se utilizó la prueba de comparación múltiple de Tukey. Las letras diferentes indican diferencias significativas ($P \leq 0.05$). Los resultados se expresan como media $\pm$ desviación estándar; grupo control ($n=6$), sobrecarga de hierro ($n=5$), deferiprona ($n=3$), *J. spicigera* ($n=3$), *E. carlinae* ($n=5$) y *P. indica* ($n=5$).

9.7 Determinación de la actividad de la enzima Superóxido dismutasa

Superóxido dismutasa (SOD) es una enzima antioxidante ya que elimina radicales libres de oxígeno mediante reacciones de oxido-reducción. La SOD convierte al radical superóxido en peróxido de hidrogeno. En la Figura 36 se presenta la comparación de los grupos de experimentación para la determinación de la actividad de la enzima SOD. Se observó que la actividad del grupo con sobrecarga de hierro (SH) se ve una disminución estadísticamente significativa en comparación con el grupo normal (CN). Sin embargo, se observó que los grupos administrados con Deferiprona (DF), así como también los extractos de *E. carlinae* (Ec) y *P. indica* (Pi) no mostraron diferencias estadísticamente significativas en comparación con el grupo con sobrecarga de hierro (SH) aunque se observó una tendencia a igualar el grupo control (CN). Por otro lado, el grupo administrado con *J. spicigera* (Js) sí mostró diferencias estadísticamente significativas, en comparación con el grupo con sobrecarga de hierro, igualando los niveles del grupo control.

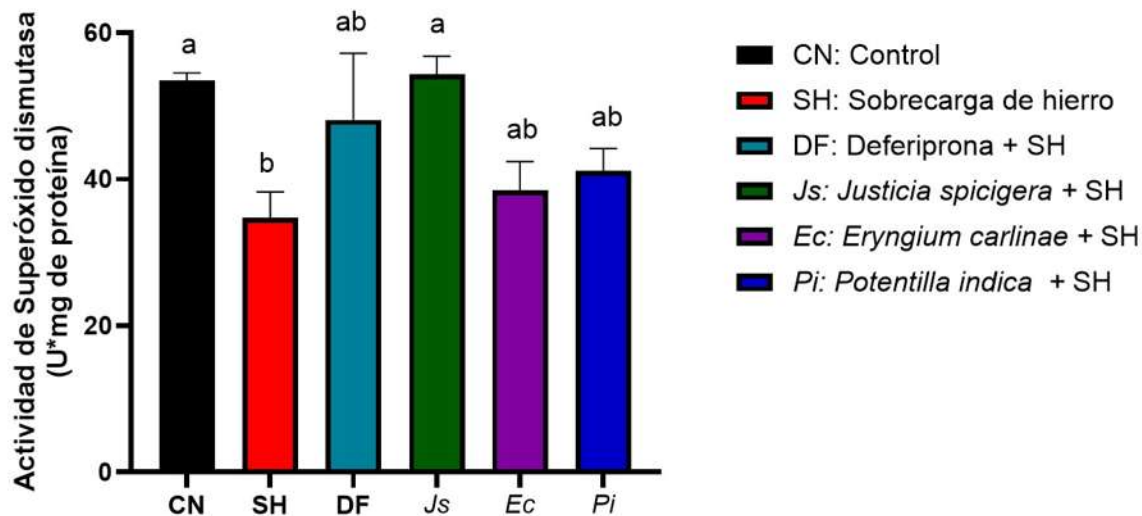


Figura 36. Efecto de los extractos etanólicos de *J.spicigera*, *E.carlinae* y *P.indica* en la actividad de superóxido dismutasa en mitocondrias hepáticas de ratas con sobrecarga de hierro. Los datos se analizaron mediante prueba de ANOVA y se utilizó la prueba de comparación múltiple de Tukey. Las letras diferentes indican diferencias significativas ($P \leq 0.05$). Los resultados se expresan como media $\pm$ desviación estándar; grupo control ($n=6$), sobrecarga de hierro ($n=5$), deferiprona ($n=3$), *J. spicigera* ($n=3$), *E. carlinae* ($n=5$) y *P. indica* ($n=5$).

9.8 Actividad de la enzima catalasa

La catalasa (CAT) tiene como principal función descomponer el peróxido de hidrogeno en agua y oxígeno. En la Figura 37 se presenta la comparación de los grupos experimentales para la actividad de la enzima CAT. Se observó que el grupo con sobrecarga de hierro (SH) mostró una actividad elevada de catalasa significativamente mayor en comparación con el grupo control (CN), debido a que la acumulación de hierro aumenta las ERO. Por otro lado, se observó que los grupos administrados con Deferiprona (DF) y los extractos de *J. spicigera* (Js) y *E. carlinae* (Ec) tienen una disminución significativa en su actividad, con respecto al grupo con sobrecarga de hierro y alcanzando la actividad del grupo control. Sin embargo, no se observó esta tendencia con el grupo administrado con *P. indica* (Pi) que, si bien disminuye, no es estadísticamente significativo.

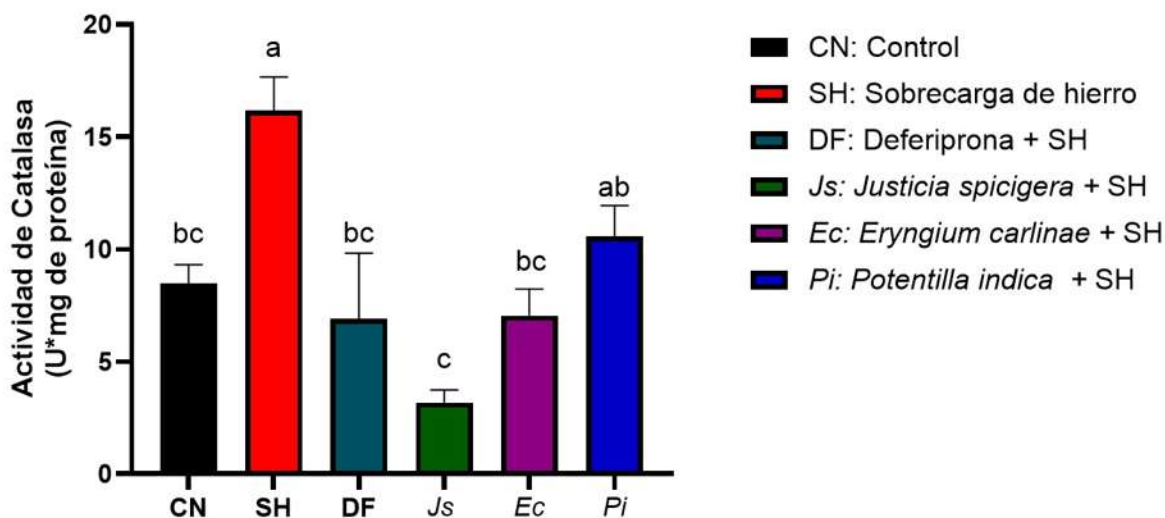


Figura 37. Efecto de los extractos etanólicos de *J.spicigera*, *E.carlinae* y *P.indica* en la actividad de catalasa en hígado de ratas con sobrecarga de hierro. Los datos se analizaron mediante prueba de ANOVA y se utilizó la prueba de comparación múltiple de Tukey. Las letras diferentes indican diferencias significativas ($P \leq 0.05$). Los resultados se expresan como media $\pm$ desviación estándar; grupo control ($n=6$), sobrecarga de hierro ($n=5$), deferiprona ($n=3$), *J. spicigera* ($n=3$), *E. carlinae* ($n=5$) y *P. indica* ($n=5$).

9.9 Niveles de glutatión en ratas con sobrecarga de hierro

El glutatión es un tripéptido que desempeña funciones importantes en la célula como la detoxificación y la neutralización de radicales libres. El estado del glutatión es un indicador de la variabilidad y funcionalidad de la célula.

Glutatión total

En la Figura 38 se representa la comparación de los grupos experimentales para glutatión total. Se observaron niveles elevados estadísticamente significativos en el grupo con sobrecarga de hierro, en comparación con el grupo normal (CN), esto debido probablemente a una respuesta compensatoria al estrés oxidante por el exceso de hierro. Por otro lado, se muestra una disminución estadísticamente significativa en los niveles de los grupos administrados con Deferiprona (DF) así como el extracto de *E. carlinae* (Ec) en comparación con el grupo con sobrecarga de hierro (SH) igualando al grupo CN mejorando el estado antioxidante. Sin embargo, el grupo *P. indica* (Pi) tuvo una disminución estadísticamente significativa

en comparación con el grupo CN. El grupo administrado con *J. spicigera* (Js) si bien tuvo una disminución esta no fue estadísticamente significativa, en comparación con el grupo SH.

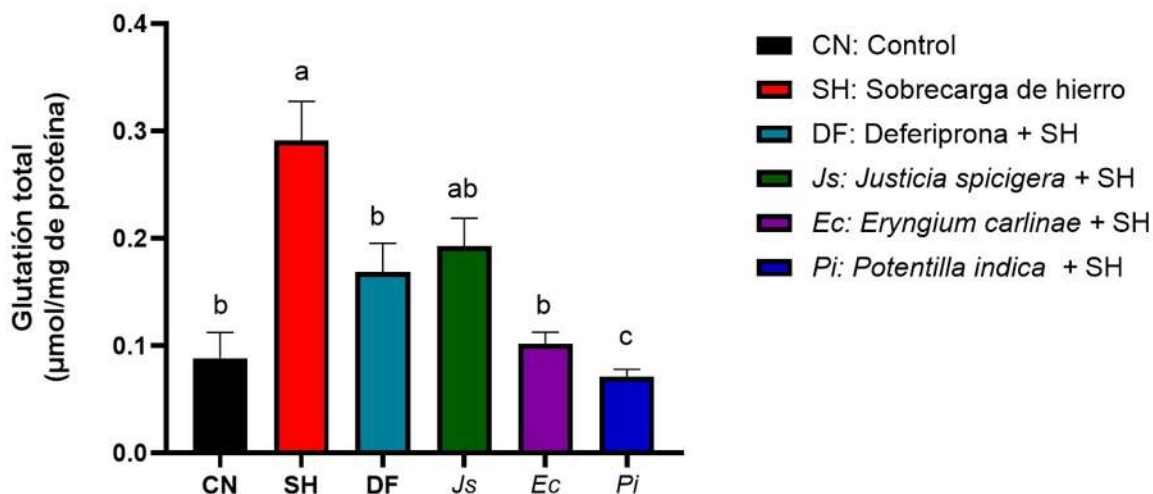


Figura 38. Efecto de los extractos etanólicos de *J.spicigera*, *E.carlinae* y *P.indica* en el glutatión total en hígado de ratas con sobrecarga de hierro. Los datos se analizaron mediante prueba de ANOVA y se utilizó la prueba de comparación múltiple de Tukey. Las letras diferentes indican diferencias significativas ($P \leq 0.05$). Los resultados se expresan como media $\pm$ desviación estándar, grupo control ($n=6$), sobrecarga de hierro ($n=5$), deferiprona ($n=3$), *J. spicigera* ($n=3$), *E. carlinae* ($n=5$) y *P. indica* ($n=5$).

Glutatión oxidado (GSSG)

El GSSG es un marcador que nos indica estrés oxidante. En la Figura 39 se presenta la comparación de los grupos experimentales para el GSSG. Se observó un incremento estadísticamente significativo del grupo con sobrecarga de hierro (SH), en comparación con el grupo normal (CN), indicando un alto estrés oxidante. Por otro lado, los grupos administrados con deferiprona y los extractos de *J. spicigera*, *E. carlinae* y *P. indica* tuvieron una disminución estadísticamente significativa en comparación con el grupo con SH, y tuvieron niveles similares al grupo CN.

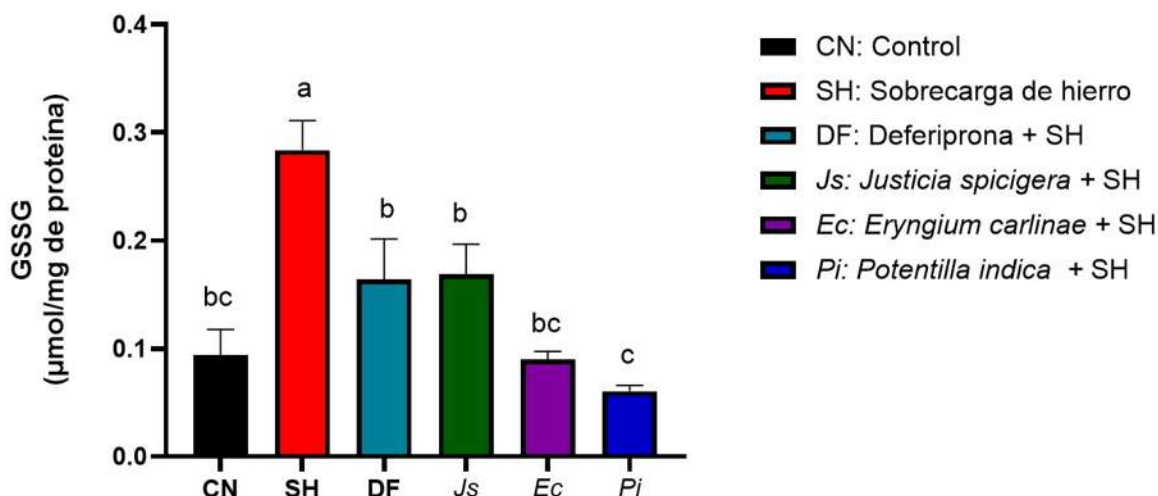


Figura 39. Efecto de los extractos etanólicos de *J.spicigera*, *E.carlinae* y *P.indica* en el glutatión oxidado (GSSG) en hígado de ratas con sobrecarga de hierro. Los datos se analizaron mediante prueba de ANOVA y se utilizó la prueba de comparación múltiple de Tukey. Las letras diferentes indican diferencias significativas ($P \leq 0.05$). Los resultados se expresan como media $\pm$ desviación estándar; grupo control ($n=6$), sobrecarga de hierro ($n=5$), deferiprona ($n=3$), *J. spicigera* ($n=3$), *E. carlinae* ($n=5$) y *P. indica* ($n=5$).

Glutatión reducido (GSH)

El GSH es clave en la defensa antioxidante ya que neutraliza especies reactivas de oxígeno (ERO) oxidándose a GSSG durante el proceso. En la Figura 40 se presenta la comparación de los grupos experimentales para el GSH. Se observó que el grupo con sobrecarga de hierro tuvo un aumento estadísticamente significativo en comparación con el grupo normal (CN), este aumento se debe probablemente a una respuesta adaptativa al estrés oxidante. Por otro lado, se observó que los grupos con administrados con deferiprona (DF) y los extractos de *J. spicigera* (Js), *E. carlinae* (Ec) así como de *P. indica* (Pi), mostraron una disminución estadísticamente significaba en comparación con el grupo con SH, alcanzando los niveles del grupo CN.

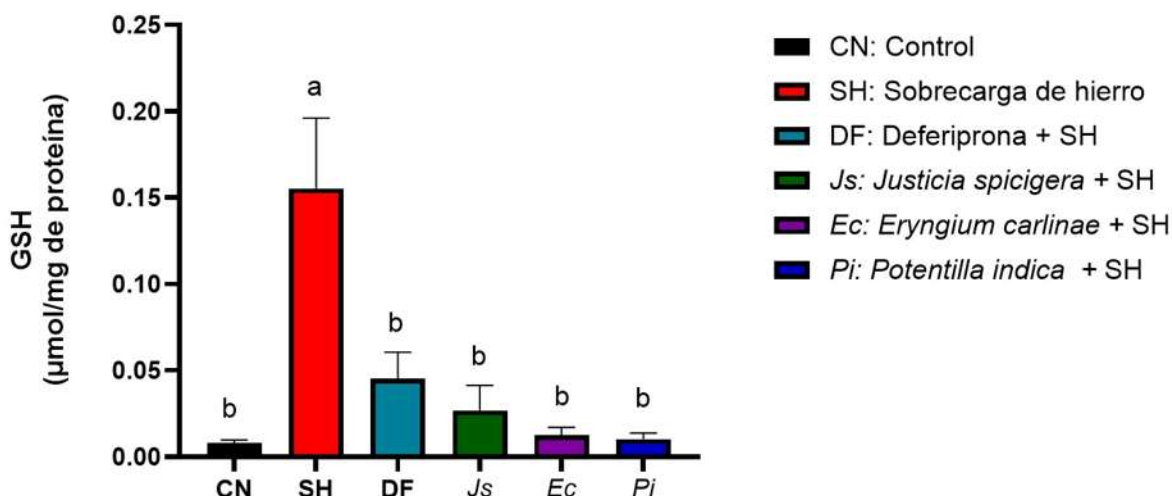


Figura 40. Efecto de los extractos etanólicos de *J.spicigera*, *E.carlinae* y *P.indica* en el glutatión reducido (GSH) en hígado de ratas con sobrecarga de hierro. Los datos se analizaron mediante prueba de ANOVA y se utilizó la prueba de comparación múltiple de Tukey. Las letras diferentes indican diferencias significativas ($P \leq 0.05$). Los resultados se expresan como media $\pm$ desviación estándar; grupo control (n=6), sobrecarga de hierro (n=5), deferiprona (n=3), *J. spicigera* (n= 3), *E. carlinae* (n= 5) y *P. indica* (n=5).

Relación entre glutatión oxidado/glutatión reducido (GSSG/GSH)

Esta relación refleja el estado redox celular, que es el equilibrio entre el estrés oxidante y los mecanismos antioxidantes. En la Figura 41 se presenta la comparación de los grupos experimentales para la relación entre el GSSG/GSH. Se observó un aumento estadísticamente significativo por parte del grupo con sobrecarga de hierro (SH) en comparación con el grupo control (CN), esto debido a un desbalance redox inducido por el hierro. Por otro lado, se observó una disminución estadísticamente significativa por parte de los grupos administrados con deferiprona (DF), así como de los extractos de *J. spicigera* (Js), *E. carlinae* (Ec) y *P. indica* (Pi) igualando al grupo CN.

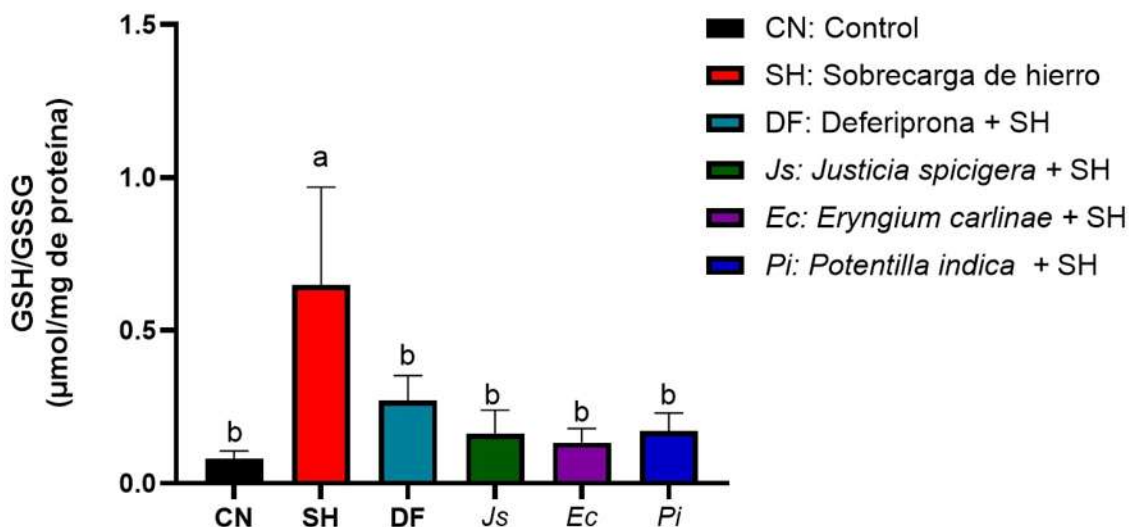


Figura 41. Efecto de los extractos etanólicos de *J.spicigera*, *E.carlinae* y *P.indica* en la relación entre glutatión oxidado/glutatión reducido (GSSG/GSH) la relación de en hígado de ratas con sobrecarga de hierro. Los datos se analizaron mediante prueba de ANOVA y se utilizó la prueba de comparación múltiple de Tukey. Las letras diferentes indican diferencias significativas ($P \leq 0.05$). Los resultados se expresan como media $\pm$ desviación estándar; grupo control ($n=6$), sobrecarga de hierro ($n=5$), deferiprona ($n=3$), *J. spicigera* ($n= 3$), *E. carlinae* ($n= 5$) y *P. indica* ($n=5$).

9.10 Peroxidación lipídica

La peroxidación lipídica es un marcador clásico para el daño oxidativo causado por las especies reactivas (ERO) a los lípidos de la membrana. En condiciones de sobrecarga de hierro debido a un exceso de hierro, se produce el radical hidroxilo mediante la reacción de Fenton.

Malondialdehído (MDA)

En la Figura 42 se presenta la comparación de los grupos experimentales para el MDA. Se observó un aumento estadísticamente significativo por parte del grupo con sobrecarga de hierro en comparación con el grupo control (CN), confirmando el daño oxidativo por parte del exceso de hierro. Por otro lado, se observó que los grupos administrados con deferiprona (DF), así como con los extractos de *J. spicigera* (Js), *E. carlinae* (Ec) y *P. indica* (Pi), tuvieron una disminución estadísticamente significativa en comparación con el grupo con SH, alcanzando los niveles del grupo CN.

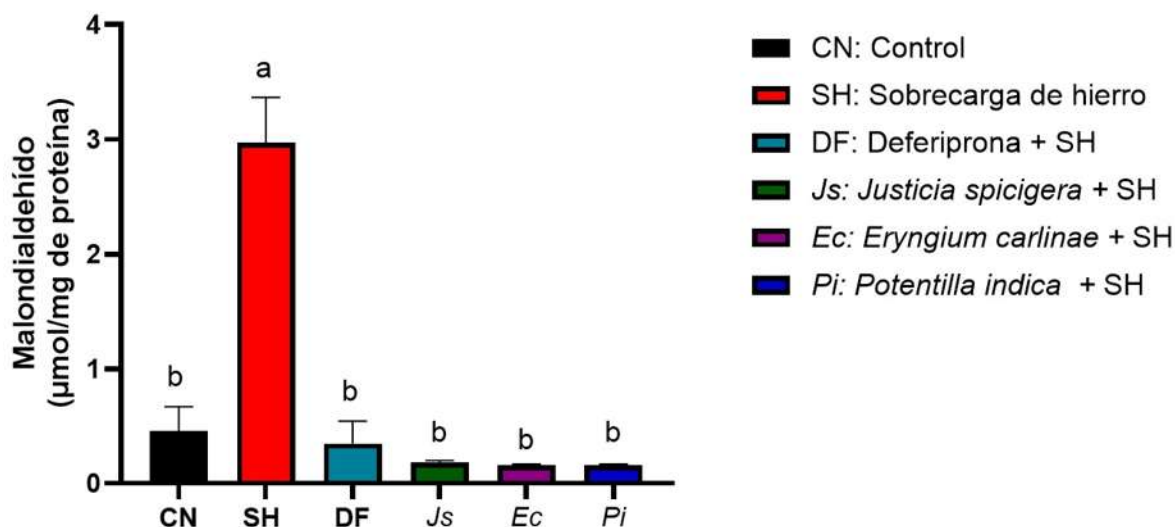


Figura 42. Efecto de los extractos etanólicos de *J.spicigera*, *E.carlinae* y *P.indica* en el malondialdehído en hígado de ratas con sobrecarga de hierro. Los datos se analizaron mediante prueba de ANOVA y se utilizó la prueba de comparación múltiple de Tukey. Las letras diferentes indican diferencias significativas ($P \leq 0.05$). Los resultados se expresan como media $\pm$ desviación estándar; grupo control ($n=6$), sobrecarga de hierro ($n=5$), deferiprona ($n=3$), *J. spicigera* ($n=3$), *E. carlinae* ($n=5$) y *P. indica* ($n=5$).

4-hidroxi-2-nonenal (4-HNE)

Por otro lado, se observó un comportamiento similar por parte del 4-HNE. Ya que se obtuvieron niveles elevados por parte del grupo con sobrecarga de hierro (SH), en comparación con del grupo control (CN). En la Figura 43 se presenta la comparación de los grupos experimentales para el 4-HNE. Se observó una disminución estadísticamente significativa del grupo administrados con Deferiprona (DF), así como de los extractos de *J. spicigera* (Js), *E. carlinae* (Ec) y *P. indica* (Pi), igualando los niveles del grupo CN.

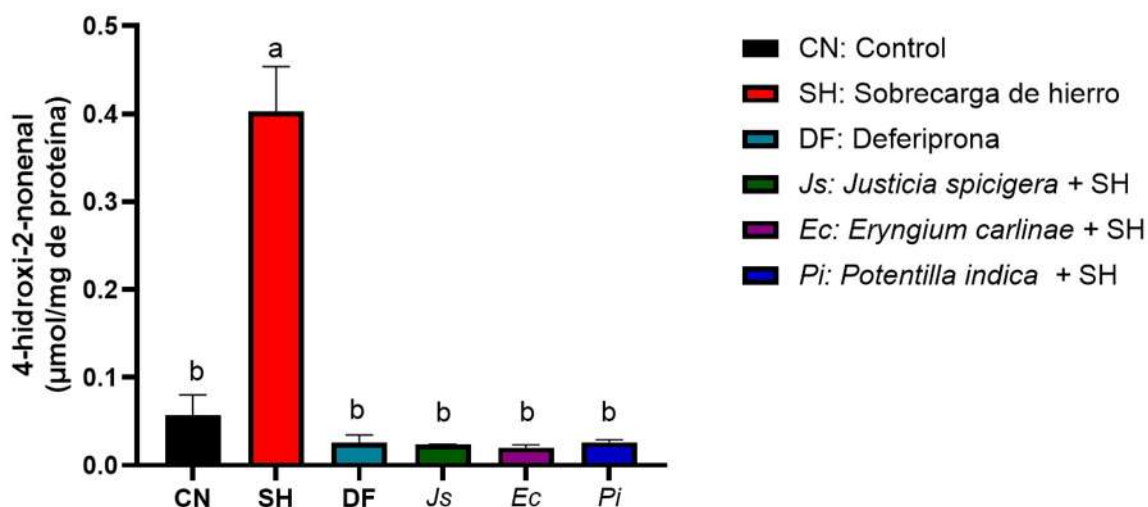


Figura 43. Efecto de los extractos etanólicos de *J.spicigera*, *E.carlinae* y *P.indica* en el 4-hidroxi-2-nonenal en hígado de ratas con sobrecarga de hierro. Los datos se analizaron mediante prueba de ANOVA y se utilizó la prueba de comparación múltiple de Tukey. Las letras diferentes indican diferencias significativas ($P \leq 0.05$). Los resultados se expresan como media $\pm$ desviación estándar; grupo control ($n=6$), sobrecarga de hierro ($n=5$), deferiprona ($n=3$), *J. spicigera* ($n=3$), *E. carlinae* ($n=5$) y *P. indica* ($n=5$).

10. Discusión

El hierro es fundamental en los procesos biológicos importantes, como el transporte de oxígeno, síntesis de ADN, y está implicado en el metabolismo. Sin embargo, el desequilibrio en la homeostasis del hierro puede generar un exceso de hierro causando daño en órganos importantes como el hígado (Roemhid et al., 2021). La sobrecarga de hierro es un grupo de enfermedades heterogéneas, que pueden ser genéticas o adquiridas (Mobarra et al., 2016). Se ha demostrado que, en condiciones de sobrecarga de hierro, hay niveles elevados de hierro sérico que sobrepasa la capacidad de unión de la transferrina, generando hierro no unido a transferrina (NTBI) altamente reactivo (Brissot et al., 2018). El hierro ingresa a la célula unido a la proteína transferrina, mediante el receptor de transferrina/Transferrina 1 (Tfr1). Sin embargo, el hierro no unido a transferrina (NTBI) ingresa mediante el transportador iónico de metales divalente (DMT) y proteínas STEAP3. Así también, se ha demostrado la participación de los transportadores ZIP8 Y ZIP14. Cuando hay una absorción excesiva de NTBI, y la ineficiencia de vías excretoras de hierro, se genera un aumento en la poza de hierro intracelular (LIP), formando

radicales libres como el radical hidroxilo altamente reactivo, causando la peroxidación de la membrana lipídica, oxidación de proteínas y daño al DNA (Mancardi *et al.*, 2021).

El mecanismo de acción antioxidante de los compuestos polifenólicos es mediante la transferencia de átomos de hidrógeno, transferencia de un electrón, transferencia de electrones por pérdida de protones y la quelación de metales de transición como el hierro (Zeb A., 2020). La actividad antioxidante de los extractos *in vitro* se evaluó mediante la capacidad de los extractos de neutralizar radicales libres (ABTS, DPPH y FRP). En el presente estudio se obtuvieron resultados de la actividad antioxidante que muestran que *J. spicigera* tiene mayor potencial de neutralizar radicales (ABTS y DPPH), esto coincide con lo reportado por MurilloVillicaña *et al.* (2022); Baqueiro-Peña & Guerrero-Beltrán (2017). Por otro lado, *E. carlinae* mostró mejor efecto en la prueba FRP debido a la diferencia de compuestos entre los extractos; este hallazgo concuerda con lo reportado por Trejo-Hurtado *et al.* (2023). Finalmente, *P. indica* también mostró un potencial efecto antioxidante que concuerda con lo ya reportado por Landa-Moreno *et al.* (2023). Estos hallazgos respaldan el potencial de los extractos de neutralizar ERO en un contexto de sobrecarga de hierro. En cambio, las propiedades reductoras pueden afectar significativamente la capacidad de quelación. Por ejemplo, la quercetina y la miricetina (flavonoles con una potente actividad reductora), presentaban una gran afinidad por los iones Fe^{3+} . De igual manera, notaron una disminución parcial de Fe^{3+} quelado por compuestos flavonoides a un pH 7,2. Por lo que se sugiere, que la quelación es más efectiva cuando el ion metálico está en su estado bivalente y que la mayoría de sus complejos con iones metálicos de transición en el sistema vivo poseen iones Fe^{2+} (Mira *et al.*, 2002; Loizzo *et al.*, 2012).

Asimismo, se demostró la actividad quelante de los extractos etanólicos de *E. carlinae*, *J. spicigera* y *P. indica* del hierro, esto coincide con estudios previo donde *E. caucasicum* demostró actividad quelante respecto a la concentración, comparado con EDTA (Ebrahimzadeh *et al.*, 2009). Así también, estudios con el género *Justicia* demostraron tener una alta actividad quelante (Carneiro *et al.*, 2023). Nuestros

resultados confirman la eficiencia de los extractos etanólicos de competir con la Ferrozina por el hierro libre. Por otra parte, Rathod *et al.*, (2022) reportaron estudios relacionados con *U. indica* y su porcentaje de actividad quelante en comparación con el EDTA. Lo que puede indicarnos la capacidad de los compuestos de generar complejos con el hierro, evitando así reacciones en cadena como la reacción de Fenton. Estos hallazgos *in vitro* se complementan con los análisis semicuantitativos de metabolitos secundarios que se encuentran en los extractos etanólicos, en los cuales se observó la presencia de terpenos, flavonoides y compuestos fenólicos. Este hallazgo es consistente con investigaciones anteriores que detectaron la presencia de compuestos en *E. carlinae* que tienen la capacidad de quelar hierro, como quercetina, ácido elágico y kaemferol (Trejo-Hurtado *et al.*, 2023). Ya se reportó la presencia de compuesto polifenólicos en extractos de *J. spicigera* tales como; kaempferol, kaempferitrin, rirhamnosides. Así como una diversidad de flavonoides, terpenoides y alcaloides (Navarrete-Mora *et al.*, 2016). También se reportó anteriormente la presencia de compuestos en un extracto de acetado de etilo de *P. indica* y se identificaron los siguientes compuestos fenólicos; ácido gálico, ácido protocatéuico, ácido cafeico y quercetina-3-glucósido (Landa-Moreno *et al.*, 2023).

En el presente trabajo los resultados *in vitro* mostraron un relevante potencial quelante de hierro por parte de los extractos etanólicos, por lo cual, se evaluó el efecto en un modelo con sobrecarga de hierro a una dosis de 50 mg/kg (Fallahzadeh *et al.*, 2016; Zapata-Morales *et al.*, 2016; Mahmoodi *et al.*, 2016) por un periodo de 30 días y se utilizó como control positivo un farmaco quelante de hierro la deferiprona (DF) con una dosis de 10 mg/kg (Binding *et al.*, 2019). Se observó un aumento significativo del peso hepático por parte de los grupos sobrecargados de hierro-dextran y sin diferencias por parte de los grupos con tratamientos. En nuestro estudio se respalda la utilidad del peso hepático, ya que se ha reportado hepatomegalia en humanos con hemocromatosis genética, debido a que correlaciona con proliferación de hepatocitos (PCNA elevado y ciclina D1), estrés oxidante e inflamación (Brown *et al.*, 2006).

Para evaluar el metabolismo del hierro, en el presente estudio se analizó en simultáneo hierro sérico, saturación de transferrina, ferritina sérica, capacidad total de fijación de hierro (TIBC), capacidad de unión de hierro insaturado (UIBC) y transferrina, ya que son parámetros que abordan la homeostasis del hierro en el cuerpo y también se evaluaron para validar el modelo experimental de sobrecarga de hierro. En el presente modelo experimental de sobrecarga de hierro, hubo un incremento significativo en el hierro sérico; esto refleja exceso de hierro en circulación unido a transferrina; generalmente va acompañado de una disminución de UIBC y un incremento de la saturación de transferrina, lo que señala que gran parte de los sitios de unión ya no están disponibles (Soman y Adiga, 2018). Asimismo, niveles elevados de ferritina sérica que se observaron, indican un aumento en la reserva de hierro, así también la respuesta de una fase aguda, por lo cual es necesario interpretarlo con otros parámetros, y evitar falsos positivos por inflamación (Kell y Pretorius, 2014). Sin embargo, no se observaron diferencias relevantes en los grupos tratados con Deferiprona, *J. spicigera*, *E. carlinae*, o *P. indica* en los parámetros séricos (hierro sérico, saturación de transferrina, ferritina y UIBC), esto se debe a su mecanismo de acción, así como la regulación fisiológica del hierro. La deferiprona es un quelante bidentado con un peso molecular bajo que tiene su efecto, sobre todo, a nivel intracelular y tisular. Su función consiste en facilitar el desplazamiento del hierro desde los depósitos (el hígado y el bazo) hacia las rutas de eliminación, sin inducir cambios inmediatos en el compartimento sérico. Los extractos analizados, de manera análoga, podrían funcionar más bien como quelantes moderados del hierro o como antioxidantes que tienen la capacidad de disminuir la parte de hierro lábil, en lugar de ser moduladores directos de los parámetros séricos. Ya que compuestos como los flavonoides actúan fundamentalmente a nivel intracelular donde el hierro está activo, y en el sistema antioxidante. Sin alterar de manera inmediata la concentración total del hierro que circula (Lu *et al.*, 2024; Liu *et al.*, 2025).

En el presente estudio se observó una disminución de transferrina en el grupo SH. Esto puede explicarse por un mecanismo de regulación negativo ante el exceso de hierro en circulación, dado que la transferrina se produce mayormente en el hígado

y su generación disminuye cuando las reservas de hierro son altas. Esta conducta ha sido documentada antes en modelos animales que mostraban acumulación de hierro en el hígado, donde se informaron niveles bajos de transferrina, vinculados al deterioro hepático y a la susceptibilidad a la ferroptosis (Yu *et al.*, 2020). Por otra parte, el tratamiento con *E. carlinae*, *J. spicigera* y deferiprona (un compuesto quelante de hierro) mostró un efecto modulador intermedio sobre los niveles de transferrina. Esto indica que podría haber una disminución parcial de la carga férrica y una normalización gradual de los procesos homeostáticos del hierro.

La TIBC aumenta cuando hay sobrecarga de hierro (Wang *et al.*, 2021) y se observa que los tratamientos con *E. carlinae* y *J. spicigera* contribuyen a estabilizarla parcialmente. Por otro lado, el tratamiento con *P. indica* se relacionó con niveles más bajos de transferrina y TIBC. Esto podría sugerir que la síntesis hepática de transferrina se regula negativamente o que el consumo aumenta como reacción a los metabolitos del extracto.

Asimismo, la sobrecarga de hierro se confirmó en el grupo SH, ya que hubo un incremento significativo en la concentración de hierro total en el hígado, comparado con el grupo CN. Este resultado concuerda con lo reportado en la literatura, donde la sobrecarga de hierro se asocia con el exceso de hierro acumulado en el hígado, ya que el hierro no unido a la transferrina (NTBI) es absorbido principalmente por el hígado debido a que es el órgano responsable de eliminarlo de la circulación. Sin embargo, la persistencia de NTBI provoca depósitos de hierro en otros órganos, estudios con ratones hipotransferrinémicos demostró que el NTBI es eliminado del suero con una vida media de 30 s, mientras tanto se requiere de 50 minutos para el hierro unido a Tf (Silva y Rangel, 2022). Este mecanismo concuerda con los hallazgos del presente estudio, donde el aumento de hierro hepático fue un indicados de la sobrecarga de hierro inducida. La captación de NTBI por las células se lleva a cabo por diversos transportadores. Ya se han identificado diversas proteínas que transportan el NTBI, el transportador de metal divalente 1 (DMT1), ZIP8 y ZIP14 (proteínas similares a ZRT/IRT 8 y 14), así como los canales de calcio (LTCC, TTCC y VGCC). La captación de NTBI en los hepatocitos se realiza

principalmente mediante ZIP14, parece ser un fenómeno específico del tipo celular (Brissot *et al.*, 2012). La expresión predominante de ZIP14 en los hepatocitos favorece la entrada de NTBI, lo cual contribuye directamente a que el grupo SH acumule hierro en el hígado. Este fenómeno también respalda la utilización del hígado como órgano diana para determinar la efectividad de los tratamientos utilizados en esta investigación. En este contexto, el tratamiento con deferiprona produjo una disminución, aunque no estadísticamente significativo, debido probablemente a la dosis administrada o tiempo de exposición. No obstante, ya que se ha confirmado como un agente quelante, se utiliza en el tratamiento de pacientes con talasemia y hemocromatosis secundaria. Sin embargo, suele administrarse en combinación con otros fármacos quelantes de hierro como la deferoxamina o deferasirox para mejorar su eficiencia (Kontoghiorghe, 2024). Por otro lado, respecto a los extractos se observó que *J. spicigera* disminuyó significativamente los niveles de hierro total. Lo que sugiere un mecanismo de quelación directo de hierro, así como también la modulación de proteínas implicadas que la homeostasis del hierro. Ya que se han reportado que flavonoides como la baicaleína mostró actividad quelante, así como una mejor reducción de depósitos de hierro que la deferoxamina y se relaciona con la regulación positiva de la hepcidina, con la proteína morfológica ósea 6 (BMP-6), miembros de la familia SMAD 4 (SMAD4) y receptor de transferrina 2 (TfR2) en niveles tanto de proteína y ARNm (Dijong *et al.*, 2019). Confirmando también el efecto hepatoprotector que se reportó en estudios anteriores (Murillo-Villicaña *et al.*, 2022). Asimismo, el extracto de *E. carlinae* mostró una disminución en la concentración de hierro tras su administración que podría atribuirse a la quelación directa de hierro, la movilización del hierro tisular y su posterior eliminación, así como a la regulación del estrés oxidante, probablemente a causa de metabolitos secundarios como rutina o quercetina (Saavedra-Molina *et al.*, 2024). Ya que se reportó que la quercetina tiene la característica de transportar hierro, y se observó que $<1 \mu\text{M}$ de quercetina facilita el transporte del hierro ya quelado mediante GLUT1, libera al hierro del hígado y finalmente es excretado mediante las heces (Vlachodimitropoulou *et al.*, 2011). Así también, se realizó un estudio en un modelo genético de sobrecarga férrica, que utiliza ratones knockout para el receptor TfR2, donde se observó una disminución importante de hierro en

hígado (Hawula *et al.*, 2021). Ya se ha reportado que los flavonoides, que contienen el grupo carbonilo en el anillo C (las flavonas) y múltiples grupos hidroxilo, presentan varios sitios libres para la formación de complejos metálicos. Miličević *et al.*, (2016) observaron una correlación significativa entre la actividad antioxidante de los polifenoles y su afinidad por los iones Fe^{2+} , lo cual indica que probablemente el ion es quelado, lo que podría ser la causa de la inhibición de la reacción de Fenton. Por parte de *P. indica*, la disminución en la concentración total de hierro no es tan marcada como en *J. spicigera* o de *E. carlinae*. Esto podría deberse a que los metabolitos secundarios del extracto están en menor concentración o actúan principalmente como antioxidantes más que a la movilización o excreción del hierro. Estudios anteriores reportaron que extractos de las partes aéreas del género de *Potentilla*, mostraron propiedades antioxidantes, antiinflamatorias e hipoglucémicas (Wang *et al.*, 2013). En general, los resultados demuestran que los extractos actúan reduciendo el hierro reactivo disminuyendo así el estrés oxidante.

En el presente estudio, debido a la inducción de sobrecarga de hierro, hay un incremento significativo en las especies reactivas de oxígeno (ERO). NTBI es altamente tóxico debido a su propensión a inducir ERO, que conduce a un aumento de los radicales hidroxilos altamente tóxicos causando daño celular, esto mediante reacciones en cadena como la reacción de Fenton o Haber-Weiss. Como consecuencia, causan la peroxidación de fosfolípidos, fragmentación de proteínas, oxidación de las cadenas laterales de los aminoácidos y la rotura de cadenas del ADN (Milic *et al.*, 2016). Estos procesos explican el incremento de ERO observado en el grupo SH. A continuación, el tratamiento con deferiprona mostró disminución en los niveles de ERO, confirmando su actividad quelante mediante la reducción del hierro libre que cataliza reacciones produciendo radicales libres. Phumala Morales *et al.* (2022) obtuvieron evidencia mediante espectroscopía de resonancia paramagnética electrónica (EPR), la relación entre NTBI y la formación de radicales libres provenientes de la reacción de Fenton. No obstante, en el tratamiento con deferiprona no se vio una reducción importante en NTBI; sin embargo, sí hubo una disminución de radicales libres, lo que muestra la generación de complejos hierro-deferiprona. Esto indica que la deferiprona no neutraliza los ERO como lo hacen los

compuestos polifenólicos; en cambio, restringe las reacciones en cadena inactivando el hierro catalíticamente activo. Esto indica que la deferiprona actúa de manera indirecta, al capturar el hierro redox-activo limitando así la formación de radicales libres. Este proceso explica la disminución del daño oxidativo que se ha visto cuando no hay alteraciones significativas en los niveles de NTBI, y destaca la relevancia de analizar tanto parámetros del hierro como indicadores del estrés oxidativo para una comprensión completa del impacto de las terapias. Asimismo, se observó una disminución en los niveles de ERO por parte de *J. spicigera* y *P. indica*, incluso alcanzaron niveles normales, esto sugiere la alta actividad antioxidante de los compuestos como flavonoides. Ya que se ha reportado que el efecto de los flavonoides tiene estructuras químicas que permiten donar electrones y neutralizar radicales libres (Hernández-Rodríguez *et al.*, 2019). Así también, la capacidad de quelar iones metálicos contribuye a sus propiedades antioxidantes. La quelación ocurre mediante grupos hidroxilo o su parte carbonilo, en la medida en que esté presente. La siguiente manera en que los flavonoides producen efectos antioxidantes es interactuando con grupos -SH y modificando posteriormente el medio redox dentro de la célula. Los flavonoides, de igual modo, tienen la capacidad de disminuir la producción de ERO porque suprimen las enzimas que son responsables de controlar el equilibrio redox y los procesos inflamatorios (Kejí *et al.*, 2021). Por otra parte, *E. carlinae* evidenció una disminución parcial de ERO, pero sin llegar a los niveles vistos en el grupo *P. indica* y *J. spicigera*. Esto sugiere que, aunque tienen actividad antioxidante, podría estar vinculada a un efecto modulador de las enzimas antioxidantes endógenas (SOD, CAT, GPx), conforme a lo reportado por Lemus-de la Cruz *et al.* en 2023, y también con la quelación del hierro.

La enzima superóxido dismutasa (SOD) es un antioxidante endógeno que neutraliza radicales libres. Sin embargo, se observó una disminución de SOD por parte del grupo SH, esto concuerda con lo reportado por (Meng *et al.*, 2017). Debido a que la SOD es la primera línea de defensa contra los radicales libres, cuando hay una acumulación de hierro redox-activo se genera un aumento de ERO y la enzima es inhibida por H₂O₂. Asimismo, estudios han mostrado en modelos experimentales que eliminar los genes SOD1 o SOD2 incrementa el estrés oxidativo celular, lo cual

corroborar que SOD es fundamental para la defensa antioxidante (Wang *et al.*, 2018). Además, la SOD2 se vuelve menos funcional cuando sufre una modificación postraducciona, en particular cuando Sirt3 la desacetila (Dikalova *et al.*, 2017). Estos resultados respaldan la hipótesis de que, en circunstancias como el exceso de hierro, una disminución en la actividad de SOD agrava el daño oxidativo y promueve la peroxidación lipídica o la disfunción mitocondria.

Por otro lado, se observaron valores intermedios posterior al tratamiento con Deferiprona que restableció la actividad de SOD parcialmente. Esto es consistente con lo que Zou *et al.*, (2017) reportó en una investigación realizada en ratas con cardiomiopatía diabética tratadas con Deferiprona donde se observó un aumento en la actividad de SOD y mejorando la capacidad antioxidante. Esto demuestra que la Deferiprona disminuye el estrés oxidante por su capacidad de disminuir el hierro y, por tanto, la generación de radicales libres. En cuanto a los extractos, *J. spicigera* mostró niveles normales en la actividad de SOD, lo que sugiere un efecto antioxidante no solo por su actividad quelante, sino también por los metabolitos secundarios capaces de inducir la expresión o neutralizar ERO directamente así preservar la funcionalidad en enzimas antioxidantes. Estos resultados son consistentes con los reportados (Murillo-Villicaña *et al.*, 2022), donde el estudio mostró que la administración de *J. spicigera* en ratas diabéticas aumentó la actividad de SOD en hígado, esto acompañado de una mejora en parámetros lipídicos. Por otro lado, *E. carlinae* y *P. indica* también mostraron una alza en la actividad de SOD sin alcanzar niveles normales. Estos hallazgos son coherentes con lo reportado por Lemus-de la Cruz *et al.*, (2023) en ratas con diabetes tipo 1, donde el uso de *E. carlinae* produjo una restauración de los complejos de la cadena de transporte de electrones, lo que también condujo a un aumento de SOD2. Asimismo, los resultados obtenidos por *P. indica* son consistentes con los reportados por Landa-Moreno *et al.*, (2023) en un estudio con ratas diabéticas, donde la administración del extracto restauró la actividad de SOD. Estos resultados se pueden relacionar con los metabolitos secundarios, especialmente polifenoles y flavonoides, ya que promueven la actividad de SOD a través de diversos mecanismos que se complementan entre sí: (I) actividad quelante de hierro, que disminuye la generación

de radicales libres mediante la reacción de Fenton, (II) activan la vía reguladora Nrf2, lo que aumenta el nivel de expresión de enzimas antioxidantes como la SOD, (III) disminuyen el estrés oxidativo general y reestablecen la función antioxidante (Kejík *et al.*, 2021). Estos efectos sinérgicos tienen como resultado que los metabolitos secundarios se muestran efectivos para mantener y fortalecer el sistema antioxidante en circunstancias de sobrecarga de hierro.

El presente estudio mostró un incremento en la actividad de la catalasa (CAT) por parte del grupo con sobrecarga de hierro (SH). Este hallazgo se puede interpretar como una respuesta adaptativa a un exceso de especies reactivas de oxígeno (ERO). Al inicio, puede aumentar la actividad de la SOD como respuesta adaptativa, pero un exceso sostenido de ERO la puede inactivar, explicando así su disminución posterior. En contraste, hay niveles elevados de CAT como una defensa secundaria para la degradación de H_2O_2 , evitando la formación de radicales libres mediante la reacción de Fenton (Piloni *et al.*, 2016).

Mientras tanto, el tratamiento con Deferiprona redujo la actividad de catalasa en comparación con el grupo que tenía un exceso de hierro, hasta llegar a niveles parecidos a los normales. Este resultado concuerda con la función del medicamento, dado que la Deferiprona es un quelante de hierro que se toma por vía oral y crea complejos solubles con Fe, favoreciendo su eliminación, sobre todo por la orina (Kontoghiorghes, 2023). La producción de radicales hidroxilos ($\bullet OH$) mediante la reacción de Fenton se reduce a medida que disminuye el hierro libre disponible, lo cual, a su vez, disminuye la necesidad de mantener alta la actividad enzimática antioxidante, como la catalasa. Se observaron diferencias importantes en relación a los tratamientos con los extractos. Por parte de *J. spicigera* se observó una actividad de catalasa disminuida considerablemente, incluso por debajo del control. Estos resultados coinciden con los reportados por MurilloVillicaña *et al.*, (2022) en animales diabéticos que se les administró *J. spicigera* y hubo una reducción de CAT. Esto se explica por la alta capacidad de sus metabolitos antioxidantes, como las antocianinas y los flavonoides, para combatir directamente las especies reactivas de oxígeno (ERO). Esto disminuye la necesidad de activar los sistemas enzimáticos

de defensa. Así también, se evidenció que la reducción enzimática mencionada tiene lugar al mismo tiempo que el estrés oxidativo hepático que se ve reducido, a la vez que investigaciones fitoquímicas corroboran que los extractos polares de *J. spicigera* poseen una actividad notable como captadores de radicales libres, y confirman la presencia de compuestos como kaempferitrina y astragalin (Cid-Ortega *et al.*, 2021).

Por otro lado, *E. carlinae* presentó una disminución en los niveles de CAT, parecidos a Deferiprona igualando el control. Se ha comprobado que el extracto de acetato de etilo de *E. carlinae* logra restablecer, en gran medida, la actividad de CAT en el hígado de ratas diabéticas a las que se les indujo con estreptozotocina. Esto se demostró en una investigación experimental que mostró cómo este tratamiento disminuyó el estrés oxidativo y restauró la actividad del sistema antioxidante, entre la que se encuentran CAT, así como también produjo resultados antiinflamatorios e hipolipemiantes (Trejo-Hurtado *et al.*, 2023).

Finalmente, los resultados del grupo que recibió el tratamiento con *P. indica*, indican una mejoría significativa en la actividad de catalasa, alcanzando cifras que se acercan a niveles normales. Se ha observado en estudios experimentales de diabetes que los extractos de *P. indica* tienen un efecto protector sobre la función mitocondrial y la actividad de catalasa del tejido renal, lo que confirma su función en la defensa adaptativa contra el estrés oxidante (Landa-Moreno *et al.*, 2023). Los resultados se pueden explicar mediante dos mecanismos. En primer lugar, la presencia de metabolitos fenólicos (por ejemplo, ácido elágico, flavonoides y elagitaninos) que sirven como antioxidantes directos al actuar como donadores de electrones y disminuir la generación de especies reactivas del oxígeno (ERO). Por otro lado, tiene un efecto modulador en la vía de señalización Nrf2/ARE (Li *et al.*, 2008).

En el presente estudio, los resultados mostraron que la sobrecarga de hierro tiene un aumento importante de glutatión total (GSSG + GSH), así como del glutatión reducido y glutatión oxidado en el grupo con sobrecarga de hierro. Este incremento en los niveles del glutatión sugieren una respuesta adaptativa al estrés oxidante

generado por la sobrecarga de hierro, ya que se inducen mecanismos antioxidantes compensatorios, ya que busca contrarrestar el incremento de ERO. El glutatión es un tripéptido que se compone de glicina, glutamato y cisteína. Se caracteriza por su mecanismo antioxidante, que consiste en la oxidación del glutatión reducido (GSH) a glutatión oxidado (GSSH) por la enzima glutatión peroxidasa (GPx) mediante la reducción del grupo sulfhidrilo del GSH y peróxido de hidrógeno para producir agua (Sousa *et al.*, 2020). Los resultados obtenidos concuerdan con lo reportado por Wu *et al.*, (2021), quienes realizaron un estudio en hígado de ratones con sobrecarga de hierro y se observaron niveles elevados de GSH, debido a la pérdida de GPX4 que no logró disminuir adecuadamente el daño lipídico provocado por las ERO en los ratones. La regulación positiva compensatoria de la expresión de Slc7a11 puede ser la causa del aumento en el nivel de GSH. Slc7a11 es una componente esencial del sistema antiportador de glutamato/cisteína, el cual controla la producción descendente de GSH, un antioxidante fundamental que elimina los peróxidos lipídicos y reprime la ferroptosis. Slc7a11, con el propósito de contrarrestar los daños generados debido al exceso de hierro, transporta más cisteína hacia las células para producir GSH. En línea con descubrimientos previos, constataron que el exceso de hierro puede incrementar de manera constante la expresión de Slc7a11 mediante el eje ERO–NRF2–ARE. Asimismo, el exceso de hierro provocó una inhibición importante en la fosforilación de NRF2, un regulador maestro de la respuesta antioxidante. Esto se debe a que gran cantidad de sus genes diana están involucrados en la prevención o rectificación de desbalances redox en las células. Este podría ser otro motivo de la ferroptosis provocada por el exceso de hierro, dado que GPX4 es un objetivo transcripcional específico de NRF2 (Kerins y Ooi, 2018). Así también, se demostró que GSH compensa la disminución de la actividad de SOD (Aquilano *et al.*, 2014). Por otro lado, se observaron niveles elevados de GSH/GSSG en los grupos con sobrecarga de hierro. Por consiguiente, las modificaciones en la relación GSH/GSSG son esenciales para el ajuste de la transducción de señales, incluso cuando se presenta un leve estrés oxidativo.

Por otro lado, los tratamientos con deferiprona, así como los extractos de *J. spicigera*, *E. carlinae* y *P. indica* consiguieron disminuir los niveles de glutatión en la

sobrecarga de hierro. Esto indica que estos tratamientos tienen un efecto protector porque disminuyen la producción de ERO, lo que lleva a una reducción en la necesidad de sobreexpresión compensatoria de metabolitos y enzimas antioxidantes, como el glutatión reducido (GSH). En esta dirección, la deferiprona opera fundamentalmente a través de la quelación del hierro libre, restringiendo así la reacción de Fenton y el posterior desarrollo de radicales hidroxilo (Kontoghiorghe y Kontoghiorghe, 2020). A su vez, se ha comprobado que los extractos de *J. spicigera*, *E. carlinae* y *P. indica* contienen flavonoides y compuestos fenólicos con propiedades antioxidantes, que tienen la capacidad de regular la vía Nrf2/ARE, lo cual propicia un balance redox más estable y disminuye la sobreactivación del sistema de glutatión (Bazylko *et al.*, 2013; Arana-Argáez *et al.*, 2016; Baqueiro-Peña y Guerrero-Beltrán, 2014; Luo *et al.*, 2023). En resumen, estos hallazgos señalan que los extractos no solamente neutralizan las ERO de manera directa o evitan su formación, sino que además ayudan a restablecer la homeostasis oxidativa al impedir que mecanismos de defensa como el glutatión se hiperactiven y eventualmente se agote.

En el presente estudio, la sobrecarga de hierro se observó un aumento tanto en MDA como 4-HNE. Esto indica el daño oxidativo en los lípidos de membrana, especialmente en aquellos que tienen ácidos grasos poliinsaturados, se ve favorecido por un exceso de hierro. Ya que el exceso de hierro, aumenta la reserva lábil produciendo así reacciones del tipo Haber-Weiss/Fenton dando lugar a radicales hidroxilos, así como ERO (Lu *et al.*, 2024). La peroxidación lipídica son reacciones en cadena, en la cual los oxidantes, que pueden ser especies no radicales o radicales libres, reaccionan con los lípidos de dobles enlaces carbonocarbono, siendo los más afectados aquellos que contienen ácidos grasos poliinsaturados (PUFA). Esto consiste en extraer hidrógeno de un carbono e introducir oxígeno, dando lugar a hidroperóxidos y radicales peroxilo lipídicos. Hay dos biomarcadores que se examinaron, el 4-hidroxi-2-nonenal (4-HNE) y el malondialdehído (MDA) (Ayala *et al.*, 2014). El MDA es relativamente fácil de cuantificar y es abundante, lo que lo hace un indicador sensible del nivel de daño oxidativo en lípidos. No obstante, tiene limitaciones en términos de especificidad a

causa de potenciales interferencias analíticas. A pesar de ser menos abundante, el 4-HNE es altamente reactivo y se considera un marcador más específico porque, aparte de mostrar la peroxidación lipídica, interviene en la modificación del ADN y proteínas, lo que afecta a los procesos de señalización celular (Gęgotek y Skrzydlewska, 2019). Por esta razón, la evaluación simultánea de MDA y 4-HNE ofrece una perspectiva más amplia, ya que posibilita evaluar no solo la gravedad del daño oxidativo, sino también sus efectos funcionales en la célula. Por otro lado, el tratamiento con Deferiprona, mostró una disminución en los niveles de peroxidación lipídica (MDA y 4-HNE), esto concuerda con lo reportado por (Timoshnikov *et al.*, 2021) donde se confirma que la Deferiprona puede oxidar con rapidez el Fe^{2+} en Fe^{3+} y crear un complejo estable de tipo Fe^{3+} -DFP. Esto es beneficioso debido a que: se disminuye el número de iones Fe^{2+} libres que están disponibles para la reacción de Fenton. El Fe^{3+} en su forma acomplejada es mucho menos reactivo, por lo que no estimula la peroxidación de los lípidos. Asimismo, se observó que *J. spicigera*, *E. carlinae* y *P. indica* también provocaron una disminución de la peroxidación lipídica. Los resultados concuerdan con los ya reportados (Landa-Moreno *et al.*, 2023; García-Cerrillo *et al.*, 2018; Awad *et al.*, 2015). Esto se debe a diversos mecanismos que se complementan, ya que se ha reportado que compuestos principalmente flavonoides como fisetina, imperatorina baicaleína y formonnetina restauran la expresión de SLC7A11 y GPX4. Al estabilizar los niveles intracelulares de ERO, también contrarrestó la ferroptosis, lo que destaca su potencia para garantizar la homeostasis redox. Por otro lado, se reportó que regulan vías como Nrf2/ARE, regula a la baja los niveles de Fe^{2+} , 4-HNE y MDA. Asimismo, en células epiteliales tubulares renales que recibieron tratamiento con inductores de ferroptosis, evitó la translocación de ATF3 y Smad3 (Liu *et al.*, 2025). Los resultados respaldan la idea de que los extractos protegen a través de tres vías: neutralización directa de radicales, quelación del hierro y estimulación de las defensas antioxidantes internas.

11. Conclusión

Los extractos etanólicos de *Justicia spicigera* y *Eryngium carlinae* mostraron una disminución en los niveles de hierro en hígado, lo que sugiere un mecanismo de quelación y movilización del hierro tisular, así como su posterior eliminación, además de la regulación del estrés oxidante. Dichas acciones se deben probablemente a la presencia de metabolitos secundarios bioactivos en los extractos.

12. Referencias

1. Alexandria V. Harrison, Felipe Ramos Lorenzo, Donald A. McClain. 2023. Iron and the Pathophysiology of Diabetes. *Annual Review Physiology*. 85:339-362. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022522-102832>.
2. Ang, H. Y., Subramani, T., Yeap, S. K., Omar, A. R., Ho, W. Y., Abdullah, M. P., & Alitheen, N. B. (2014). Immunomodulatory effects of *Potentilla indica* and *Dendrophthoe pentandra* on mice splenocytes and thymocytes. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 7(6), 1733–1737. [10.3892/etm.2014.1657](https://doi.org/10.3892/etm.2014.1657).
3. Aquilano, K., Baldelli, S., & Ciriolo, M. R. (2014). Glutathione: New roles in redox signaling for an old antioxidant. *Frontiers in Pharmacology*, 5, 196. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00196>.
4. Arana-Argáez, V., Alonso-Castro, A. J., Yáñez-Barrientos, E., Euan-Canto, A., Torres-Romero, J. C., Isiordia-Espinoza, M. A., Brennan-Bourdon, L. M., Juárez-Vázquez, M. del C., & González-Ibarra, A. A. (2016). In vitro and in vivo anti-inflammatory effects of an ethanol extract from the aerial parts of *Eryngium carlinae* F. Delaroche (Apiaceae). *Journal of Ethnopharmacology*, 190, 287–294. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.06.038>

5. Autenrieth, F., Tajkhorshid, E., Baudry, J., & Luthey-Schulten, Z. (2004). Classical force field parameters for the heme prosthetic group of cytochrome c. *Journal of Computational Chemistry*, 25(13), 1613–1622. <https://doi.org/10.1002/jcc.20079>.

6. Awad, N. E., Abdelkawy, M. A., Hamed, M. A., Souleman, A. M., Abdelrahman, E. H., & Ramadan, N. S. (2015). Antioxidant and hepatoprotective effects of *Justicia spicigera* ethyl acetate fraction and characterization of its anthocyanin content. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 7(8), 91-96.

7. Ayala, A., Muñoz, M. F., & Argüelles, S. (2014). Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2014(1), 360438. <https://doi.org/10.1155/2014/360438>.

8. Baqueiro-Peña, I., & Guerrero-Beltrán, J. A. (2014). Uses of *Justicia spicigera* in medicine and as a source of pigments. *Functional Foods in Health and Disease*, 4(9), 401-414. <https://doi.org/10.31989/ffhd.v4i9.150>.

9. Bazytko, A., Piwowarski, J. P., Filipek, A., Bonarewicz, J., & Tomczyk, M. (2013). In vitro antioxidant and anti-inflammatory activities of extracts from *Potentilla recta* and its main ellagitannin, agrimoniin. *Journal of Ethnopharmacology*, 149(1), 222–227. doi.org/10.1016/j.jep.2013.06.026.

10. Binding, A., Ward, R., Tomlinson, G., & Kuo, K. H. M. (2019). Deferiprone exerts a dose-dependent reduction of liver iron in adults with iron overload. *European Journal of Haematology*, 103(2), 80–87. <https://doi.org/10.1111/ejh.13244>.

11. Braymer, J. J., Freibert, S. A., Rakwalska-Bange, M., & Lill, R. (2021). Mechanistic concepts of iron-sulfur protein biogenesis in Biology. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1868(1), 118863. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2020.118863>.
12. Brissot, P., Pietrangelo, A., Adams, P. C., De Graaff, B., McLaren, C. E., & Loréal, O. (2018). Haemochromatosis. *Nature reviews Disease primers*, 4(1), 1-15. doi:10.1038/nrdp.2018.16.
13. Brissot, P., Ropert, M., Le Lan, C., & Loréal, O. (2012). Non-transferrin bound iron: A key role in iron overload and iron toxicity. *Biochimica et Biophysica Acta-General Subjects*, 1820(3), 403–410. doi:10.1016/j.bbagen.2011.07.01.
14. Brown, K. E., Mathahs, M. M., Broadhurst, K. A., & Weydert, J. (2006). Chronic iron overload stimulates hepatocyte proliferation and cyclin D1 expression in rodent liver. *Translational research: the journal of laboratory and clinical medicine*, 148(2), 55–62. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2006.03.002>.
15. Brown, R. A. M., Richardson, K. L., Kabir, T. D., Trinder, D., Ganss, R., & Leedman, P. J. (2020). Altered Iron Metabolism and Impact in Cancer Biology, Metastasis, and Immunology. *Frontiers in Oncology*, 10. doi:10.3389/fonc.2020.00476.
16. Camaschella, C., Nai, A., & Silvestri, L. (2020). Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica*, 105(2), 260–272. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.232124>.
17. Camiolo, G., Tibullo, D., Giallongo, C., Romano, A., Parrinello, N. L., Musumeci, G., Di Rosa, M., Vicario, N., Brundo, M. V., Amenta, F., Ferrante, M., Copat, C., Avola, R., Li Volti, G., Salvaggio, A., Di Raimondo, F., &

- Palumbo, G. A. (2019). α -Lipoic Acid Reduces Iron-induced Toxicity and Oxidative Stress in a Model of Iron Overload. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(3), 609. <https://doi.org/10.3390/ijms20030609>.
18. Cárdenas-Valdovinos, J. G., García-Ruiz, I., Angoa-Pérez, M. V., & MenaViolante, H. G. (2023). Ethnobotany, Biological Activities and Phytochemical Compounds of Some Species of the Genus *Eryngium* (Apiaceae), from the Central-Western Region of Mexico. *Molecules*, 28(10), 4094. <https://doi.org/10.3390/molecules28104094>.
19. Carneiro, M. R. B., Sallum, L. O., Martins, J. L. R., Peixoto, J. d. C., Napolitano, H. B., & Rosseto, L. P. (2023). Overview of the *Justicia* Genus: Insights into Its Chemical Diversity and Biological Potential. *Molecules*, 28(3), 1190. <https://doi.org/10.3390/molecules28031190>.
20. Castro-Muñoz, R., León-Becerril, E., & García-Depraect, O. (2022). Beyond the Exploration of Muicle (*Justicia spicigera*): Reviewing Its Biological Properties, Bioactive Molecules and Materials Chemistry. *Processes*, 10(5), 1035. <https://doi.org/10.3390/pr10051035>.
21. Cemonesi, L., Forni, G. L., Soriani, N., Lamagna, M., Fermo, I., Daraio, F., & Cazzola, M. (2005). Genetic and clinical heterogeneity of ferroportin disease. *British Journal of Haematology*, 131(5), 663–670. doi:10.1111/j.13652141.2005.05815.x.
22. Charlebois, E., & Pantopoulos, K. (2023). Nutritional Aspects of Iron in Health and Disease. *Nutrients*, 15 (11), 2441. <https://doi.org/10.3390/nu15112441>.
23. Cid-Ortega, S., Monroy-Rivera, J. A., & González-Ríos, Ó. (2021). Extraction of Kaempferitrin and Astragalin from *Justicia spicigera* by Supercritical Fluid Extraction and Its Comparison with Conventional Extraction. *Journal of Food*

Engineering and Technology, 10(2).
<https://doi.org/10.32732/jfet.2021.10.2.35>.

24. Corradini, E., & Pietrangelo, A. (2012). Iron and steatohepatitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 27, 42–46. doi:10.1111/j.14401746.2011.07014.x.
25. Crichton, R. (2016). Solution Chemistry of Iron. Iron metabolism: From molecular mechanisms to clinical consequences (pp 1-21). John Wiley & Son. Doi:10.1002/9781118925645
26. D'Autréaux, B., & Toledano, M. B. (2007). ROS as signalling molecules: mechanisms that generate specificity in ROS homeostasis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 8(10), 813–824. doi:10.1038/nrm2256.
27. Denisse, P. A., Armando, L. G. J., Luis, P. C., Juan, V. M., & Oscar, C. H. (2022). Análisis fitoquímico de Justicia spicigera (Schltdl.) en comunidades totonacas. *Investigación multidisciplinaria journal CIM*. Vol, 10(1). ISSN: 2007 8102
28. Dijiong, W., Xiaowen, W., Linlong, X., Wenbin, L., Huijin, H., Baodong, Y., & Yuhong, Z. (2019). Iron chelation effect of curcumin and baicalein on aplastic anemia mouse model with iron overload. *Iranian journal of basic medical sciences*, 22(6), 660–668. <https://doi.org/10.22038/ijbms.2019.30840.7440>.
29. Dikalova, A. E., Itani, H. A., Nazarewicz, R. R., McMaster, W. G., Flynn, C. R., Uzhachenko, R., Fessel, J. P., Gamboa, J. L., Harrison, D. G., & Dikalov, S. I. (2017). Sirt3 impairment and SOD2 hyperacetylation in vascular oxidative stress and hypertension. *Circulation Research*, 121(5), 564–574.

<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310933>.

30. Donker, A. E., Raymakers, R. A. P., Vlasveld, L. T., van Barneveld, T., Terink, R., Dors, N., & Swinkels, D. W. (2014). Practice guidelines for the diagnosis and management of microcytic anemias due to genetic disorders of iron metabolism or heme synthesis. *Blood*, 123(25), 3873–3886. doi:10.1182/blood-2014-01-548776.
31. Douglas B Kell, Etheresia Pretorius, Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells, *Metallomics*, Volume 6, Issue 4, April 2014, Pages 748–773, <https://doi.org/10.1039/c3mt00347g>.
32. Ebrahimzadeh, M. A., Nabavi, S. M., & Nabavi, S. F. (2009). Correlation between the in vitro iron chelating activity and poly phenol and flavonoid contents of some medicinal plants. *Pakistan journal of biological sciences: PJBS*, 12(12), 934–938. <https://doi.org/10.3923/pjbs.2009.934.938>.
33. Ecoregistros. (s.f.). *Potentilla indica* .Recuperado el 28 de enero del 2025 de <https://www.ecoregistros.org/site/imagen.php?id=493677>.
34. Esquivel-Gutiérrez, E.R.; Noriega-Cisneros, R.; Bello-González, M.A.; Saavedra-Molina, A.; Salgado-Garciglia, R. Plantas Utilizadas En La Medicina Tradicional Mexicana Con Propiedades Antidiabéticas y Antihipertensivas. *Biológicas* 2012, 14, 45–52.
35. Fallahzadeh, A. R., Zarei, M., & Mohammadi, S. (2016). Preliminary phytochemical screening, analgesic and anti-inflammatory effect of *Eryngium pyramidale* Boiss. & Husson essential oil in male rat. *Entomology and Applied Science Letters*, 3(5), 140–147. ISSN 2349-2864.

36. Fernández-Real, J. M., & Manco, M. (2014). Effects of iron overload on chronic metabolic diseases. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2(6), 513–526. doi:10.1016/s2213-8587(13)70174-8.
37. Fernandez, M. T., Mira, M. L., Florêncio, M. H., & Jennings, K. R. (2002). Iron and copper chelation by flavonoids: an electrospray mass spectrometry study. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 92(2), 105-111. [https://doi.org/10.1016/S0162-0134\(02\)00511-1](https://doi.org/10.1016/S0162-0134(02)00511-1).
38. Flores-Jiménez, Juan Antonio, Saldaña-Vázquez, Roxana, VillarrealMartínez, Laura, Gutiérrez-Aguirre, César Homero, Jaime-Pérez, José Carlos, Cantú-Rodríguez, Olga Graciela, González-Llano, Oscar, & GómezAlmaguer, David. (2017). Frecuencia de sobrecarga de hierro en pacientes con enfermedades hematológicas. *Salud Pública de México*, 59(2), 120-122. <https://doi.org/10.21149/8179>.
39. Forman, H. J., & Zhang, H. (2021). Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20(9), 689–709. Doi:10.1038/s41573-021-00233-1.
40. García-Cerrillo D, Noriega-Cisneros R, Peña-Montes D, Huerta-Cervantes M, Ríos-Silva M, Salgado- Garciglia R, Montoya-Pérez R, Saavedra-Molina A (2018) Antioxidant Effects of Eryngium carlinae in Diabetic Rats. *Asian Journal of Applied Sciences*, 6(5). Doi: 10.24203/ajas.v6i5.5482.
41. Gęgotek, A., & Skrzydlewska, E. (2019). Biological effect of protein modifications by lipid peroxidation products. *Chemistry and physics of lipids*, 221, 46-52. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2019.03.011>.
42. Gkouvatsos, K., Papanikolaou, G., & Pantopoulos, K. (2012). Regulation of iron transport and the role of transferrin. *Biochimica et Biophysica Acta*

43. Grigoras, A. G. (2017). Catalase immobilization A review. *Biochemical Engineering Journal*, 117, 1–20. doi:10.1016/j.bej.2016.10.021.
44. Hannibal, L., Tomasina, F., Capdevila, D. A., Demicheli, V., Tórtora, V., Alvarez-Paggi, D., & Radi, R. (2016). Alternative Conformations of Cytochrome c: Structure, Function, and Detection. *Biochemistry*, 55(3), 407– 428. doi: 10.1021/acs.biochem.5b0138.
45. Hawula, Z. J., Secondes, E. S., Wallace, D. F., Rishi, G., & Subramaniam, V. N. (2021). The effect of the flavonol rutin on serum and liver iron content in a genetic mouse model of iron overload. *Bioscience reports*, 41(7).
<https://doi.org/10.1042/BSR20210720>.
46. Hernández-Rodríguez, P., Pabón Baquero, L., & Rodríguez Larrota, H. (2019). Flavonoids: Potential therapeutic agents by their antioxidant capacity. En M. A. Campos (Ed.), *Bioactive compounds: Health benefits and potential applications* (pp. 265–288). *Elsevier*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12814775-7.00014-3>.
47. Hsu, C. C., Senussi, N. H., Fertrin, K. Y., & Kowdley, K. V. (2022). Iron overload disorders. *Hepatology communications*, 6(8), 1842–1854. <https://doi.org/10.1002/hep4.2012>.
48. Huang, X., & Groves, J. T. (2017). Activation of oxygen and radical transformations in heme proteins and metalloporphyrins. *Chemical Reviews*, 118(5), 2491–2553. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00373>.

49. Joshi, R., Shvartsman, M., Morán, E., Lois, S., Aranda, J., Barqué, A., de la Cruz, X., Bruguera, M., Vagace, J. M., Gervasini, G., Sanz, C., & Sánchez, M. (2015). Functional consequences of transferrin receptor-2 mutations causing hereditary hemochromatosis type 3. *Molecular genetics & genomic medicine*, 3(3), 221–232. <https://doi.org/10.1002/mgg3.136>.
50. Kalinina, E. (2024). Glutathione-Dependent Pathways in Cancer Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(15), 8423. <https://doi.org/10.3390/ijms25158423>.
51. Karp, G. (2013). *Biología celular y molecular: Conceptos y experimentos* (7^a ed.). McGraw-Hill.
52. Katsarou, A., & Pantopoulos, K. (2020). Basics and principles of cellular and systemic iron homeostasis. *Molecular Aspects of Medicine*, 100866. doi: 10.1016/j.mam.2020.100866.
53. Kawabata, H. (2017). The mechanisms of systemic iron homeostasis and etiology, diagnosis, and treatment of hereditary hemochromatosis. *International Journal of Hematology*, 107(1), 31–43. doi:10.1007/s12185017-2365-3.
54. Kejík, Z., Kaplánek, R., Masařík, M., Babula, P., Matkowski, A., Filipenský, P., Veselá, K., Gburek, J., Sýkora, D., Martásek, P., & Jakubek, M. (2021). Iron Complexes of Flavonoids-Antioxidant Capacity and Beyond. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(2), 646. <https://doi.org/10.3390/ijms22020646>
55. Kejík, Z., Kaplánek, R., Masařík, M., Babula, P., Matkowski, A., Filipenský, P., Veselá, K., Gburek, J., Sýkora, D., Martásek, P., & Jakubek, M. (2021). Iron Complexes of Flavonoids-Antioxidant Capacity and Beyond.

- International Journal of Molecular Sciences*, 22(2), 646.
<https://doi.org/10.3390/ijms22020646>.
56. Kejík, Z., Kaplánek, R., Masařík, M., Babula, P., Matkowski, A., Filipenský, P., Veselá, K., Gburek, J., Sýkora, D., Martásek, P., & Jakubek, M. (2021). Iron Complexes of Flavonoids-Antioxidant Capacity and Beyond. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(2), 646.
<https://doi.org/10.3390/ijms22020646>.
57. Kerins, M. J., & Ooi, A. (2018). The roles of NRF2 in modulating cellular iron homeostasis. *Antioxidants & Redox Signaling*, 29(17), 1756–1773.
<https://doi.org/10.1089/ars.2017.7176>.
58. Kontoghiorghe, C. N., Kolnagou, A., & Kontoghiorghe, G. J. (2014). Antioxidant targeting by deferiprone in diseases related to oxidative damage. *Frontiers in Bioscience*, 19(6), 862-885.
59. Kontoghiorghe, G. J. (2023). Drug Selection and Posology, Optimal Therapies and Risk/Benefit Assessment in Medicine: The Paradigm of IronChelating Drugs. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(23), 16749. <https://doi.org/10.3390/ijms242316749>.
60. Kontoghiorghe, G. J. (2024). The Importance and Essentiality of Natural and Synthetic Chelators in Medicine: Increased Prospects for the Effective Treatment of Iron Overload and Iron Deficiency. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(9), 4654. <https://doi.org/10.3390/ijms25094654>.
61. Kontoghiorghe, G. J., & Kontoghiorghe, C. N. (2020). Iron and Chelation in Biochemistry and Medicine: New Approaches to Controlling Iron Metabolism and Treating Related Diseases. *Cells*, 9(6), 1456.
<https://doi.org/10.3390/cells9061456>.

62. Kontoghiorghe, G. J., & Kontoghiorghe, C. N. (2020). Iron and Chelation in Biochemistry and Medicine: New Approaches to Controlling Iron Metabolism and Treating Related Diseases. *Cells*, 9(6), 1456. <https://doi.org/10.3390/cells9061456>.
63. Koppenol, W. H., & Hider, R. H. (2019). Iron and redox cycling. Do's and don'ts. *Free radical biology & medicine*, 133, 3–10. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.022>
64. Kosuru, R. Y., Roy, A., Das, S. K., & Bera, S. (2017). Gallic Acid and Gallates in Human Health and Disease: Do Mitochondria Hold the Key to Success? *Molecular Nutrition & Food Research*, 62(1),1700699. doi:10.1002/mnfr.201700699.
65. Kovtunovych, G., Eckhaus, M. A., Ghosh, M. C., Ollivierre-Wilson, H., & Rouault, T. A. (2010). Dysfunction of the heme recycling system in heme oxygenase 1-deficient mice: effects on macrophage viability and tissue iron distribution. *Blood*, 116(26), 6054–6062. doi:10.1182/blood-2010-03-272138.
66. Kurutas E. B. (2016). The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. *Nutrition journal*, 15(1), 71. <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0186-5>.
67. Lancu, T. C. (2011). Ultrastructural aspects of iron storage, transport and metabolism. *Journal of Neural Transmission*, 118(3), 329–335. doi:10.1007/s00702-011-0588-7.
68. Landa-Moreno, C. I., Trejo-Hurtado, C. M., Lemus-de la Cruz, J., PeñaMontes, D. J., Murillo-Villicaña, M., Huerta-Cervantes, M., Montoya-Pérez, R., Salgado-Garciglia, R., Manzo-Avalos, S., Cortés-Rojo, C., Monribot Villanueva, J. L., Guerrero-Analco, J. A., & Saavedra-Molina, A. (2023). Antioxidant Effect of the Ethyl Acetate Extract of *Potentilla indica* on

Kidney Mitochondria of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Plants*, 12(18), 3196. <https://doi.org/10.3390/plants12183196>.

69. Lane, D. J. R., Merlot, A. M., Huang, M. H., Bae, D. H., Jansson, P. J., Sahni, S., ... & Richardson, D. R. (2015). Cellular iron uptake, trafficking and metabolism: Key molecules and mechanisms and their roles in disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1853(5), 1130-1144. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2015.01.021>.
70. Lawen, A., & Lane, D. J. R. (2013). Mammalian Iron Homeostasis in Health and Disease: Uptake, Storage, Transport, and Molecular Mechanisms of Action. *Antioxidants & Redox Signaling*, 18(18), 2473–2507. doi:10.1089/ars.2011.4271.
71. Li, W., Khor, T. O., Xu, C., Shen, G., Jeong, W. S., Yu, S., & Kong, A. N. (2008). Activation of Nrf2-antioxidant signaling attenuates NFκB inflammatory response and elicits apoptosis. *Biochemical Pharmacology*, 76(11), 1485–1489. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.07.017>.
72. Lill, R. (2009). Function and biogenesis of iron–sulphur proteins. *Nature*, 460(7257), 831–838. doi:10.1038/nature08301.
73. Liu, K., Yu, M., He, Y., Wang, T., Li, G., Wang, L., & Zhong, X. (2025). Inhibitory effects of herbal monomers on ferroptosis in renal fibrosis: A review and mechanistic study. *Frontiers in Pharmacology*, 16, 1610573. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1610573>.
74. Loizzo, M. R., Tundis, R., Bonesi, M., Menichini, F., Mastellone, V., Avallone, L., & Menichini, F. (2012). Radical scavenging, antioxidant and metal chelating activities of *Annona cherimola* Mill. (cherimoya) peel and pulp in relation to their total phenolic and total flavonoid contents. *Journal of Food*

Composition and Analysis, 25(2), 179-184.

<https://doi.org/10.1016/j.jfca.2011.09.002>.

75. Londoño Moreira, L. C., & Dueñas Rivadeneira, A. A. (2024). Uso potencial del pigmento de Muicle (*Justicia spicigera*) en la industria alimentaria. *Journal of Science and Research*, *E-ISSN: 2528-8083*. <https://doi.org/10.5281/zenodo.13909871>.
76. Lu, S., Liu, Z., Qi, M., Wang, Y., Chang, L., Bai, X., Jiao, Y., Chen, X., & Zhen, J. (2024). Ferroptosis and its role in osteoarthritis: Mechanisms, biomarkers, and therapeutic perspectives. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 12, 1510390. <https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1510390>.
77. Luo, J.-H., Li, J., Shen, Z.-C., Lin, X.-F., Chen, A.-Q., Wang, Y.-F., Gong, E.S., Liu, D., Zou, Q., & Wang, X.-Y. (2023). Avances en los efectos de promoción de la salud de los polisacáridos naturales: Regulación sobre la vía antioxidante Nrf2. *Frontiers in Nutrition*, 10, 1102146. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1102146>.
78. Macáková, K., Mladěnka, P., Filipský, T., Říha, M., Jahodář, L., Trejtnar, F., Bovicelli, P., Proietti Silvestri, I., Hrdina, R., & Saso, L. (2012). Iron reduction potentiates hydroxyl radical formation only in flavonols. *Food chemistry*, 135(4), 2584–2592. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.06.107>.
79. Mahmoodi, M., Mohammadi, S., & Enayati, F. (2016). Evaluation of the antinociceptive effect of hydroalcoholic extract of *Potentilla reptans* L. in the adult male rat. *SSU_Journals*, 24(3), 201-210. <https://jssu.ssu.ac.ir/article-1-3153-en.html>.
80. Mancardi, D., Mezzanotte, M., Arrigo, E., Barinotti, A., & Roetto, A. (2021). Iron Overload, Oxidative Stress, and Ferroptosis in the Failing Heart and Liver. *Antioxidants*, 10(12), 1864. <https://doi.org/10.3390/antiox10121864>.

81. Martínez, M., 1979. Catálogo de nombres vulgares y científicos de plantas mexicanas. Fondo de Cultura Económica. México, D. F.
82. McDowell, L. A., Kudaravalli, P., Chen, R. J., & et al. (2024). *Iron overload*. En *StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing. Recuperado el 26 de Enero del 2025 de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526131/>.
83. Meng, F. X., Hou, J. M., & Sun, T. S. (2017). Effect of oxidative stress induced by intracranial iron overload on central pain after spinal cord injury. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 12, 24. <https://doi.org/10.1186/s13018-017-0526-y>.
84. Messner, D. J., Rhieu, B. H., & Kowdley, K. V. (2013). Iron overload causes oxidative stress and impaired insulin signaling in AML-12 hepatocytes. *Digestive diseases and sciences*, 58(7), 1899–1908. <https://doi.org/10.1007/s10620-013-2648-3>
85. Meynard, D., Babitt, J. L., & Lin, H. Y. (2013). The liver: conductor of systemic iron balance. *Blood*, 123(2), 168–176. doi:10.1182/blood-2013-06427757.
86. Milic, S., Mikolasevic, I., Orlic, L., Devcic, E., Starcevic-Cizmarevic, N., Stimac, D., Kapovic, M., & Ristic, S. (2016). The Role of Iron and Iron Overload in Chronic Liver Disease. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 22, 2144–2151. <https://doi.org/10.12659/msm.896494>.
87. Miličević, A., & Raos, N. (2016). Modelling of protective mechanism of iron (II)-polyphenol binding with OH-related molecular descriptors. *Croatica chemica acta*, 89(4), 511-515. <https://doi.org/10.5562/cca2996>.

88. Mira, L., Fernandez, M. T., Santos, M., Rocha, R., Florêncio, M. H., & Jennings, K. R. (2002). Interactions of flavonoids with iron and copper ions: a mechanism for their antioxidant activity. *Free radical research*, 36(11), 1199– 1208. <https://doi.org/10.1080/1071576021000016463>
89. Mobarra, N., Shanaki, M., Ehteram, H., Nasiri, H., Sahmani, M., Saeidi, M., Goudarzi, M., Pourkarim, H., & Azad, M. (2016). A Review on Iron Chelators in Treatment of Iron Overload Syndromes. *International journal of hematology-oncology and stem cell research*, 10(4), 239–247. PMID: 27928480
90. Moreno-Carralero, M.-I., Muñoz-Muñoz, J.-A., Cuadrado-Grande, N., López-Rodríguez, R., José Hernández-Alfaro, M., del Castillo-Rueda, A., & MoránJiménez, M.-J. (2014). A novel mutation in the SLC40A1 gene associated with reduced iron export in vitro. *American Journal of Hematology*, 89(7), 689–694. doi:10.1002/ajh.23714.
91. Murillo-Godínez, G. (2019). Hemocromatosis. *Medicina Interna de México*, 35(6), 896-905. 10.24245/mim.v35i6.2693.
92. Murillo-Villicaña, M., Noriega-Cisneros, R., Peña-Montes, D. J., HuertaCervantes, M., Aguilera-Méndez, A., Cortés-Rojo, C., Salgado-Garciglia, R., Montoya-Pérez, R., Riveros-Rosas, H., & Saavedra-Molina, A. (2022). Antilipidemic and Hepatoprotective Effects of Ethanol Extract of *Justicia spicigera* in Streptozotocin Diabetic Rats. *Nutrients*, 14(9), 1946. <https://doi.org/10.3390/nu14091946>.
93. Nairz, M., Theurl, I., Swirski, F. K., & Weiss, G. (2017). “Pumping iron” how macrophages handle iron at the systemic, microenvironmental, and cellular levels. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 469(3-4), 397–418. doi:10.1007/s00424-017-1944-8.

94. Nakmura, T., Naguro, I., & Ichijo, H. (2019). Iron homeostasis and ironregulated ROS in cell death, senescence and human diseases. *Biochimica et Biophysica Acta* (BBA) – GeneralSubjects. doi:10.1016/j.bbagen.2019.06.010.
95. Noriega-Cisneros, R., Peña-Montes, D. J., Huerta-Cervantes, M., TorresMartínez, R., Huerta, M., Manzo-Avalos, S., & Saavedra-Molina, A. (2020). Eryngium carlinae Ethanol Extract Corrects Lipid Abnormalities in Wistar Rats with Experimental Diabetes. *Journal of Medicinal Food*, 23(8), 827–833. doi:10.1089/jmf.2019.0189.
96. Nuñez, E. (2025, abril 25). El muicle es una planta que, además de ser antiansiedad, es muy fácil de cuidar. AD Magazine.
<https://www.admagazine.com/articulos/muicle-planta-que-es-para-que-sirvepropiedades-contrala-ansiedad>
97. Pérez-Aguilar, F. (2006). Nuevos conceptos patogénicos sobre la hemocromatosis hereditaria. *Gastroenterología y Hepatología*, 29(6), 358–365. doi:10.1157/13089718.
98. Phumala Morales, N., Rodrat, S., Piromkraipak, P., Yamanont, P., Paiboonsukwong, K., & Fucharoen, S. (2022). Iron chelation therapy with deferiprone improves oxidative status and red blood cell quality and reduces redox-active iron in β -thalassemia/hemoglobin E patients. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 145, 112381.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112381>.
99. Piga, A., Longo, F., Duca, L., Roggero, S., Vinciguerra, T., Calabrese, R., & Cappellini, M. D. (2009). High nontransferrin bound iron levels and heart disease in thalassemia major. *American Journal of Hematology*, 84(1), 29–33. doi:10.1002/ajh.21317.

100. Piloni, N.E., Perazzo, J.C., Fernandez, V. *et al.* Sub-chronic iron overload triggers oxidative stress development in rat brain: implications for cell protection. *Biometals* 29, 119–130 (2016). <https://doi.org/10.1007/s10534015-9902-4>.
101. Pliszko, A., Wójcik, T., & Kostrakiewicz-Gierałt, K. (2024). Phytosociological and Abiotic Factors Influencing the Coverage and Morphological Traits of the Invasive Alien *Potentilla indica* (Rosaceae) in Riparian Forests and Other Urban Habitats: A Case Study from Kraków, Southern Poland. *Forests*, 15(12), 2229. <https://doi.org/10.3390/f15122229>.
102. *Potentilla indica*. (s. f.). En Plants of the NC State University – Plant Database. North Carolina State University. <https://plants.ces.ncsu.edu/plants/potentilla-indica/>.
103. Ranjbaran, P., & Moradkhani, S. (2022). Iron Chelating Activity of *Nepeta Crispa* Willd., an Endemic Plant in the West of Iran. *Avicenna Journal of Medical Biochemistry*, 10(1), 65-70. doi:10.34172/ajmb.2022.09.
104. Rathod, N. R., Bhalodia, P. N., Mandavia, M. K., & Vyas, B. R. M. (2022). Identification of potential inhibitors from *Urginea indica* metabolites against *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae* and *Magnaporthe oryzae* receptors. *Frontiers in Agronomy*, 4, 922306. <https://doi.org/10.3389/fagro.2022.922306>.
105. Regino-Agamez, C. A., Pacheco-Paternina, J. E., Navarro-Beleño, K., & Luján-Ramos, M. A. (2021). Aspectos relevantes en hemocromatosis hereditaria. Editora Médica Colombiana S.A., 2(1). <https://doi.org/10.52784/27112330.128>.
106. Rhee, S. G. (2016). Overview on peroxiredoxin. *Molecules and cells*, 39(1), 1-5. <https://doi.org/10.14348/molcells.2016.2368>.

107. Roemhild, K., von Maltzahn, F., Weiskirchen, R., Knüchel, R., von Stillfried, S., & Lammers, T. (2021). Iron metabolism: pathophysiology and pharmacology. *Trends in pharmacological sciences*, 42(8), 640–656. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2021.05.001>.
108. Rouault, T. A. (2013). Iron metabolism in the CNS: implications for neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(8), 551–564. doi:10.1038/nrn3453.
109. Rzedowski, G. C. de & J. Rzedowski, 2001. Flora fanerogámica del Valle de México. 2a ed. Instituto de Ecología y Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad. Pátzcuaro, Michoacán, México.
110. Saavedra-Molina, A., & Devlin, T. M. (1997). Effect of extra-and intramitochondrial calcium on citrulline synthesis. *Amino Acids*, 12(3), 293–298. <https://doi.org/10.1007/BF01373009>
111. Saavedra-Molina, A., Lemus-de la Cruz, J., Landa-Moreno, C., MurilloVillicaña, M., García-Berumen, C., Montoya-Pérez, R., ... Cortés-Rojó, C. (2024). Antioxidant Activity of Natural Products from Medicinal Plants. *IntechOpen*. doi: 10.5772/intechopen.1004272.
112. Saito H. (2014). Metabolism of iron stores. *Nagoya journal of medical science*, 76(3-4), 235–254. PMID: [25741033](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25741033/)
113. Sánchez, M., Sabio, L., Gálvez, N., Capdevila, M., & Dominguez-Vera, J. M. (2017). Iron chemistry at the service of life. *IUBMB Life*, 69(6), 382–388. doi:10.1002/iub.1602.
114. Shander, A., Cappellini, M. D., & Goodnough, L. T. (2009). Iron overload and toxicity: the hidden risk of multiple blood transfusions. *Vox Sanguinis*, 97(3), 185–197. doi:10.1111/j.1423-0410.2009.01207.x.

115. Sharifi-Rad, M., Anil Kumar, N. V., Zucca, P., Varoni, E. M., Dini, L., Panzarini, E., ... Sharifi-Rad, J. (2020). Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases. *Frontiers in Physiology*, 11. doi:10.3389/fphys.2020.00694.
116. Sharma, N., & Lee, H. J. (2024). Multimodal applications of green carbon dots derived from *Potentilla indica* (mock strawberry): Antioxidant, antimicrobial, and quenching based quercetin sensor. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 12(6), 114216. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2024.114216>.
117. Siddique, A., & Kowdley, K. V. (2012). Review article: the iron overload syndromes. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 35(8), 876–893. doi:10.1111/j.1365-2036.2012.05051.x.
118. Sies, H. (2015). Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biology*, (4) 180–183. doi:10.1016/j.redox.2015.01.
119. Sies, H. (2020). Oxidative Stress: Concept and Some Practical Aspects. *Antioxidants*, 9(9), 852. <https://doi.org/10.3390/antiox9090852>.
120. Silva, A. M. N., & Rangel, M. (2022). The (Bio)Chemistry of Non-Transferrin-Bound Iron. *Molecules*, 27(6), 1784. <https://doi.org/10.3390/molecules27061784>.
121. Sohal, A., & Kowdley, K. V. (2024). A Review of New Concepts in Iron Overload. *Gastroenterology & hepatology*, 20(2), 98–107. PMID: 38414914.
122. Soman, A., & Adiga, U. (2018). Unbound iron binding capacity (UIBC) – An alternative lab parameter for iron stores? *International Journal of Biochemistry Research & Review*, 22(2), 1–7. <https://doi.org/10.9734/IJBCRR/2018/42323>.

123. Sousa, L., Oliveira, M. M., Pessôa, M. T. C., & Barbosa, L. A. (2020). Iron overload: Effects on cellular biochemistry. *Clinica Chimica Acta*, 504, 180–189. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.11.029>.
124. Sukhbaatar, N., & Weichhart, T. (2018). Iron Regulation: Macrophages in Control. *Pharmaceuticals*, 11(4), 137. <https://doi.org/10.3390/ph11040137>.
125. Tam, T. F., Leung-Toung, R., Li, W., Wang, Y., Karimian, K., & Spino, M. (2003). Iron chelator research: Past, present, and future. *Current Medicinal Chemistry*, 10(10), 983–995. DOI: 10.2174/0929867033457593
126. Thiagarajan, P., Parker, C. J., & Prchal, J. T. (2021). How Do Red Blood Cells Die?. *Frontiers in physiology*, 12, 655393. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.655393>.
127. Țichil, I., Mitre, I., Zdrenghea, M. T., Bojan, A. S., Tomuleasa, C. I., & Cenariu, D. (2024). A Review of Key Regulators of Steady-State and Ineffective Erythropoiesis. *Journal of Clinical Medicine*, 13(9), 2585. <https://doi.org/10.3390/jcm13092585>.
128. Timoshnikov, V. A., Kichigina, L. A., Selyutina, O. Y., Polyakov, N. E., & Kontoghiorghes, G. J. (2021). Antioxidant Activity of Deferasirox and Its Metal Complexes in Model Systems of Oxidative Damage: Comparison with Deferiprone. *Molecules*, 26(16), 5064. <https://doi.org/10.3390/molecules26165064>.
129. Toyokuni, S. (2002). Iron and carcinogenesis: from Fenton reaction to target genes. *Redox Report*, 7(4), 189–197. doi:10.1179/135100002125000596.
130. Trejo-Hurtado, C. M., Landa-Moreno, C. I., la Cruz, J. L.-d., Peña-Montes, D. J., Montoya-Pérez, R., Salgado-Garciglia, R., Manzo-Avalos, S., Cortés-

Rojo, C., Monribot-Villanueva, J. L., Guerrero-Analco, J. A., & Saavedra - Molina, A. (2023). An Ethyl Acetate Extract of *Eryngium carlinae* Inflorescences Attenuates Oxidative Stress and Inflammation in the Liver of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Antioxidants*, 12(6), 1235. <https://doi.org/10.3390/antiox12061235>.

131. Urrechaga Igartua, E., & Izquierdo Álvarez, S. (2015). Sobrecarga férrica secundaria a un rasgo beta talasémico. Educación Continua en Laboratorio Clínico, 26, 16-28. <https://www.seqc.es/download/tema/10/3883/297079778/1055343/cms/tema-2-sobrecarga-ferrica-secundaria-a-un-rasgo-talasemico.pdf/>.

132. Vallières, C., Benoit, O., Guittet, O., Huang, M. E., Lepoivre, M., GolinelliCohen, M. P., & Vernis, L. (2024). Iron-sulfur protein odyssey: exploring their cluster functional versatility and challenging identification. *Metallomics: integrated biometal science*, 16(5), mfae025. <https://doi.org/10.1093/mtomcs/mfae025>

133. Villa-Santiago, M., Camacho-Díaz, B. H., López-Bonilla, A., Mena-Violante, H. G., Cárdenas-Valdovinos, J. G., Ochoa-Cruz, Z., & Angoa-Pérez, M. V. (2025). Phytochemical Analysis and In-Vitro Biological Activities of Three Wild *Eryngium* Species: *E. beecheyanum*, *E. heterophyllum*, and *E. mexiae*. *Molecules*, 30(21), 4250. <https://doi.org/10.3390/molecules30214250>

134. Vlachodimitropoulou E, Sharp PA, Naftalin RJ. Quercetin-iron chelates are transported via glucose transporters. *Free Radic Biol Med*. 2011 Apr 15;50(8):934-44. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.01.005.

135. Vogt, A.-C. S., Arsiwala, T., Mohsen, M., Vogel, M., Manolova, V., & Bachmann, M. F. (2021). On Iron Metabolism and Its Regulation. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4591. <https://doi.org/10.3390/ijms22094591>.

136. Waldvogel-Abramowski, S., Waeber, G., Gassner, C., Buser, A., Frey, B. M., Favrat, B., & Tissot, J.D. (2014). Physiology of Iron Metabolism. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, 41(3), 213–221. doi:10.1159/000362888.
137. Wang, C., Wang, X., Song, G., Xing, H., Yang, L., Han, K., & Chang, Y. Z. (2021). A high-fructose diet in rats induces systemic iron deficiency and hepatic iron overload by an inflammation mechanism. *Journal of food biochemistry*, 45(1), e13578. <https://doi.org/10.1111/jfbc.13578>.
138. Wang, S. S., Wang, D. M., Pu, W. J., & Li, D. W. (2013). Phytochemical profiles, antioxidant and antimicrobial activities of three *Potentilla* species. *BMC Complementary and alternative medicine*, 13(1), 321. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-321>.
139. Wang, Y., Branicky, R., Noë, A., & Hekimi, S. (2018). Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling. *Journal of Cell Biology*, 217(6), 1915–1928. <https://doi.org/10.1083/jcb.201708007>.
140. Wikström, M. (2004). Cytochrome c oxidase: 25 years of the elusive proton pump. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*, 1655, 241–247. doi: 10.1016/j.bbabi.2003.0.
141. Wilson, M. T., & Reeder, B. J. (2007). Oxygen-binding haem proteins. *Experimental Physiology*, 93(1), 128–132. doi:10.1113/expphysiol.2007.
142. Wu, A., Feng, B., Yu, J., Yan, L., Che, L., Zhuo, Y., Luo, Y., Yu, B., Wu, D., & Chen, D. (2021). Fibroblast growth factor 21 attenuates iron overload–induced liver injury and fibrosis by inhibiting ferroptosis. *Redox Biology*, 46, 102131. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.102131>.

143. Yiannikourides, A., & Latunde-Dada, G. O. (2019). A Short Review of Iron Metabolism and Pathophysiology of Iron Disorders. *Medicines*, 6(3), 85. <https://doi.org/10.3390/medicines6030085>.
144. Yoshikawa, S. & Shimada, A. (2015). Reaction Mechanism of Cytochrome c Oxidase. *Chemical Reviews*, 115(4), 1936–1989. doi:10.1021/cr500266a.
145. Yu, Y., Jiang, L., Wang, H., Shen, Z., Cheng, Q., Zhang, P., Wang, J., Wu, Q., Fang, X., Duan, L., Wang, S., Wang, K., An, P., Shao, T., Chung, R. T., Zheng, S., Min, J., & Wang, F. (2020). Hepatic transferrin plays a role in systemic iron homeostasis and liver ferroptosis. *Blood*, 136(6), 726–739. <https://doi.org/10.1182/blood.2019002907>.
146. Zapata-Morales, J.R., Alonso-Castro, A.J., Domínguez, F., CarranzaÁlvarez, C., Castellanos, L.M.O., Martínez-Medina, R.M. and Pérez-Urizar, J. (2016), Antinociceptive Activity of an Ethanol Extract of *Justicia spicigera*. *Drug Development Research*, 77: 180-186. <https://doi.org/10.1002/ddr.21307>.
147. Zeb A. (2020). Concept, mechanism, and applications of phenolic antioxidants in foods. *Journal of food biochemistry*, 44(9), e13394. <https://doi.org/10.1111/jfbc.13394>.
148. Zoller, H., & Henninger, B. (2016). Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of Hemochromatosis. *Digestive Diseases*, 34(4), 364–373. doi:10.1159/000444549.
149. Zou, C., Liu, X., Xie, R., Bao, Y., Jin, Q., Jia, X., Li, L., & Liu, R. (2017). Deferiprone attenuates inflammation and myocardial fibrosis in diabetic cardiomyopathy rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 486(4), 930–936. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.03.127>.

María de los Ángeles Rangel Rosales

Estudio de los efectos quelantes de hierro de los metabolitos secundarios de las plantas medicinales *Eryngium carlinae*, Jus...

 Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Detalles del documento

Identificador de la entrega

trn:oid:::3117:549552700

Fecha de entrega

26 ene 2026, 9:49 a.m. GMT-6

Fecha de descarga

26 ene 2026, 9:54 a.m. GMT-6

Nombre del archivo

Estudio de los efectos quelantes de hierro de los metabolitos secundarios de las plantas medicin....pdf

Tamaño del archivo

8.1 MB

134 páginas

35.763 palabras

211.582 caracteres

18% Similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para ca...

Filtrado desde el informe

- Texto citado
- Texto mencionado
- Coincidencias menores (menos de 10 palabras)

Fuentes principales

- 17%  Fuentes de Internet
- 12%  Publicaciones
- 0%  Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

Marcas de integridad

N.º de alerta de integridad para revisión

-  **Texto oculto**
20 caracteres sospechosos en N.º de página
El texto es alterado para mezclarse con el fondo blanco del documento.

Los algoritmos de nuestro sistema analizan un documento en profundidad para buscar inconsistencias que permitirían distinguirlo de una entrega normal. Si advertimos algo extraño, lo marcamos como una alerta para que pueda revisarlo.

Una marca de alerta no es necesariamente un indicador de problemas. Sin embargo, recomendamos que preste atención y la revise.

Formato de Declaración de Originalidad y Uso de Inteligencia Artificial

Coordinación General de Estudios de Posgrado
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo



A quien corresponda,

Por este medio, quien abajo firma, bajo protesta de decir verdad, declara lo siguiente:

- Que presenta para revisión de originalidad el manuscrito cuyos detalles se especifican abajo.
- Que todas las fuentes consultadas para la elaboración del manuscrito están debidamente identificadas dentro del cuerpo del texto, e incluidas en la lista de referencias.
- Que, en caso de haber usado un sistema de inteligencia artificial, en cualquier etapa del desarrollo de su trabajo, lo ha especificado en la tabla que se encuentra en este documento.
- Que conoce la normativa de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, en particular los Incisos IX y XII del artículo 85, y los artículos 88 y 101 del Estatuto Universitario de la UMSNH, además del transitorio tercero del Reglamento General para los Estudios de Posgrado de la UMSNH.

Datos del manuscrito que se presenta a revisión		
Programa educativo	Maestría en Ciencias en Biología Experimental	
Título del trabajo	Estudio de los efectos quelantes de hierro de los metabolitos secundarios de las plantas medicinales <i>Eryngium carlinae</i> , <i>Justicia spicigera</i> y <i>Potentilla indica</i> in vitro y en ratas Wistar con sobrecarga de hierro	
	Nombre	Correo electrónico
Autor/es	María de los Ángeles Rangel Rosales	1642374d@umich.mx
Director	Francisco Alfredo Saavedra Molina	francisco.saavedra@umich.mx
Codirector		
Coordinador del programa	Mauro Manuel Martínez Pacheco	mae.cs.biologia.experimental@umich.mx

Uso de Inteligencia Artificial		
Rubro	Uso (sí/no)	Descripción
Asistencia en la redacción	Sí	Se utilizó inteligencia artificial como herramienta de apoyo para mejorar la redacción, claridad y coherencia del texto

Formato de Declaración de Originalidad y Uso de Inteligencia Artificial

Coordinación General de Estudios de Posgrado
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo



Uso de Inteligencia Artificial		
Rubro	Uso (sí/no)	Descripción
Traducción al español	No	No se utilizó inteligencia artificial para la traducción del contenido al español.
Traducción a otra lengua	No	No se empleó inteligencia artificial para la traducción del trabajo a otros idiomas.
Revisión y corrección de estilo	Sí	Se utilizó inteligencia artificial como apoyo para la revisión gramatical, ortográfica y de estilo, con el fin de mejorar la claridad y coherencia del texto
Análisis de datos	No	El análisis de los datos experimentales se realizó de manera directa por la autora, sin el uso de herramientas de inteligencia artificial.
Búsqueda y organización de información	Sí	Se empleó inteligencia artificial como apoyo para la localización y organización preliminar de información científica
Formateo de las referencias bibliográficas	Sí	Se utilizó inteligencia artificial como herramienta de apoyo para la revisión y ajuste del formato de las referencias bibliográficas, conforme a las normas APA
Generación de contenido multimedia	No	No se utilizó inteligencia artificial para la generación de imágenes, figuras, esquemas o material multimedia
Otro	No	No se hizo uso adicional de inteligencia artificial distinto a los rubros anteriormente descritos.

Datos del solicitante

Nombre y firma

María de los Ángeles Rangel Rosales



Lugar y fecha

Morelia, Michoacán, México

15 de ene. de 26