

Universidad Católica de Santa María
Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y
Biotechnológicas
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica



**Actividades farmacológicas y toxicológicas del ácido clorogénico: Una
revisión sistemática**

Tesis presentada por la Bachiller:

Pacari Rodriguez, Xiomara del Pilar

ORCID: 0009-0000-7090-3625

para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

Asesor (a):

Mg. Candia Puma, Mayron Antonio

ORCID: 0000-0002-6328-3840

Arequipa - Perú

2025

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

FARMACIA Y BIOQUIMICA

TITULACIÓN CON TESIS

DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR

Arequipa, 20 de Mayo del 2025

Dictamen: 005974-C-EPPyB-2025

Visto el borrador del expediente 005974, presentado por:

2016204132 - PACARI RODRIGUEZ XIOMARA DEL PILAR

Titulado:

**ACTIVIDADES FARMACOLÓGICAS Y TOXICOLÓGICAS DEL ÁCIDO CLOROGÉNICO: UNA
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Nuestro dictamen es:

APROBADO

Título Profesional/Título de Segunda Especialidad/Grado Académico a optar:

QUÍMICO FARMACÉUTICO

**29247630 - CORZO SALAS DE VALDIVIA ANGELICA MAGDALENA
DICTAMINADOR**



**42212200 - DE LA FUENTE TORRES MOCITA HESET LOURDES
DICTAMINADOR**



**45767861 - CHOQUENAIRA QUISPE CELIA
DICTAMINADOR**



Actividades farmacológicas y toxicológicas del ácido clorogénico: Una revisión sistemática

INFORME DE ORIGINALIDAD

21 %

INDICE DE SIMILITUD

19 %

FUENTES DE INTERNET

7 %

PUBLICACIONES

7 %

TRABAJOS DEL
ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

hdl.handle.net

Fuente de Internet

4 %

2

Submitted to Universidad Católica de Santa María

Trabajo del estudiante

1 %

3

eprints.ucm.es

Fuente de Internet

<1 %

4

repositorio.ucsm.edu.pe

Fuente de Internet

<1 %

5

eprints.uanl.mx

Fuente de Internet

<1 %

6

patents.google.com

Fuente de Internet

<1 %

7

www.coursehero.com

Fuente de Internet

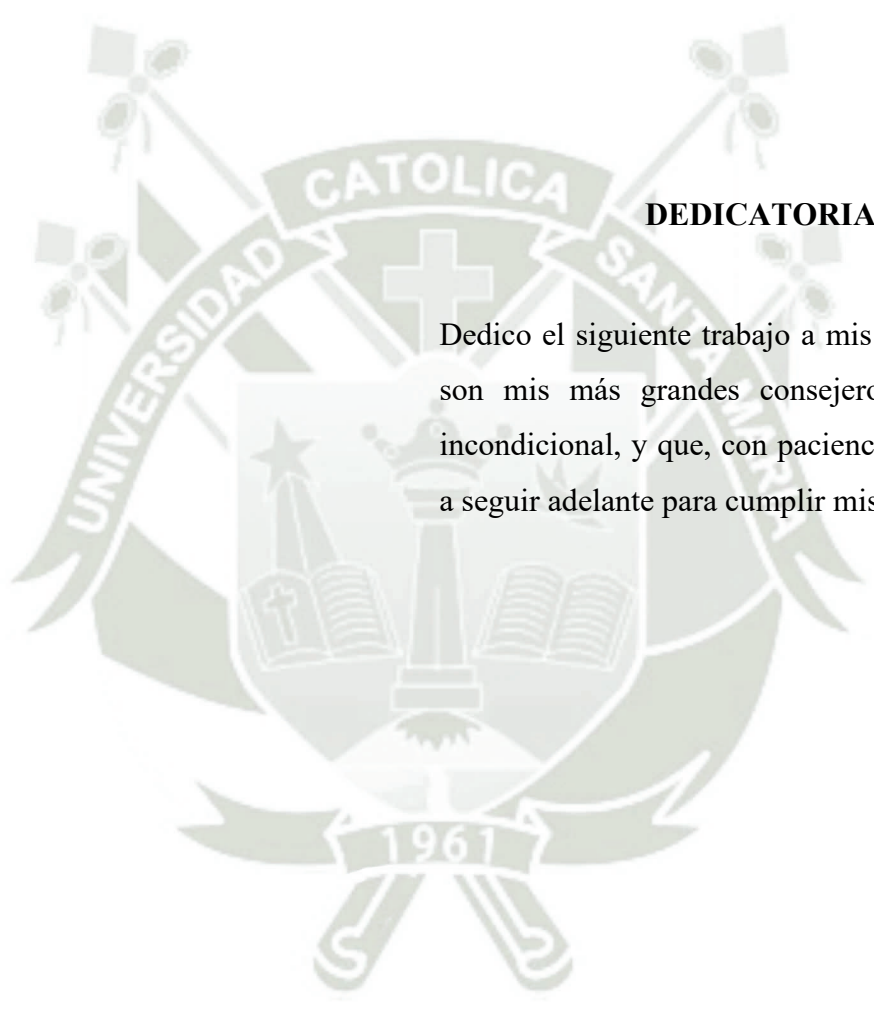
<1 %

8

www.jove.com

Fuente de Internet

<1 %



DEDICATORIA

Dedico el siguiente trabajo a mis padres, quienes son mis más grandes consejeros y mi apoyo incondicional, y que, con paciencia, me impulsan a seguir adelante para cumplir mis metas.

AGRADECIMIENTOS

Con la culminación de esta etapa, expreso mi más profunda gratitud a quienes hicieron posible este sueño.

En primer lugar, agradezco a Dios por su guía y fortaleza en los momentos de incertidumbre, por iluminar mi camino y por no dejarme caer en mi esfuerzo por alcanzar esta meta.

A mis padres, cuyo amor incondicional y apoyo inquebrantable fueron el cimiento de este logro. Gracias por su cariño, por creer en mí y por la enorme paciencia y fortaleza que me brindaron a lo largo del camino.

A mi asesor, por su invaluable orientación, paciencia (demasiada paciencia) y apoyo constante durante este proceso. Gracias por compartir sus conocimientos y por inspirarme a dar lo mejor de mí.

A mis amigas, compañeros de estudio y confidentes, gracias por las risas, los desvelos, las palabras de aliento y por ser mi refugio en los momentos de dificultad.

A todas aquellas personas que, con sus palabras de aliento o críticas, me ayudaron a seguir adelante a pesar de la adversidad.

Este logro es el resultado del esfuerzo de muchos. Mi gratitud hacia ustedes es infinita.

Con mucho respeto y agradecimiento.

Xiomara Pacari

RESUMEN

El ácido clorogénico es un polifenol con una amplia distribución en plantas y alimentos como el café, las alcachofas y los arándanos. Se ha estudiado ampliamente por sus propiedades farmacológicas. Sin embargo, a pesar de sus beneficios potenciales, persisten interrogantes sobre su mecanismo de acción y perfil toxicológico. El objetivo de este estudio es sintetizar la evidencia científica sobre las actividades farmacológicas y toxicológicas del ácido clorogénico mediante una revisión sistemática, proporcionando un panorama actualizado de su potencial terapéutico y sus posibles efectos adversos.

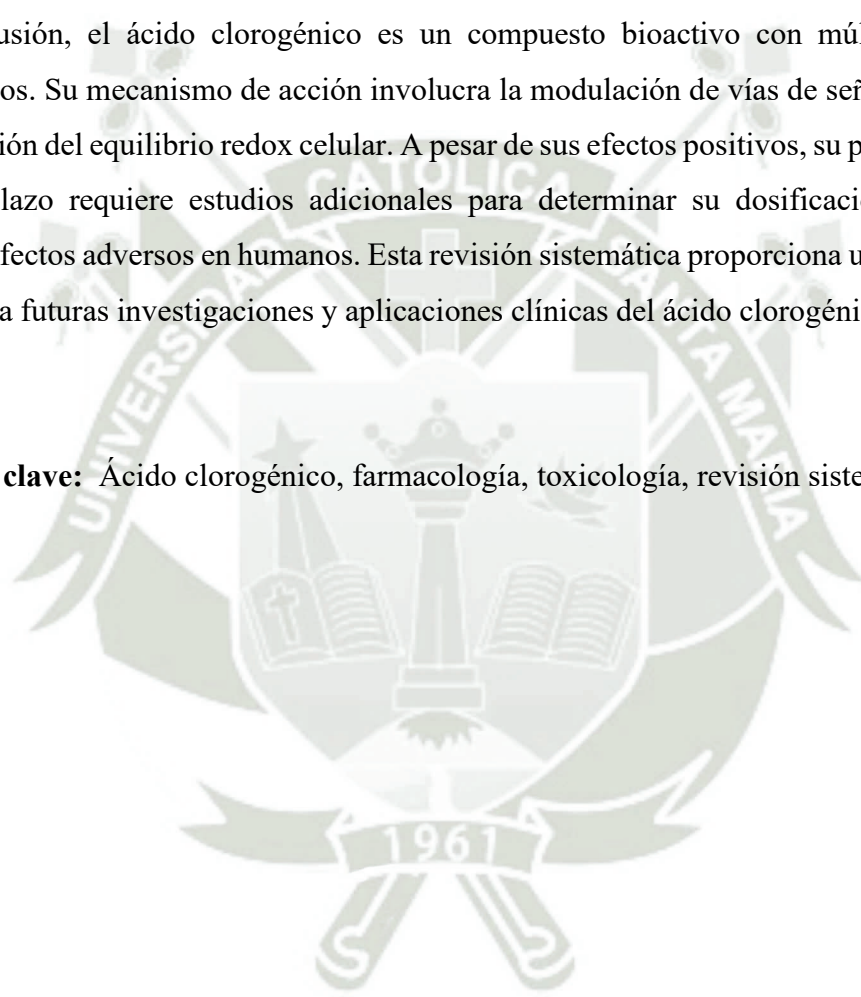
Se realizó una revisión sistemática siguiendo las directrices PRISMA, analizando estudios publicados entre 2010 y 2023. Se emplearon bases de datos científicas como Scopus, PubMed, ScienceDirect, Springer y MDPI para identificar artículos relevantes. Se incluyeron estudios experimentales *in vitro* e *in vivo* que evaluaron las propiedades farmacológicas y toxicológicas del ácido clorogénico. Los criterios de exclusión comprendieron revisiones, metaanálisis, libros y estudios en idiomas distintos al inglés. Se seleccionaron 27 estudios que cumplían con los criterios de elegibilidad y se procedió a la extracción y análisis de datos.

Los estudios revisados confirmaron que el ácido clorogénico posee diversas actividades farmacológicas. Se evidenció su acción antiinflamatoria a través de la modulación de citoquinas proinflamatorias como TNF- α , IL-6 e IL-1 β , así como su capacidad para inhibir vías de señalización clave, como NF- κ B y MAPK. Su efecto antioxidante se basa en la reducción del estrés oxidativo y la activación de la vía Nrf2/HO-1, lo que aumenta la expresión de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa y la catalasa. En modelos animales de artritis reumatoide, el ácido clorogénico redujo la inflamación articular y protegió la integridad del cartílago mediante la inhibición de metaloproteinasas y la modulación del sistema inmune. También se observaron efectos anticancerígenos, con inducción de apoptosis en células tumorales y regulación de genes clave involucrados en la proliferación celular. Además, mostró actividad antibacteriana y antimicótica, inhibiendo la formación de biopelículas en bacterias patógenas y reduciendo la virulencia de hongos dermatofitos. Adicionalmente, el ácido clorogénico ha demostrado efectos neuroprotectores mediante la reducción del estrés oxidativo en el sistema nervioso central y la inhibición de la agregación de proteínas neurotóxicas, lo que sugiere un posible papel en la prevención de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson. También se ha reportado su actividad ansiolítica en modelos animales, donde ha mostrado capacidad para modular la respuesta al estrés y reducir comportamientos relacionados con la ansiedad, posiblemente a través de la regulación de

neurotransmisores como el GABA y la serotonina. Entre otras actividades farmacológicas del ácido clorogénico reportadas en la literatura, se pueden mencionar su actividad antihipertensiva, antiviral, antidiabética, cardioprotectora, dermoprotectora, hepatoprotectora y geroprotectora. Respecto a su toxicidad, se encontró que el ácido clorogénico es seguro en dosis moderadas, pero en exposiciones prolongadas o concentraciones elevadas puede inducir efectos adversos, como disfunción hepática y alteraciones en el metabolismo lipídico. Sin embargo, estos efectos dependen de la dosis y del modelo experimental utilizado.

En conclusión, el ácido clorogénico es un compuesto bioactivo con múltiples beneficios terapéuticos. Su mecanismo de acción involucra la modulación de vías de señalización clave y la regulación del equilibrio redox celular. A pesar de sus efectos positivos, su perfil de seguridad a largo plazo requiere estudios adicionales para determinar su dosificación óptima y sus posibles efectos adversos en humanos. Esta revisión sistemática proporciona una base científica sólida para futuras investigaciones y aplicaciones clínicas del ácido clorogénico en la medicina moderna.

Palabras clave: Ácido clorogénico, farmacología, toxicología, revisión sistemática.



ABSTRACT

Chlorogenic acid is a polyphenol widely distributed in plants and foods such as coffee, artichokes, and blueberries. It has been extensively studied for its pharmacological properties. However, despite its potential benefits, questions remain regarding its mechanism of action and toxicological profile. The aim of this study is to synthesize scientific evidence on the pharmacological and toxicological activities of chlorogenic acid through a systematic review, providing an updated overview of its therapeutic potential and possible adverse effects.

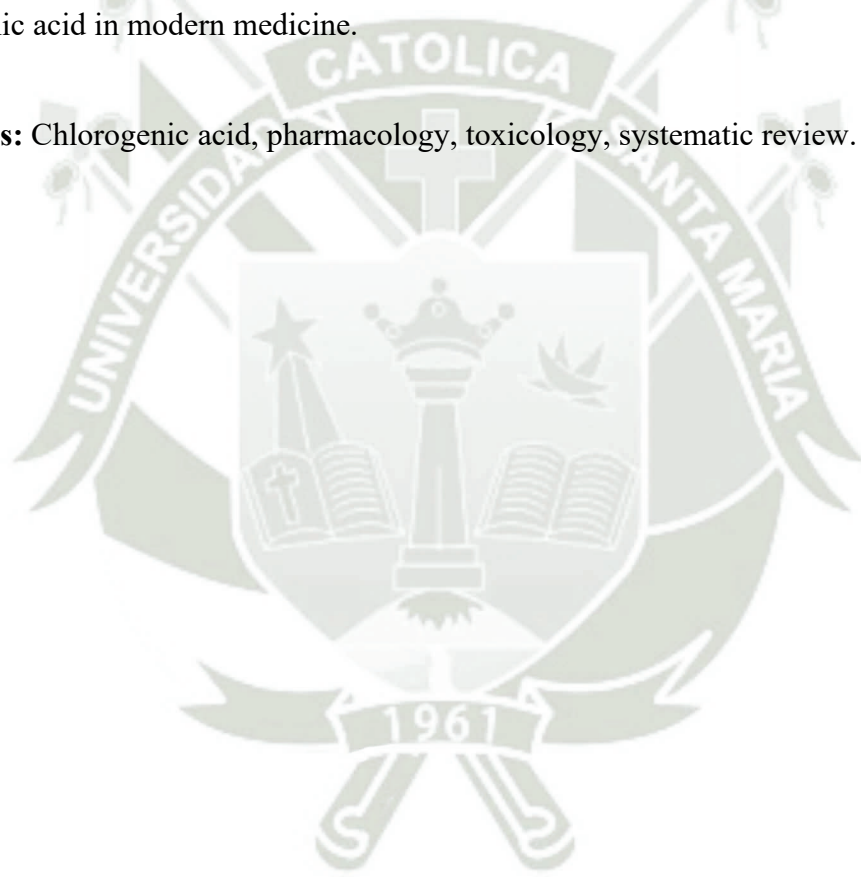
A systematic review was conducted following PRISMA guidelines, analyzing studies published between 2010 and 2023. Scientific databases such as Scopus, PubMed, ScienceDirect, Springer, and MDPI were used to identify relevant articles. In vitro and in vivo experimental studies evaluating the pharmacological and toxicological properties of chlorogenic acid were included. Exclusion criteria comprised reviews, meta-analyses, books, and studies in languages other than English. A total of 27 studies met the eligibility criteria, and data extraction and analysis were performed.

The reviewed studies confirmed that chlorogenic acid exhibits various pharmacological activities. Its anti-inflammatory action was evidenced through the modulation of pro-inflammatory cytokines such as TNF- α , IL-6, and IL-1 β , as well as its ability to inhibit key signaling pathways, including NF- κ B and MAPK. Its antioxidant effect is based on the reduction of oxidative stress and the activation of the Nrf2/HO-1 pathway, which increases the expression of antioxidant enzymes such as superoxide dismutase and catalase. In animal models of rheumatoid arthritis, chlorogenic acid reduced joint inflammation and protected cartilage integrity by inhibiting metalloproteinases and modulating the immune system. Anticancer effects were also observed, with apoptosis induction in tumor cells and regulation of key genes involved in cell proliferation. Additionally, it exhibited antibacterial and antifungal activity by inhibiting biofilm formation in pathogenic bacteria and reducing the virulence of dermatophytic fungi. Furthermore, chlorogenic acid has demonstrated neuroprotective effects by reducing oxidative stress in the central nervous system and inhibiting the aggregation of neurotoxic proteins, suggesting a potential role in preventing neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's. Its anxiolytic activity has also been reported in animal models, where it showed the ability to modulate the stress response and reduce anxiety-related behaviors, possibly through the regulation of neurotransmitters such as GABA and serotonin. Other pharmacological activities of chlorogenic acid reported in the literature include antihypertensive, antiviral, antidiabetic, cardioprotective, dermoprotective, hepatoprotective,

and geroprotective effects. Regarding its toxicity, chlorogenic acid was found to be safe at moderate doses, but prolonged exposure or high concentrations may induce adverse effects such as liver dysfunction and lipid metabolism alterations. However, these effects depend on the dosage and the experimental model used.

In conclusion, chlorogenic acid is a bioactive compound with multiple therapeutic benefits. Its mechanism of action involves the modulation of key signaling pathways and the regulation of cellular redox balance. Despite its positive effects, its long-term safety profile requires further studies to determine its optimal dosage and potential adverse effects in humans. This systematic review provides a solid scientific basis for future research and clinical applications of chlorogenic acid in modern medicine.

Keywords: Chlorogenic acid, pharmacology, toxicology, systematic review.



ÍNDICE

DEDICATORIA	
AGRADECIMIENTOS	
RESUMEN	
ABSTRACT	
1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS.....	3
3. METODOLOGÍA	4
3.1. Protocolo del estudio	4
3.2. Criterios de elegibilidad.....	4
3.3. Fuentes de información y estrategia de búsqueda	5
3.4. Selección de estudios y extracción de datos	5
4. CUERPO DE LA REVISIÓN.....	7
4.1. Resultados de la estrategia de búsqueda	7
4.2. Características del ácido clorogénico.....	9
4.3. Actividades farmacológicas del ácido clorogénico.....	14
4.3.1. Actividad antiinflamatoria.....	14
4.3.2. Actividad antioxidante.....	21
4.3.3. Actividad antiartrítica.....	25
4.3.4. Actividad anticancerígena	28
4.3.5. Actividad antibacteriana y antimicótica	32
4.3.6. Actividad contra enfermedades respiratorias	36
4.3.7. Actividad ansiolítica.....	38
4.3.8. Actividad cardioprotectora	41
4.3.9. Actividad neuroprotectora	45
4.3.10. Actividad sobre enfermedades bucales.....	49
4.3.11. Actividad sobre el síndrome postmenopáusico	51
4.3.12. Otras actividades farmacológicas	53
4.4. Toxicología del ácido clorogénico.....	56
5. DISCUSIÓN.....	65
5.1. Características del ácido clorogénico.....	65
5.2. Actividades farmacológicas del ácido clorogénico.....	67
5.3. Toxicología del ácido clorogénico.....	70
6. PERSPECTIVAS FUTURAS	73
7. CONCLUSIONES	75
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	76

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Descripción de estudios realizados con ácido clorogénico considerando su actividad antiinflamatoria.....	16
Tabla 2 Descripción de estudios realizados con ácido clorogénico considerando su actividad antioxidante	22
Tabla 3 Descripción de estudios realizados con ácido clorogénico considerando su actividad antiartrítica.....	27
Tabla 4 Descripción de estudios realizados con ácido clorogénico considerando su actividad anticancerígena	30
Tabla 5 Descripción de estudios realizados con ácido clorogénico considerando su actividad antibacteriana y antimicótica	34
Tabla 6 Descripción de estudios realizados con ácido clorogénico considerando su actividad sobre enfermedades respiratorias.....	37
Tabla 7 Descripción de estudios realizados con ácido clorogénico considerando su actividad ansiolítica.....	39
Tabla 8 Descripción de estudios realizados con ácido clorogénico considerando su actividad sobre las enfermedades cardiovasculares	43
Tabla 9 Descripción de estudios realizados con ácido clorogénico considerando su actividad sobre las enfermedades cardiovasculares	46
Tabla 10 Descripción de estudios realizados con ácido clorogénico considerando su actividad sobre enfermedades bucales	50
Tabla 11 Descripción de estudios realizados con ácido clorogénico considerando su actividad sobre el síndrome postmenopáusico	52
Tabla 12 Descripción de estudios realizados con ácido clorogénico considerando su actividad antitóxica	56
Tabla 13 Descripción de estudios realizados con ácido clorogénico considerando su toxicidad.....	61

ÍNDICE DE FIGURAS

Fig. 1 Diagrama de flujo PRISMA de la revisión sistemática	7
Fig. 2 Distribución anual de los artículos seleccionados sobre la farmacología y toxicología del ácido clorogénico, encontrados en las bases de datos Scopus, PubMed, Springer, MDPI y ScienceDirect durante el período 2010-2023	9
Fig. 3 Estructura química del ácido clorogénico.....	10
Fig. 4 Representación esquemática de la biosíntesis del ácido clorogénico a través de la vía del ácido Shikímico	11
Fig. 5 Estructuras moleculares de los isómeros del ácido clorogénico.....	13
Fig. 6 Vía principal de metabolización del ácido clorogénico.....	14
Fig. 7 Resultados de las propiedades antiinflamatorias de ácido clorogénico en diversas pruebas <i>in vivo</i>	19
Fig. 8 Mecanismo antiinflamatorio del ácido clorogénico.....	20
Fig. 9 Mecanismo antioxidante del ácido clorogénico	25
Fig. 10 Mecanismo de acción de la actividad antiartrítica de una nanomicela conjugada con ácido clorogénico	28
Fig. 11 Descripción general de diversas actividades anticancerígenas y mecanismos de acción del ácido clorogénico	32
Fig. 12 Actividades antimicrobianas y antibiofilm del quitosano injertado con ácido clorogénico contra <i>Staphylococcus aureus</i>	35
Fig. 13 Mecanismo de acción antiasmática de una formulación herbal que contiene ácido clorogénico	38
Fig. 14 Actividad ansiolítica del ácido clorogénico.....	41
Fig. 15 El diagrama esquemático muestra que el ácido clorogénico protege contra MIRI al inhibir la piroptosis mediada por la activación del inflamasoma Lnc Neat1/NLRP3	44
Fig. 16 Neuroprotección del ácido clorogénico frente a la apoptosis inducida por aluminio en células PC12 mediante la modulación del metabolismo de aluminio	48
Fig. 17 Resumen de los efectos terapéuticos del ácido clorogénico en diferentes órganos.....	54
Fig. 18 Mecanismo plausible de mejora mediada por ácido clorogénico de la lesión por toxicidad por tamoxifeno en el testículo y el epidídimo de ratas	59

1. INTRODUCCIÓN

El estudio de los compuestos naturales con potencial farmacológico ha captado un creciente interés en la investigación biomédica, debido a la necesidad de desarrollar tratamientos más seguros y eficaces para diversas enfermedades crónicas y agudas. Las limitaciones asociadas con los medicamentos sintéticos, como los efectos secundarios adversos, la resistencia farmacológica y los elevados costos de producción, han impulsado a la comunidad científica a explorar fuentes alternativas de terapias basadas en productos naturales (1). En este contexto, las plantas medicinales y sus metabolitos secundarios representan una fuente rica y diversa de moléculas bioactivas que han sido utilizadas desde tiempos ancestrales para tratar diferentes afecciones de salud (2). Estos compuestos ofrecen enfoques terapéuticos basados en mecanismos de acción más naturales y, en muchos casos, presentan una menor toxicidad en comparación con los fármacos convencionales (3).

Los avances en farmacognosia y fitoquímica han permitido la identificación de numerosos metabolitos secundarios con propiedades farmacológicas relevantes (4). Entre estos compuestos, se destacan los alcaloides, flavonoides, terpenoides y ácidos fenólicos, que han demostrado actividades antioxidantes, antiinflamatorias, antimicrobianas y neuroprotectoras, convirtiéndose en prometedoras alternativas para el tratamiento de enfermedades como el cáncer, la diabetes y los trastornos neurodegenerativos (5). Estos hallazgos han sido clave para la innovación farmacéutica, destacando el potencial de los productos naturales en la medicina moderna (6).

Entre los compuestos fenólicos, el ácido clorogénico ha despertado un interés particular debido a su amplia gama de actividades biológicas, que incluyen efectos antioxidantes, antiinflamatorios, antihipertensivos y neuroprotectores (7). Este polifenol, presente en diversas especies vegetales como el café, las alcachofas y los arándanos, ha mostrado potencial para modular procesos fisiopatológicos asociados con enfermedades como el Alzheimer, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares (8). En este sentido, su capacidad para intervenir en múltiples rutas metabólicas y celulares lo convierte en un candidato prometedor para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos.

El ácido clorogénico es un éster formado entre el ácido cafeico y el ácido quínico, perteneciente a la familia de los compuestos fenólicos. Su presencia en la dieta humana ha sido vinculada con

diversos beneficios para la salud, y estudios preclínicos y clínicos han demostrado su capacidad para regular el metabolismo de la glucosa, mejorar la función endotelial y reducir los marcadores de estrés oxidativo (9). No obstante, para garantizar su seguridad en aplicaciones terapéuticas, es fundamental evaluar su perfil toxicológico (10). Un ejemplo de esto es el estudio realizado en ratas, donde se determinó que la dosis letal más baja (LDLo) del ácido clorogénico, administrado por vía intraperitoneal, fue de 4 gm/kg, lo que sugiere que dosis superiores a este valor podrían causar toxicidad grave o la muerte del organismo (11). Este hallazgo es crucial para comprender su perfil de seguridad, ya que la LDLo ayuda a establecer un umbral a partir del cual los efectos adversos pueden volverse significativos, siendo un paso inicial en la evaluación toxicológica. Para una evaluación más completa, es necesario realizar estudios adicionales de toxicidad crónica y evaluar el comportamiento del ácido clorogénico en el organismo, con el fin de desarrollar estrategias terapéuticas más seguras y conocer mejor sus efectos a largo plazo.

Recientemente, el interés por el ácido clorogénico ha crecido debido a su potencial neuroprotector en trastornos neurodegenerativos. Investigaciones recientes sugieren que este compuesto puede ejercer un efecto modulador sobre los procesos inflamatorios en el sistema nervioso central, reduciendo la activación de la microglía y disminuyendo la producción de citoquinas proinflamatorias (12). Asimismo, estudios han demostrado su capacidad para inhibir la formación de placas de beta-amiloide, un marcador clave en la patogénesis del Alzheimer, lo que refuerza su posible papel en la prevención y tratamiento de esta enfermedad (13).

Pese a los numerosos estudios existentes, persisten interrogantes sobre los mecanismos específicos de acción del ácido clorogénico y su perfil de seguridad a largo plazo. Por ello, resulta crucial realizar una revisión sistemática que sintetice los hallazgos más recientes sobre las actividades farmacológicas y toxicológicas de este compuesto, proporcionando un panorama claro y actualizado que pueda servir de base para futuras investigaciones y aplicaciones clínicas.

2. OBJETIVOS

i. Objetivo general

Analizar y sintetizar la evidencia científica disponible sobre las actividades farmacológicas y toxicológicas del ácido clorogénico, destacando su potencial terapéutico y sus posibles efectos adversos, mediante una revisión sistemática de la literatura.

ii. Objetivos específicos

1. Describir las principales características químicas, bioquímicas, nutricionales y metabólicas del ácido clorogénico.
2. Identificar las principales propiedades farmacológicas del ácido clorogénico descritas en la literatura científica.
3. Examinar los estudios relevantes para evaluar la seguridad, toxicidad y posibles efectos secundarios del ácido clorogénico.

3. METODOLOGÍA

3.1. Protocolo del estudio

Esta revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo las directrices de la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). La guía PRISMA es una guía diseñada para mejorar la transparencia y la calidad en la elaboración de revisiones sistemáticas y metaanálisis. Su versión original, publicada en 2009, proporcionaba una lista de verificación de 27 ítems esenciales para asegurar una presentación clara y completa de estos estudios. Sin embargo, debido a los avances metodológicos y tecnológicos en la última década, se actualizó en 2020 para reflejar las innovaciones en la identificación, selección, evaluación y síntesis de estudios (14).

3.2. Criterios de elegibilidad

Se incluyeron estudios que evaluaron los efectos farmacológicos y toxicológicos del ácido clorogénico, publicados entre 2010 y 2023, cumpliendo con los siguientes criterios:

- Estudios originales basados en experimentación in vitro o in vivo, realizados en animales de experimentación.
- Publicaciones en idioma inglés.
- Artículos revisados por pares que proporcionaron datos relevantes sobre actividad farmacológica, actividad toxicológica y resultados clave.

Se excluyeron de la revisión los siguientes tipos de documentos:

- Revisiones, meta-análisis, libros o capítulos de libros.
- Artículos sin texto completo disponible.
- Publicaciones en idiomas distintos al inglés.
- Estudios con datos incompletos o fallas metodológicas significativas.

3.3. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

La identificación de estudios se realizó mediante búsquedas en las bases de datos electrónicas Scopus, PubMed, ScienceDirect, Springer y MDPI, accesibles a través de la biblioteca virtual de la Universidad Católica de Santa María. La estrategia de búsqueda incluyó los términos clave "chlorogenic acid", "pharmacological effects" y "toxicity".

Las estrategias de búsqueda específicas para cada base de datos fueron las siguientes:

- Scopus: TITLE-ABS-KEY ("chlorogenic acid" AND "pharmacological effects" AND "toxicity") AND (LIMIT-TO(DOCTYPE, "ar")) AND (LIMIT-TO(LANGUAGE, "English")).
- PubMed: "chlorogenic acid" AND "pharmacological effects" AND "toxicity" Filters: English, from 2010 to 2023.
- MDPI: Keywords = "chlorogenic acid" AND "pharmacological effects" AND "toxicity"; Article type = Article; Years between = 2010-2023.
- Springer: "chlorogenic acid" AND "pharmacological effects" AND "toxicity"; Filters: English, Articles, 2010-2023.
- ScienceDirect: "chlorogenic acid" AND "pharmacological effects" AND "toxicity"; Filters: English, Articles.

3.4. Selección de estudios y extracción de datos

La selección de estudios se realizó en tres etapas:

- Identificación: Se eliminaron artículos duplicados, publicaciones en idiomas distintos al inglés, revisiones, meta-análisis, libros y capítulos de libros.
- Cribado: Se revisaron títulos y resúmenes de los artículos seleccionados según la estrategia de búsqueda para identificar los estudios potencialmente relevantes.
- Elegibilidad: Se evaluaron los textos completos de los artículos seleccionados para incluir solo aquellos que cumplieran con los criterios de elegibilidad.

Se extrajeron datos sobre los siguientes aspectos de los estudios incluidos:

- Autores y año de publicación.
- Diseño del estudio.
- Actividad farmacológica y toxicológica reportada.
- Resultados principales (modelos experimentales, dosis/concentración, vía de administración, y origen del compuesto) y otros datos relevantes.



4. CUERPO DE LA REVISIÓN

4.1. Resultados de la estrategia de búsqueda

En este estudio, se muestra un diagrama de flujo PRISMA para una revisión sistemática de la literatura sobre las actividades farmacológicas y toxicológicas del ácido clorogénico (**Fig. 1**). Este diagrama describe en detalle el proceso de identificación, selección y exclusión de estudios hasta llegar a la inclusión final de los artículos relevantes.

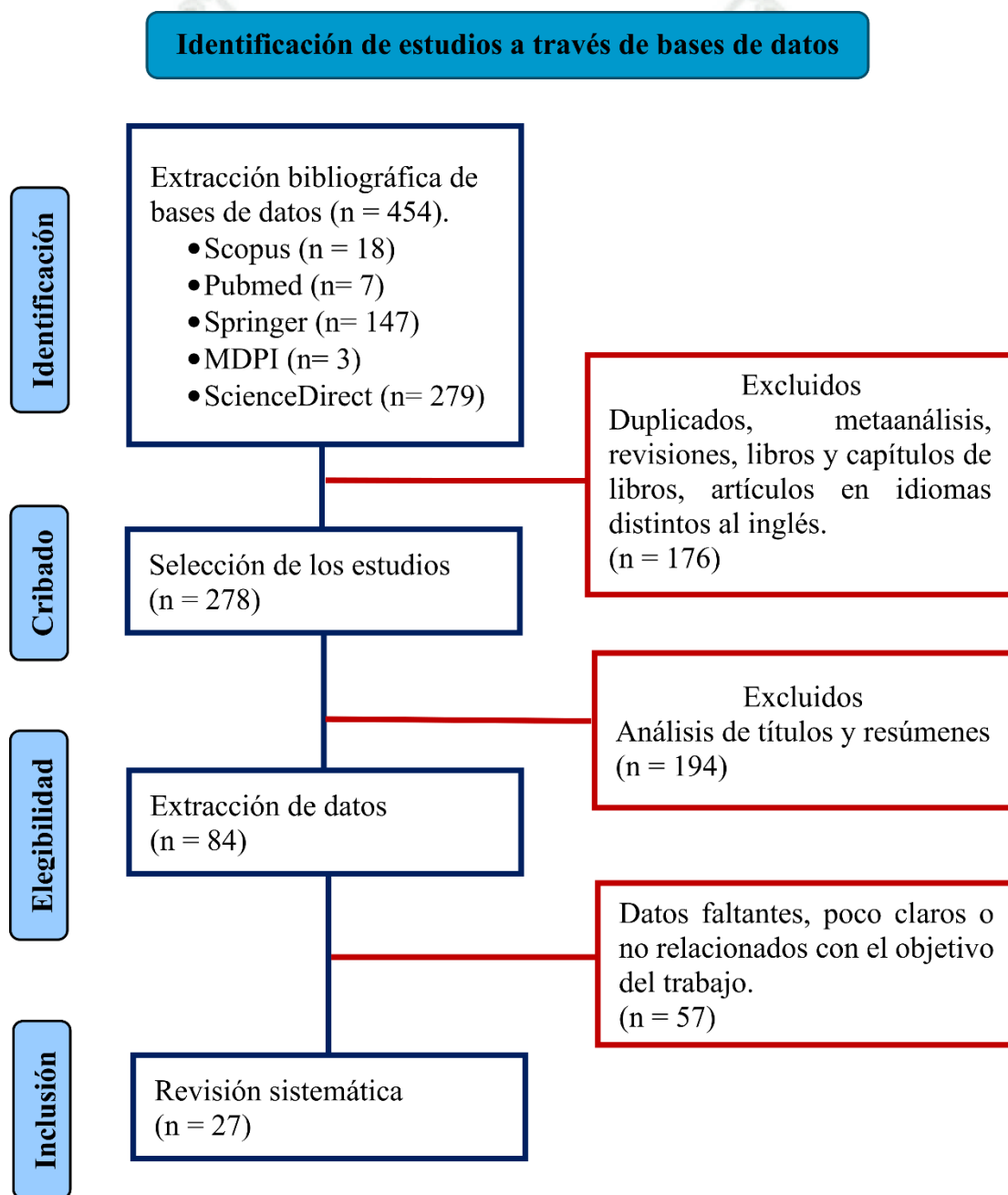


Fig. 1 Diagrama de flujo PRISMA de la revisión sistemática. Fuente propia

A continuación, se ofrece una descripción redactada con estilo científico: En la etapa de identificación, se recuperaron un total de 454 registros a través de diversas bases de datos científicas: Scopus (18), PubMed (7), Springer (147), MDPI (3) y ScienceDirect (279). En esta etapa inicial, los estudios fueron recopilados sin restricciones más allá de la búsqueda sistemática en las plataformas seleccionadas. Se identificaron y eliminaron 176 estudios duplicados, junto con aquellos que no cumplían los criterios básicos de inclusión, como metaanálisis, revisiones, libros, capítulos de libros y artículos en idiomas distintos al inglés. Esto redujo el total de estudios potenciales a 278, los cuales pasaron al proceso de cribado. Durante esta fase, se realizó un análisis minucioso de los títulos y resúmenes de los 278 estudios restantes, con el objetivo de excluir aquellos que no eran pertinentes al enfoque de la revisión. Como resultado, 194 estudios fueron descartados por no ajustarse a los criterios temáticos específicos. Esto dejó un total de 84 estudios que avanzaron hacia la evaluación de elegibilidad. Los 84 estudios seleccionados fueron evaluados exhaustivamente para determinar su relevancia y calidad, asegurándose de que cumplieran con los objetivos de la revisión. Durante esta etapa, se excluyeron 57 estudios debido a datos faltantes, información poco clara o porque no estaban directamente relacionados con los objetivos del trabajo. Finalmente, 27 estudios cumplieron con todos los criterios establecidos y fueron incluidos en la revisión sistemática. Estos artículos representan la base sobre la cual se desarrollaron la extracción de datos, los análisis y conclusiones del trabajo.

La **Fig. 2** presenta los resultados de la distribución anual del número de artículos relacionados con las actividades farmacológicas y toxicológicas del ácido clorogénico en las bases de datos Scopus, PubMed, Springer, MDPI y ScienceDirect, durante el periodo de 2010 a 2023. En el gráfico se evidencia un incremento constante en el volumen de publicaciones desde 2010 hasta 2023, con un aumento notable en los últimos años del periodo evaluado. El número de artículos publicados varía anualmente, alcanzando su punto más alto en los años más recientes. Este crecimiento refleja el incremento en la producción científica sobre este tema a lo largo del periodo analizado, mostrando una tendencia ascendente clara en los últimos años. El análisis cuantitativo demuestra que la investigación sobre el ácido clorogénico ha ganado relevancia de manera sostenida durante este periodo, lo cual se traduce en un mayor número de publicaciones anuales dentro de las bases de datos estudiadas.

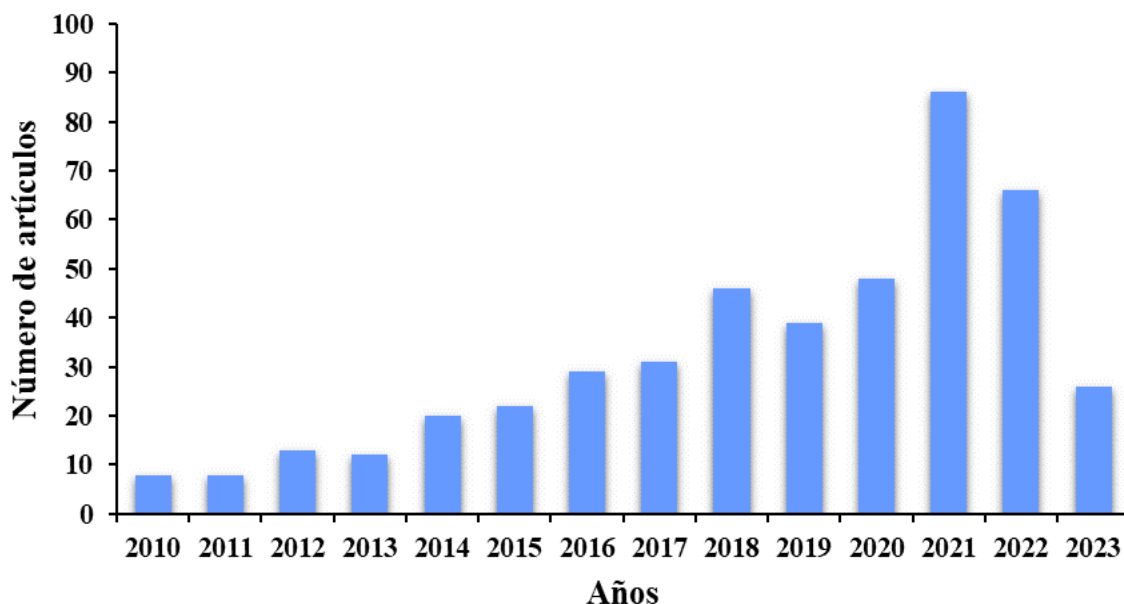


Fig. 2 Distribución anual de los artículos seleccionados sobre la farmacología y toxicología del ácido clorogénico, encontrados en las bases de datos Scopus, PubMed, Springer, MDPI y ScienceDirect durante el período 2010-2023. Fuente propia

4.2. Características del ácido clorogénico

El ácido clorogénico, también conocido como ácido 3-O-cafeoilquínico, es un compuesto fenólico perteneciente a la familia de los ácidos hidroxicinámicos. Químicamente, es un éster formado por la unión del ácido cafeico y el ácido quínico (**Fig. 3**). Su fórmula molecular es $C_{16}H_{18}O_9$, con un peso molecular de aproximadamente 354,31 g/mol (15).

La estructura molecular del ácido clorogénico incluye un anillo aromático derivado del ácido cafeico, que presenta dos grupos hidroxilo en las posiciones orto, y un enlace éster con el ácido quínico, un alcohol cíclico que contiene varios grupos hidroxilo (16). Estos grupos funcionales le otorgan características importantes, como solubilidad en solventes polares, tales como agua, metanol y etanol, aunque su solubilidad disminuye en solventes no polares. Además, debido a la asimetría del ácido quínico, el ácido clorogénico es ópticamente activo (17). Sin embargo, es químicamente sensible a factores como la luz, el calor y el pH, lo que puede causar su degradación y la formación de compuestos secundarios durante el procesamiento de alimentos o bajo condiciones experimentales (18).

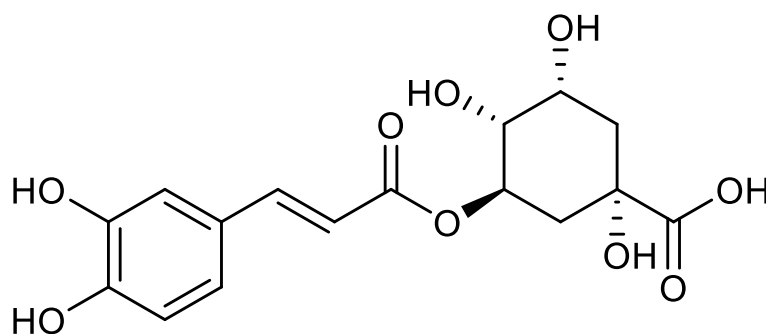


Fig. 3 Estructura química del ácido clorogénico. Fuente propia

El ácido clorogénico es uno de los principales isómeros del ácido cafeoilquínico (CQA) y el más abundante entre los isómeros 3-CQA, 4-CQA y 5-CQA. Según las nomenclaturas actualizadas de la IUPAC, el ácido clorogénico, previamente denominado 3-CQA, se identifica ahora como 5-CQA, debido a que esta organización establece la numeración de los carbonos del ácido quínico a partir del grupo carboxilo, lo que modifica la posición asignada al grupo cafeoil. Este cambio en la designación es fundamental para garantizar claridad en la literatura científica y evitar confusiones (19).

La biosíntesis del ácido clorogénico se inicia con la conversión de eritrosa-4-fosfato y fosfoenolpiruvato en ácido shikímico a través de la vía del shikimato, que involucra reacciones de condensación, reducción dependiente de NADPH, y fosforilación. El ácido shikímico se transforma en ácido corísmico, que actúa como un intermediario clave para la producción de aminoácidos aromáticos. A partir de este punto, la fenilalanina es sintetizada y luego desaminada por la enzima fenilalanina amonio liasa, formando ácido cinámico. Posteriormente, este compuesto es hidroxilado por una cinamato hidroxilasa, generando ácido p-cumárico. Paralelamente, la tirosina puede dar lugar a ácido p-cumárico mediante transaminación, utilizando una ruta alternativa catalizada por la tirosina amonio liasa. El ácido p-cumárico es entonces hidroxilado para formar ácido cafeico, el cual se esterifica con ácido quínico mediante la acción de la quinasil transferasa, culminando en la formación del ácido clorogénico (**Fig.4**) (20).

El ácido clorogénico es un compuesto fenólico ampliamente distribuido en diversas plantas, actuando como intermediario en la biosíntesis de la lignina (21). Se encuentra en alimentos como el café verde, las alcachofas, los cacahuets, la canela y el tomate (22,23). El café verde es una de las fuentes más ricas en este compuesto, aunque su contenido disminuye durante el proceso de tostado (21). Además, la yerba mate (*Ilex paraguariensis*) contiene

aproximadamente un 10% de ácido clorogénico en base seca, lo que la convierte en una fuente potencialmente valiosa para su obtención (23).

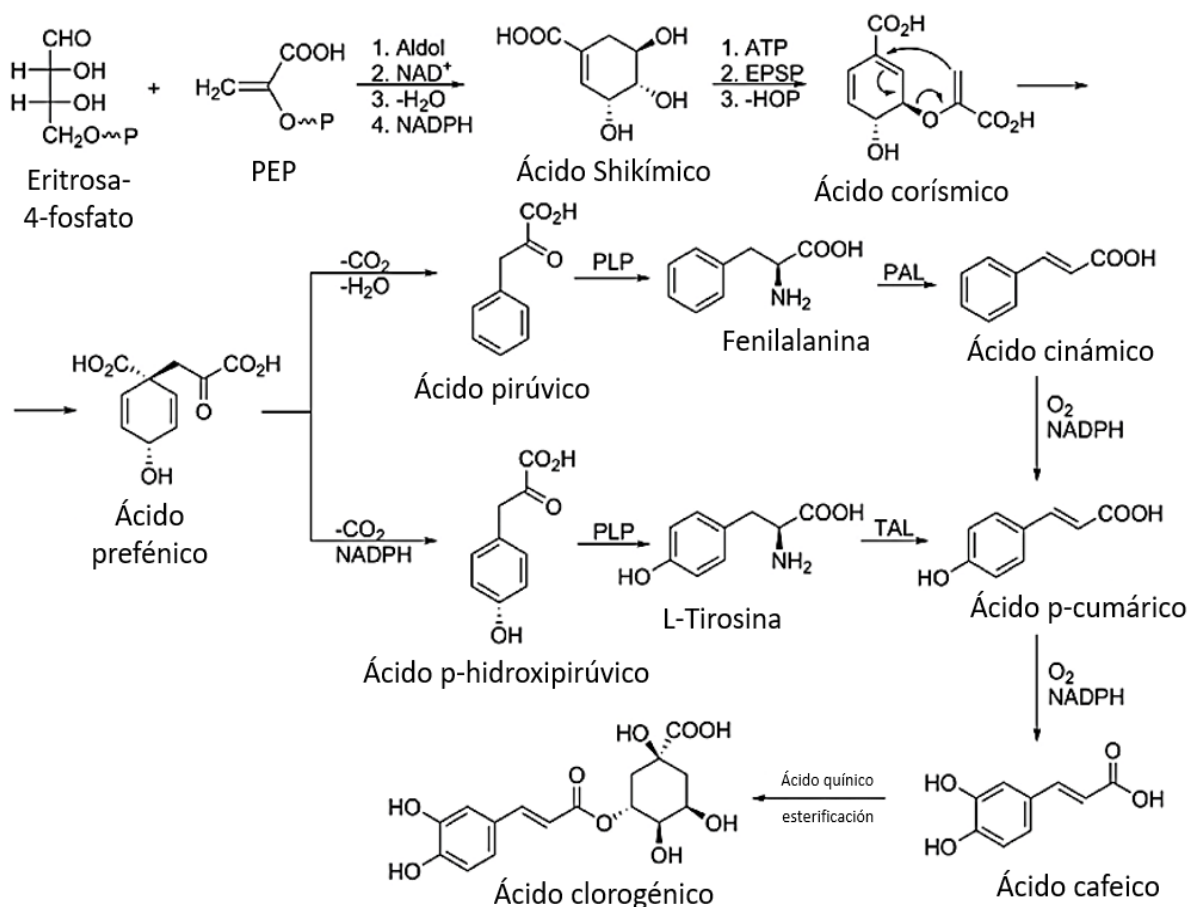


Fig. 4 Representación esquemática de la biosíntesis del ácido clorogénico a través de la vía del ácido Shikímico. Adaptado de Ahmad et al. 2019 (20).

Entre los métodos más utilizados para la extracción del ácido clorogénico se encuentra la extracción sólido-líquido, que emplea disolventes como agua, logrando óptimos resultados, como lo reportado en un estudio que utilizó la yerba mate con una relación sólido/líquido de 1/20 g/mL a 60°C, obteniendo aproximadamente 1,3 g/L de ácido clorogénico (24). También destaca la extracción asistida por ultrasonidos, que mejora la liberación de compuestos bioactivos; en una investigación obtuvieron 1,154 mg de ácido clorogénico por gramo seco en posos de café utilizando agua a temperatura ambiente (25). Por último, la extracción con disolventes orgánicos, como la mezcla metanol-agua (80:20), demostró ser eficaz en residuos de ciruela, en un estudio identificaron la presencia del compuesto tras un tratamiento a 30°C durante 2 horas (26).

Es fundamental identificar y cuantificar el ácido clorogénico en los extractos obtenidos, para lo cual se emplean diversas técnicas analíticas. La cromatografía de capa fina permite una identificación preliminar de compuestos en mezclas; por ejemplo, en un estudio identificaron ácido clorogénico en extractos de ciruela mediante TLC, obteniendo valores de factor de retención coincidentes con los del estándar (26). Por otro lado, la espectrofotometría UV-Vis resulta útil para cuantificar compuestos que absorben en la región ultravioleta o visible del espectro electromagnético. López Gallegos (2013) determinó el contenido de ácido clorogénico en infusiones de hojas de Guarumo (*Cecropia peltata*) utilizando esta técnica; durante el análisis, se observaron máximos de absorción específicos en las longitudes de onda características del ácido clorogénico, generalmente alrededor de los 320-330 nm, lo que confirmó su presencia (27). Finalmente, la cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) es ampliamente utilizada para la separación, identificación y cuantificación de compuestos en mezclas complejas; en este contexto, Butiuk et al. (2021) emplearon HPLC para cuantificar ácido clorogénico en extractos de yerba mate. En su metodología, los investigadores prepararon extractos metanólicos de las hojas de yerba mate y los filtraron para eliminar partículas sólidas, asegurando una muestra clara y homogénea. Utilizaron un equipo HPLC equipado con un detector UV-Vis y una columna de fase reversa, adecuada para la separación de compuestos polares como el ácido clorogénico. El análisis se llevó a cabo utilizando una fase móvil compuesta por una mezcla de agua acidificada y acetonitrilo en gradiente, optimizada para mejorar la resolución entre los picos de interés (24).

El ácido clorogénico, enfrenta desafíos asociados a su estabilidad química, baja solubilidad lipídica, biodisponibilidad limitada y rápida degradación por esterasas. No obstante, un fenómeno clave que mejora estas limitaciones es su capacidad para sufrir isomerización durante los procesos de extracción. Esta transformación da lugar a seis isómeros principales (**Fig. 5**), entre los que destacan el ácido criptoclorogénico (ácido 4-cafeoilquínico) y el ácido neoclorogénico (ácido 5-cafeoilquínico), además de diversos ácidos isoclorogénicos (28). Estos isómeros presentan mayor estabilidad natural y pueden conservar o incluso potenciar las propiedades funcionales del ácido clorogénico, lo que los convierte en moléculas de interés tanto para aplicaciones farmacológicas como nutraceuticas. Por lo tanto, la isomerización no solo representa un reto técnico en la extracción, sino también una oportunidad para ampliar el potencial del ácido clorogénico en diversas aplicaciones (29).

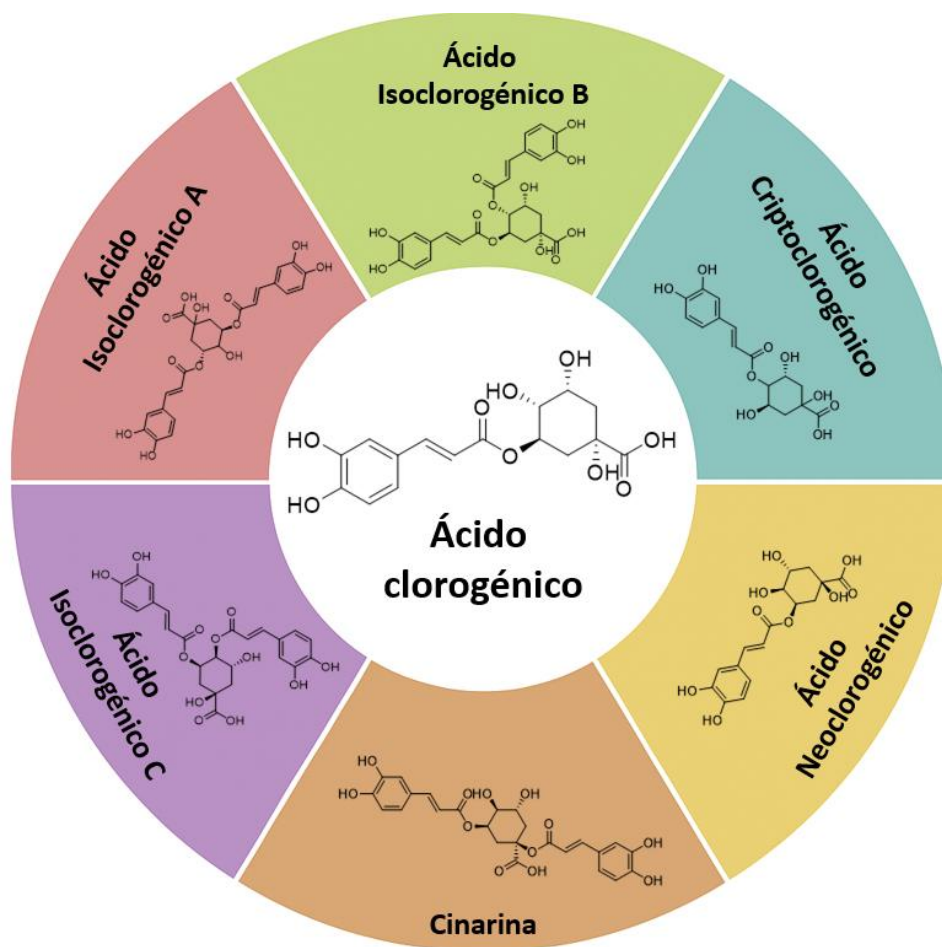


Fig. 5 Estructuras moleculares de los isómeros del ácido clorogénico. Adaptado de Wang et al. 2022 (29).

Tras la ingesta de ácido clorogénico a través de alimentos o bebidas, aproximadamente un tercio del compuesto es absorbido en el intestino delgado. Esta absorción se puede cuantificar en plasma mediante técnicas como la cromatografía líquida de alta resolución, detectando isómeros como 5-CQA, 4-CQA y 3-CQA. El ácido clorogénico absorbido se distribuye en la circulación sistémica, donde se pueden identificar sus principales metabolitos: ácidos ferúlico, isoferúlico y cafeico. Estudios han demostrado la presencia de estos metabolitos en plasma tras el consumo regular de ácido clorogénico, café o extracto de café verde (30,31). Los dos tercios restantes del ácido clorogénico que no se absorben en el intestino delgado llegan al intestino grueso, donde son metabolizados por la microbiota intestinal. En el intestino delgado, el ácido clorogénico sufre una hidrólisis que libera ácido cafeico y ácido quínico. Posteriormente, en el colon, el ácido cafeico y el ácido ferúlico son transformados en metabolitos como el ácido dihidroferúlico (**Fig. 6**), los cuales pueden ser absorbidos y entrar en la circulación sistémica. Los metabolitos del ácido clorogénico son finalmente excretados a través de la orina (32). La excreción urinaria de estos compuestos indica la biodisponibilidad y el metabolismo del ácido

clorogénico en el organismo. Estudios en humanos han mostrado que una fracción significativa de los metabolitos del ácido clorogénico se elimina por esta vía, reflejando su procesamiento en el cuerpo (33,34).

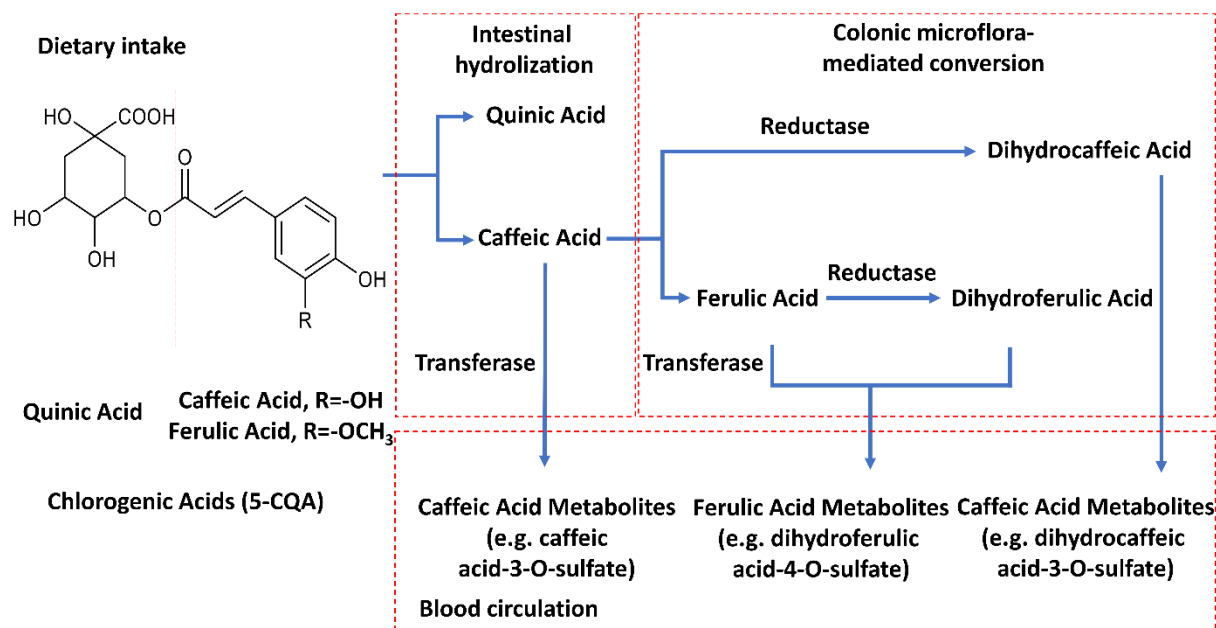


Fig. 6 Vía principal de metabolización del ácido clorogénico.

Adaptado de Naveed et al. 2018 (7).

4.3. Actividades farmacológicas del ácido clorogénico

4.3.1. Actividad antiinflamatoria

La inflamación es una respuesta biológica esencial del organismo ante diversas agresiones, ya sean de origen endógeno o exógeno. Este proceso, que involucra tanto al sistema inmunitario innato como al adaptativo, se caracteriza por una serie de manifestaciones clínicas clásicas: rubor (enrojecimiento), calor, dolor, tumor (hinchazón) e impotencia funcional. Estas señales resultan de la acumulación de leucocitos, proteínas plasmáticas y otros componentes sanguíneos en los tejidos afectados, con el objetivo de eliminar el agente agresor y promover la reparación tisular (35).

El proceso inflamatorio se inicia cuando el organismo detecta una lesión o la presencia de agentes patógenos. Las células dañadas liberan señales químicas que inducen la vasodilatación y aumentan la permeabilidad vascular, facilitando la llegada de células inmunitarias al sitio

afectado. Entre las primeras en arribar se encuentran los neutrófilos, células especializadas en la fagocitosis de microorganismos y detritos celulares. Posteriormente, los macrófagos y linfocitos se suman para continuar la defensa y coordinar la respuesta inmunitaria adaptativa (36). Un aspecto crucial en la regulación de la inflamación es el equilibrio entre las señales proinflamatorias y antiinflamatorias. Investigaciones recientes han identificado mecanismos que controlan la resolución de la inflamación. Por ejemplo, se ha descrito que la proteína CPEB4 desempeña un papel clave en la finalización del proceso inflamatorio. Durante la inflamación, existe un equilibrio entre la proteína TTP, que promueve la inflamación, y CPEB4, que es esencial para limitar temporalmente la respuesta inflamatoria. Si este equilibrio se altera y la inflamación no se resuelve adecuadamente, puede derivar en una inflamación crónica, asociada con diversas enfermedades prevalentes como la diabetes y las enfermedades cardiovasculares (36,37).

Es fundamental que la inflamación sea un proceso limitado en el tiempo. De lo contrario, la respuesta diseñada para reparar y combatir infecciones y lesiones puede convertirse en un problema en sí misma. Comprender estos mecanismos celulares precisos que regulan la inflamación es crucial para abordar enfermedades que cursan con inflamación crónica, que lamentablemente son numerosas en la población actual (38).

En la **tabla 1**, se describe los estudios relacionados a la actividad antiinflamatoria del ácido clorogénico, se encontró que estudios realizados en modelos murinos han demostrado que el ácido clorogénico y sus derivados, como el ácido cafeoilquínico y el ácido criptoclorogénico, reducen significativamente el edema inducido por xileno, la migración de leucocitos y la secreción de citoquinas inflamatorias en el sitio de la inflamación. Por ejemplo, en un estudio con extractos de *Ipomoea asarifolia*, el ácido clorogénico mostró ser un componente activo capaz de reducir la inflamación y el estrés oxidativo (39). De manera similar, investigaciones en células endoteliales humanas revelaron que el AC mejora la función vascular al incrementar la fosforilación de eNOS y la producción de óxido nítrico, mediada por vías dependientes de calcio y AMPK, lo que resalta su papel en la protección contra la disfunción endotelial relacionada con enfermedades inflamatorias cardiovasculares. Este efecto es particularmente relevante en contextos de estrés oxidativo, donde el ácido clorogénico atenúa el daño causado por especies reactivas de oxígeno (ROS) al activar la vía Nrf2/HO-1, un mecanismo central para la regulación antioxidante celular. Esta combinación de efectos antioxidantes y antiinflamatorios posiciona al AC como un potencial agente terapéutico para enfermedades

como la aterosclerosis y la hipertensión, donde la inflamación endotelial juega un papel crucial (40).

Tabla 1 Descripción de estudios realizados con ácido clorogénico considerando su actividad antiinflamatoria

Referencia	Fuente de origen	Modelos experimentales/especies y/o línea celular	Dosis/concentración	Vía de administración	Resultados y conclusiones
(39)	<i>Ipomoea asarifolia</i> (Desr.) Roem. y Schult.	<i>In vivo</i> : Ratones macho y hembras Swiss o BALB/c (25-35 g)	20, 30 ó 40 mg/kg ip de extracto acuoso de <i>I. asarifolia</i> 10, 12,5 ó 15 mg/kg ip de ácido clorogénico	Vía intraperitoneal	El extracto acuoso de hojas de <i>Ipomoea asarifolia</i> mostró una significativa reducción del edema auricular inducido por xileno, con disminuciones del 81%, 85% y 86% en dosis de 20, 30 y 40 mg/kg, respectivamente ($p < 0.001$). El extracto inhibió significativamente la producción de citoquinas proinflamatorias clave, como IL-1 β , IL-6, IL-12 y TNF- α ($p < 0.001$), indicando su capacidad para reducir la inflamación mediada por estas moléculas.
(40)	<i>Salicornia herbacea</i>	<i>In vitro</i> : Células endoteliales humanas EA.hy926	CDCQ μ M 1–20	-	El ácido 3-cafeoil-4-dicafeoilquínico (CDCQ) aumentó significativamente la producción de NO en células endoteliales humanas, un mediador clave con propiedades antiinflamatorias y de protección endotelial. CDCQ promovió la fosforilación de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) en Ser1177, un evento crucial para la síntesis de NO en las células endoteliales.

(41)	Cáñamo industrial (<i>Cannabis sativa</i>)	Modelo <i>ex vivo</i> , colon e hígado aislados de rata Línea celular HCT116 de cáncer de colon humano	<i>Ex vivo</i> : 50–500 µg/mL <i>In vitro</i> : 500 µg/mL	-	El extracto acuoso de las inflorescencias de <i>Cannabis sativa</i> (variedad Futura 75) fue capaz de contrarrestar la reducción de serotonina y el aumento de dopamina y quinurenina en modelos <i>ex vivo</i> de colon de rata tratados con lipopolisacárido (LPS), lo que sugiere un efecto modulador en vías inflamatorias. Se observó una disminución de los niveles de PGE2, un mediador clave de la inflamación, tanto en muestras de colon como de hígado, indicando propiedades antiinflamatorias significativas.
(42)	Ácido criptoclorogénico (CCGA)	Células de macrófagos murinos RAW 264.7	CCGA (6,25–200 µM) durante 12, 24 o 48 h	-	El ácido criptoclorogénico inhibió de manera dosis-dependiente la producción de mediadores proinflamatorios inducidos por LPS, incluyendo óxido nítrico (NO), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) e interleucina-6 (IL-6). Bloqueó la expresión de enzimas y citocinas inflamatorias clave, como iNOS, COX-2, TNF-α e IL-6.
(43)	Raíz de <i>Aster tataricus</i> L.	<i>In vivo</i> : Ratones	40, 80 mg/kg	Vía oral	El extracto al 70% de etanol de la raíz de <i>Aster tataricus</i> (RA-70) mostró propiedades antiinflamatorias significativas al inhibir el edema auricular inducido por xileno en modelos de ratón. La fracción Fr-50 del extracto RA-70 fue

					identificada como la más efectiva. A dosis de 40 y 80 mg/kg, Fr-50 inhibió significativamente la inflamación, reduciendo el edema en la oreja de los ratones.
(44)	<i>Hancornia speciosa</i> Gomes	<i>In vivo:</i> Ratones BALB/c	Extracto acuoso (20, 30 o 40 mg/kg), ácido clorogénico (2, 2,5 o 5 mg/kg)	Vía intravenosa	El extracto acuoso de los frutos de <i>Hancornia speciosa</i> inhibió significativamente el edema auricular inducido por xileno, demostrando una potente actividad antiinflamatoria. En modelos de peritonitis inducida por carragenina y en el modelo de inflamación del saco de aire inducida por zimósán, el extracto redujo notablemente la migración de leucocitos hacia los sitios inflamados, indicando su capacidad para modular respuestas inflamatorias agudas. El extracto redujo los niveles de citoquinas clave asociadas con la inflamación, como IL-1 β , IL-6, IL-12 y TNF- α , lo que resalta su capacidad de intervenir en procesos inflamatorios mediados por estas moléculas.
(45)	<i>Acanthopanax trifoliatum</i>	<i>In vitro:</i> Células RAW264 <i>In vivo:</i> Ratones hembra CD-1	Cc de EAT (2,5, 5, 10 , 20 y 40 μ g/mL. ácido clorogénico disuelto en 20 μ l de metano	Vía tópica	El extracto etanólico de <i>Acanthopanax trifoliatum</i> (EAT) disminuyó significativamente la producción de NO inducida por LPS en células RAW264.7 (p<0.05), indicando su capacidad para modular procesos inflamatorios mediados por macrófagos. En estudios in vivo, EAT mostró una potente

					actividad antiinflamatoria al inhibir significativamente el edema auricular inducido por TPA, superando la actividad por miligramo de peso seco del ácido clorogénico, uno de sus componentes principales.
--	--	--	--	--	--

Asimismo, en la **Tabla 1** se menciona los mecanismos antiinflamatorios del ácido clorogénico, se menciona que este compuesto ejerce su acción antiinflamatoria mediante la modulación de vías moleculares clave involucradas en la respuesta inflamatoria. En modelos de inflamación inducida por lipopolisacáridos, se ha demostrado que el ácido clorogénico actúa como un potente modulador de la expresión de citoquinas proinflamatorias, como el TNF- α , IL-6 e IL-1 β , reduciendo significativamente su concentración en el microambiente inflamatorio (**Fig. 7**). Además, inhibe la producción de mediadores inflamatorios clave, como el óxido nítrico (NO), generado a través de la activación de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), y las prostaglandinas derivadas de la actividad de la ciclooxigenasa-2 (COX-2). Estos mediadores son responsables de amplificar y perpetuar la inflamación en tejidos afectados (44).

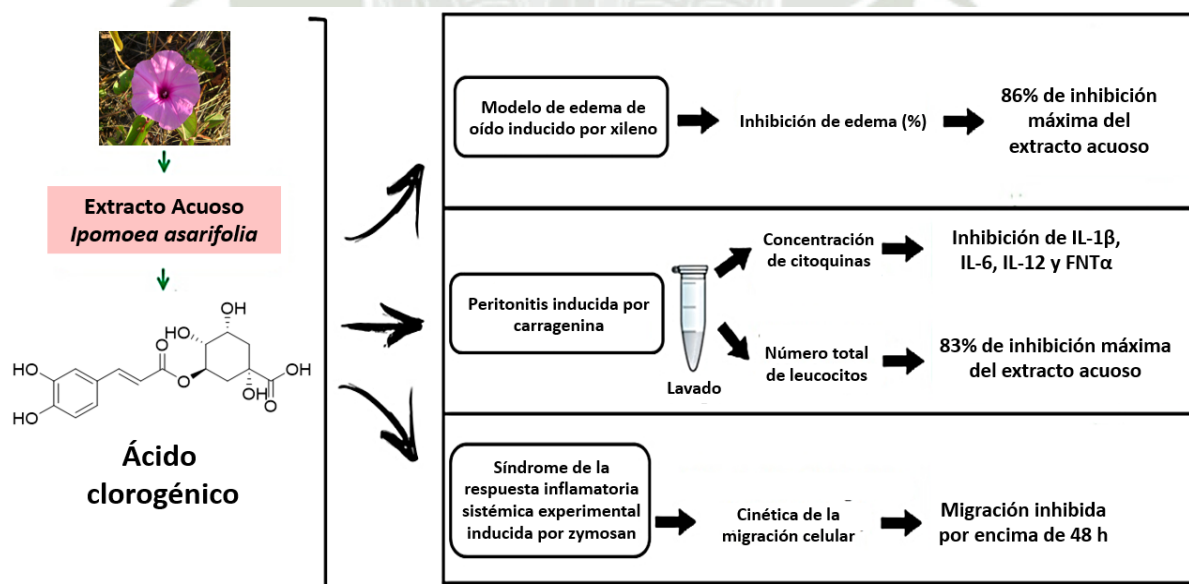


Fig. 7 Resultados de las propiedades antiinflamatorias de ácido clorogénico en diversas pruebas *in vivo*. Adaptado de Furtado et al. 2016 (39).

El efecto antiinflamatorio del ácido clorogénico está estrechamente relacionado con su capacidad para bloquear la translocación nuclear del factor NF- κ B. Este factor de transcripción

es esencial en la activación de genes proinflamatorios, y su inhibición por el ácido clorogénico se produce mediante la reducción de la fosforilación y degradación de I κ B, la proteína que regula la liberación de NF- κ B hacia el núcleo. Además, el ácido clorogénico modula la actividad de la vía MAPK (quinasa activada por mitógenos), que incluye las proteínas ERK, JNK y p38, las cuales son esenciales en la amplificación de la respuesta inflamatoria y en la regulación de la apoptosis celular en contextos de inflamación crónica. Paralelamente, el ácido clorogénico activa la vía Nrf2/HO-1, un mecanismo central en la defensa antioxidante celular (41). La activación de Nrf2 (factor nuclear eritroide 2 relacionado) desencadena la expresión de genes antioxidantes como HO-1 (heme oxigenasa-1), que desempeña un papel protector al degradar el hemo en biliverdina, monóxido de carbono y hierro libre. Estos subproductos contribuyen a la neutralización de especies reactivas de oxígeno (ROS) y a la protección contra el daño oxidativo en tejidos inflamados (**Fig. 8**). Este equilibrio entre la reducción de ROS y la modulación de factores inflamatorios permite al ácido clorogénico prevenir el daño tisular asociado a procesos inflamatorios exacerbados y mantener la homeostasis celular en situaciones de estrés oxidativo (42). En conjunto, estas interacciones moleculares posicionan al ácido clorogénico como un agente prometedor para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas, al combinar propiedades antiinflamatorias y antioxidantes con la capacidad de modular vías críticas de señalización celular.

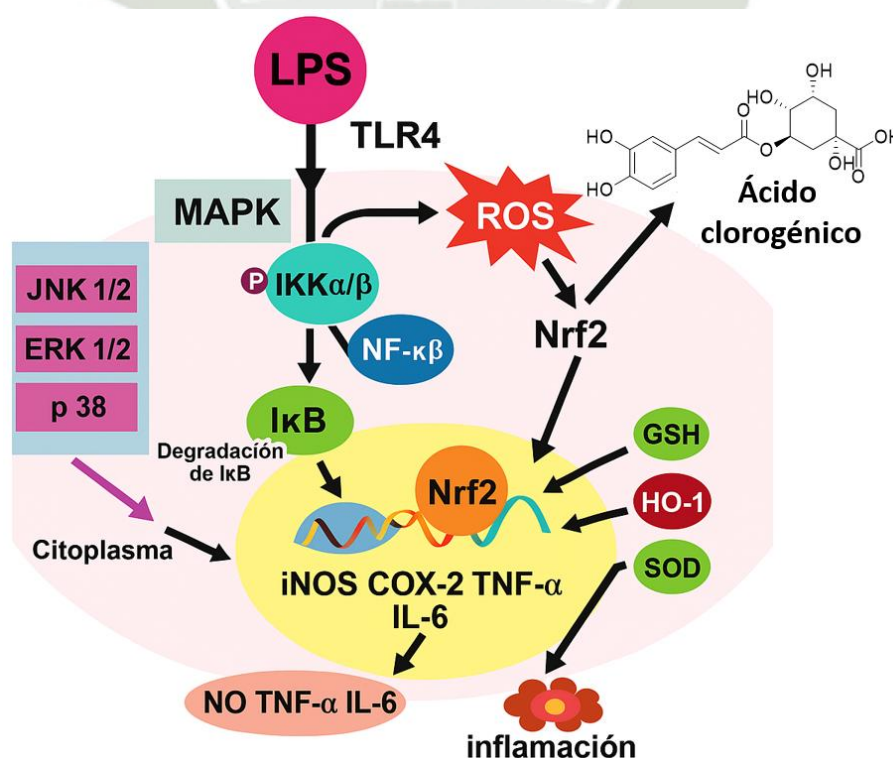


Fig. 8 Mecanismo antiinflamatorio del ácido clorogénico. Adaptado de Zhao et al. 2020 (42).

4.3.2. Actividad antioxidante

El daño oxidativo es un proceso biológico que implica la alteración de moléculas esenciales debido a la acción de especies reactivas de oxígeno (ERO). Estas ERO, que incluyen radicales libres como el anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el radical hidroxilo ($\cdot OH$), son subproductos naturales del metabolismo celular, especialmente durante la fosforilación oxidativa en las mitocondrias. Sin embargo, cuando la producción de estas especies supera la capacidad antioxidante del organismo, se genera un estado conocido como estrés oxidativo, que puede dañar componentes celulares como lípidos, proteínas y ácidos nucleicos (46).

El mecanismo del daño oxidativo comienza con la generación de ERO durante procesos metabólicos normales. Por ejemplo, en la cadena de transporte de electrones mitocondrial, la reducción parcial del oxígeno puede producir el anión superóxido. Este radical puede ser dismutado por la enzima superóxido dismutasa (SOD) para formar peróxido de hidrógeno, que a su vez puede ser convertido en agua y oxígeno por la catalasa o la glutatión peroxidasa. Sin embargo, en presencia de metales de transición como el hierro o el cobre, el peróxido de hidrógeno puede participar en la reacción de Fenton, generando el altamente reactivo radical hidroxilo (47). Estas ERO pueden afectar a los lípidos, como los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas celulares, induciendo la peroxidación lipídica, lo que forma hidroperóxidos lipídicos y productos secundarios, como el malondialdehído, que comprometen la integridad y funcionalidad de las membranas. Asimismo, pueden oxidar proteínas, causando modificaciones en los residuos de aminoácidos, fragmentación de la cadena polipeptídica y agregación de proteínas, lo que altera la actividad enzimática y la función proteica; además, las proteínas dañadas son reconocidas y degradadas por el sistema proteasomal. Finalmente, el ADN es vulnerable al ataque de las ERO, especialmente al radical hidroxilo, que puede inducir modificaciones en las bases nitrogenadas, rupturas de cadena simple y doble, y formación de aductos, alteraciones que interfieren con la replicación y transcripción del ADN y que, si no se reparan adecuadamente, pueden conducir a mutaciones y carcinogénesis (48).

La **Tabla 2**, describe los estudios relacionados a la actividad antioxidante del ácido clorogénico, el cual ejerce su actividad antioxidante principalmente mediante la neutralización de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la modulación de vías de señalización intracelular. Diversos estudios han destacado su capacidad para disminuir la peroxidación lipídica y aumentar los

niveles de glutatión reducido (GSH), un antioxidante intracelular clave (45). En células de levadura con deficiencias en sistemas antioxidantes, como mutantes de superóxido dismutasa (Δsod1) y glutatión (Δgsh1), el ácido clorogénico demostró una actividad protectora significativa. Su acción se atribuye a la estabilización del equilibrio redox celular, incluso bajo estrés oxidativo inducido por peróxido de hidrógeno (49).

Tabla 2 Descripción de estudios realizados con ácido clorogénico considerando su actividad antioxidante

Referencia	Fuente de origen	Modelos experimentales / especies y/o línea celular	Dosis/ concentración	Vía de administración	Resultados y conclusiones
(42)	Ácido criptoclorogénico	Células de macrófagos murinos RAW 264.7	CCGA (6,25–200 μM) durante 12, 24 o 48 h	-	CCGA aumentó significativamente la relación GSH/GSSG, indicando una mejora en la capacidad antioxidante celular. Incrementó la actividad de la enzima antioxidante superóxido dismutasa (SOD). Disminuyó los niveles de malondialdehído (MDA), un marcador de daño oxidativo. CCGA promovió la translocación nuclear de Nrf2, un factor clave en la regulación de genes antioxidantes. Moduló la vía de señalización NF- κB /MAPK, conocida por su relación con la inflamación y el estrés oxidativo.
(45)	<i>Acanthopanax trifoliatum</i>	<i>In vitro</i> : Células RAW264. <i>In vivo</i> : Ratones hembra CD-1	EAT (2,5, 5, 10, 20 y 40 $\mu\text{g/mL}$) Ácido clorogénico disuelto en 20 μL de metano	Vía tópica	EAT mostró una actividad significativa en la eliminación de radicales libres, asociada con su contenido de polifenoles. Los efectos antioxidantes de EAT contribuyen a su capacidad para reducir

					significativamente ($p < 0.05$) la producción de citoquinas inflamatorias y moléculas relacionadas, como TNF- α , IL-6, MMP-9 y TIMP-1.
(49)	CGA	<i>In vitro</i> : Cepas de control <i>S. cerevisiae</i> BY4741 y sus mutantes isogénicos Δ sod1 y Δ gsh1	1, 10 o 100 μ g/ml durante 2 minutos	-	Los ácidos fenólicos evaluados protegieron contra el estrés oxidativo en modelos in vivo utilizando cepas de <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , incluidas mutantes deficientes en superóxido dismutasa (Δ sod1) y glutatión (Δ gsh1). El ácido clorogénico fue más efectivo en la mutante Δ sod1, aumentando la viabilidad celular 3.3 veces. Los fenoles protegieron las membranas celulares contra la peroxidación lipídica tanto en células control como en mutantes, indicando un efecto antioxidante generalizado.
(50)	Extractos de granos de café Arábica	<i>In vitro</i> : Líneas celulares de cáncer de mama humano, MCF-7 y MDA-MB-231 <i>In vivo</i> : Ratas macho Sprague-Dawley	Dosis inicial 175 mg/kg de peso corporal Límite superior 2000 mg/kg e inferior a 5 mg/kg	Vía oral	Los extractos de café tostado y los cafés instantáneos mostraron propiedades de eliminación de radicales libres de manera dependiente de la dosis. El café filtrado por goteo demostró ser el más efectivo ($p < 0.05$). Todos los extractos de café, variedades de café instantáneo y el ácido clorogénico (CGA) fueron efectivos para unirse a iones férricos de manera dependiente de la concentración, formando complejos quelados.
(51)	Extracto etanólico	<i>In vivo</i> :	30 μ g/ml (o 3 y 30 μ g/ml de	-	EFCI protegió eficazmente contra los

	de Flos <i>Chrysanthemum</i> <i>i Indici</i> (EFCI)	Ratas Sprague-Dawley (SD) <i>In vitro</i> : médula ósea del fémur y la tibia de rata	ácido clorogénico) durante 24 horas		daños inducidos por radicales hidroxilo ($\cdot\text{OH}$) en células madre mesenquimales y en el ADN. EFCI mostró una actividad significativa en la eliminación de radicales libres, con valores de IC50 de $58.74 \pm 1.30 \mu\text{g/mL}$ para el radical superóxido ($\cdot\text{O}_2^-$), $46.46 \pm 1.35 \mu\text{g/mL}$ para el radical DPPH y $20.59 \pm 0.52 \mu\text{g/mL}$ para el radical ABTS ⁺ .
--	--	---	-------------------------------------	--	--

El ácido clorogénico no solo actúa como un eliminador directo de radicales libres, reduciendo las ROS, sino que también activa vías de señalización antioxidante, como el eje Nrf2/HO-1. Este mecanismo implica la liberación del factor de transcripción Nrf2 del complejo Keap1 en respuesta al estrés oxidativo, permitiendo su translocación al núcleo celular. Una vez en el núcleo, Nrf2 se une al elemento de respuesta antioxidante, promoviendo la expresión de genes que codifican enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa y aumentando los niveles de glutatión reducido (42,50). Además, el ácido clorogénico inhibe la translocación nuclear del factor NF- κ B, lo que resulta en la reducción de la producción de citocinas proinflamatorias como TNF- α e IL-6, destacando su papel tanto antioxidante como antiinflamatorio (**Fig. 9**). Este conjunto de acciones posiciona al ácido clorogénico como un compuesto de alto potencial terapéutico frente a condiciones de estrés oxidativo y procesos inflamatorios crónicos (29).

Un estudio en extractos de *Acanthopanax trifoliatum*, una planta ampliamente utilizada en la medicina tradicional asiática, identificó al ácido clorogénico como uno de los principales componentes bioactivos responsables de sus destacadas propiedades antioxidantes. El extracto etanólico de *A. trifoliatum*, que contiene además isoclorogénico A y C, así como rutina, demostró una capacidad superior para neutralizar radicales libres en comparación con el *A. trifoliatum* puro, cuando se evaluó por unidad de peso seco. Esta actividad antioxidante potenciada sugiere la existencia de un efecto sinérgico entre el *A. trifoliatum* y otros compuestos fenólicos presentes en el extracto, que podrían actuar en conjunto para amplificar las propiedades protectoras contra el estrés oxidativo. Además, en estudios *in vivo*, este extracto mostró una capacidad

significativa para inhibir la inflamación inducida por agentes químicos, disminuyendo la expresión de citocinas proinflamatorias como TNF- α e IL-6. Estos resultados subrayan no solo el valor del *A. trifoliatum*, sino también la importancia de la matriz vegetal completa en potenciar los efectos terapéuticos, lo que respalda su potencial como agente natural para combatir enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo y la inflamación crónica (45).

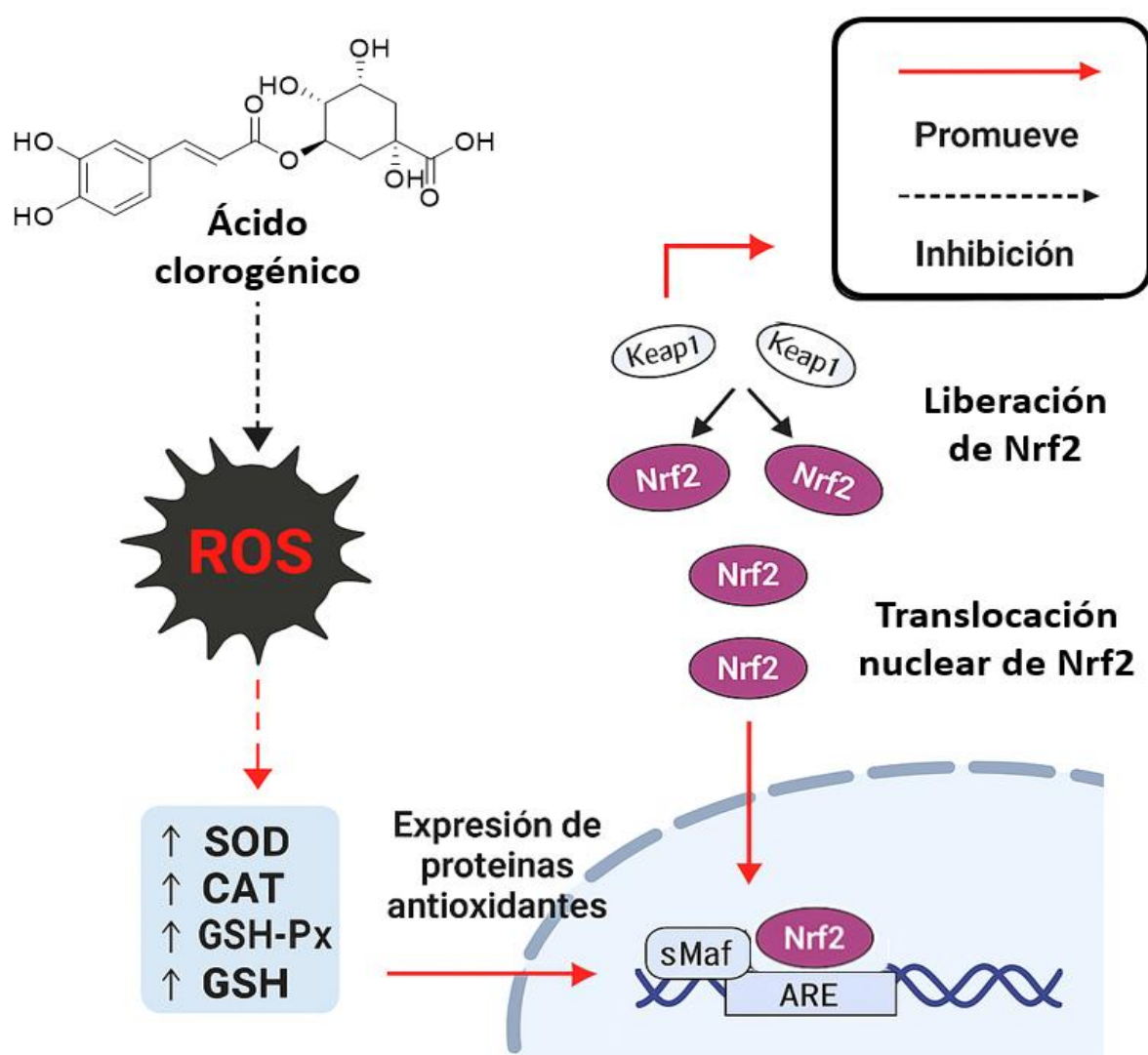


Fig. 9 Mecanismo antioxidante del ácido clorogénico. Adaptado de Wang et al. 2022 (29).

4.3.3. Actividad antiartrítica

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune sistémica crónica que afecta principalmente al revestimiento de las articulaciones sinoviales, provocando inflamación, dolor y, con el tiempo, destrucción del cartílago y el hueso subyacente. Esta patología se asocia con discapacidad progresiva, mortalidad prematura y una carga socioeconómica significativa (52).

El desarrollo de la artritis reumatoide resulta de una compleja interacción entre factores genéticos, ambientales e inmunológicos. Aunque la etiología exacta de esta enfermedad permanece desconocida, se han logrado importantes avances en la comprensión de los mecanismos que contribuyen a su fisiopatología. En individuos genéticamente predispuestos, ciertos factores ambientales pueden desencadenar una respuesta autoinmune que activa el sistema inmunitario. Los linfocitos B producen autoanticuerpos, como el factor reumatoide y los anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados, que forman complejos inmunes responsables de contribuir a la inflamación de la membrana sinovial (53). Esta inflamación sinovial provoca la proliferación de la membrana, dando lugar a la formación de un tejido llamado pannus. El pannus invade y erosiona el cartílago y el hueso adyacente, liberando mediadores inflamatorios que perpetúan el daño articular. Las citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina-6 (IL-6), juegan un papel crucial en la perpetuación de la inflamación y el daño tisular. Estas moléculas promueven la activación de diversas células inmunitarias y la degradación del cartílago. La destrucción del cartílago y el hueso es el resultado de la activación de osteoclastos, responsables de la resorción ósea, y de enzimas proteolíticas, como las metaloproteinasas de matriz, que son liberadas por células sinoviales activadas y degradan el cartílago (54).

La **Tabla 3** describe como los modelos animales tratados con ácido clorogénico presentaron una reducción en la hinchazón de las articulaciones y en el daño histopatológico asociado con la artritis. Esto se atribuye a su capacidad para aumentar los niveles de antioxidantes como el glutatión y la catalasa, contrarrestando la acción de especies reactivas de oxígeno que exacerban la inflamación articular. Los efectos protectores del ácido clorogénico también se observaron a nivel estructural, preservando la integridad del tejido óseo y cartilaginoso. Además, estudios de acoplamiento molecular (docking) confirman la afinidad del ácido clorogénico por las proteínas inflamatorias clave, como TNF- α e IL-6, sugiriendo un mecanismo directo de unión que bloquea su actividad biológica. Estas interacciones moleculares respaldan su uso potencial como un agente terapéutico para la artritis reumatoide y otras condiciones inflamatorias similares (55). Asimismo, En comparación con fármacos estándar como el ibuprofeno, el CA mostró efectos antiinflamatorios comparables, pero con un menor perfil de toxicidad. Esto lo posiciona como una opción prometedora en el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias, especialmente en casos donde los tratamientos convencionales presentan efectos adversos significativos (56).

Tabla 3 Descripción de estudios realizados con ácido clorogénico considerando su actividad antiartrítica

Referencia	Fuente de origen	Modelos experimentales / especies y/o línea celular	Dosis/ concentración	Vía de administración	Resultados y conclusiones
(54)	<i>Lasia spinosa</i>	<i>In vivo</i> : Ratas albinas Wistar	MELS (200 y 400 mg/kg) Ácido clorogénico (5, 10 mg/kg) por administración oral	Vía oral	El extracto de metanol de <i>Lasia spinosa</i> (MELS) y el ácido clorogénico (CA) mostraron efectos antiartríticos significativos en comparación con el grupo control de artritis. Redujeron el volumen de la pata inflamada, el diámetro articular y estabilizaron el peso corporal de los animales. La expresión de interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en el tejido de la pata se redujo significativamente.
(56)	<i>Porana sinensis</i> Hemsl	<i>In vivo</i> : Ratas macho Sprague-Dawley (SD)	Acido clorogénico 1,0 g/kg una vez al día durante 7 días consecutivos	Vía intraarticular	Los compuestos principales con efecto antiartrítico son las cumarinas y los ácidos clorogénicos presentes en <i>P. sinensis</i> . El extracto de <i>P. sinensis</i> reduce significativamente la expresión de TLR2 y del ARNm de MyD88, regulando así la respuesta inflamatoria. Disminuye la liberación de citocinas inflamatorias como IL-1 β , y favorece la producción de citocinas antiinflamatorias como IL-4 y TGF- β .

El ácido clorogénico actúa principalmente inhibiendo rutas inflamatorias clave, como las señalizaciones de NF- κ B y MAPK, las cuales son fundamentales en la patogénesis de la artritis. Estas rutas regulan la producción de citoquinas proinflamatorias como TNF- α , IL-6 e IL-1 β ,

contribuyendo a la inflamación crónica y la degradación del cartílago articular (**Fig. 10**). En un estudio realizado con ratas inducidas a artritis mediante adyuvante completo de Freund, el tratamiento con ácido clorogénico disminuyó significativamente los niveles de estas citoquinas en el tejido articular, acompañado de una reducción del estrés oxidativo y la peroxidación lipídica (55,56).

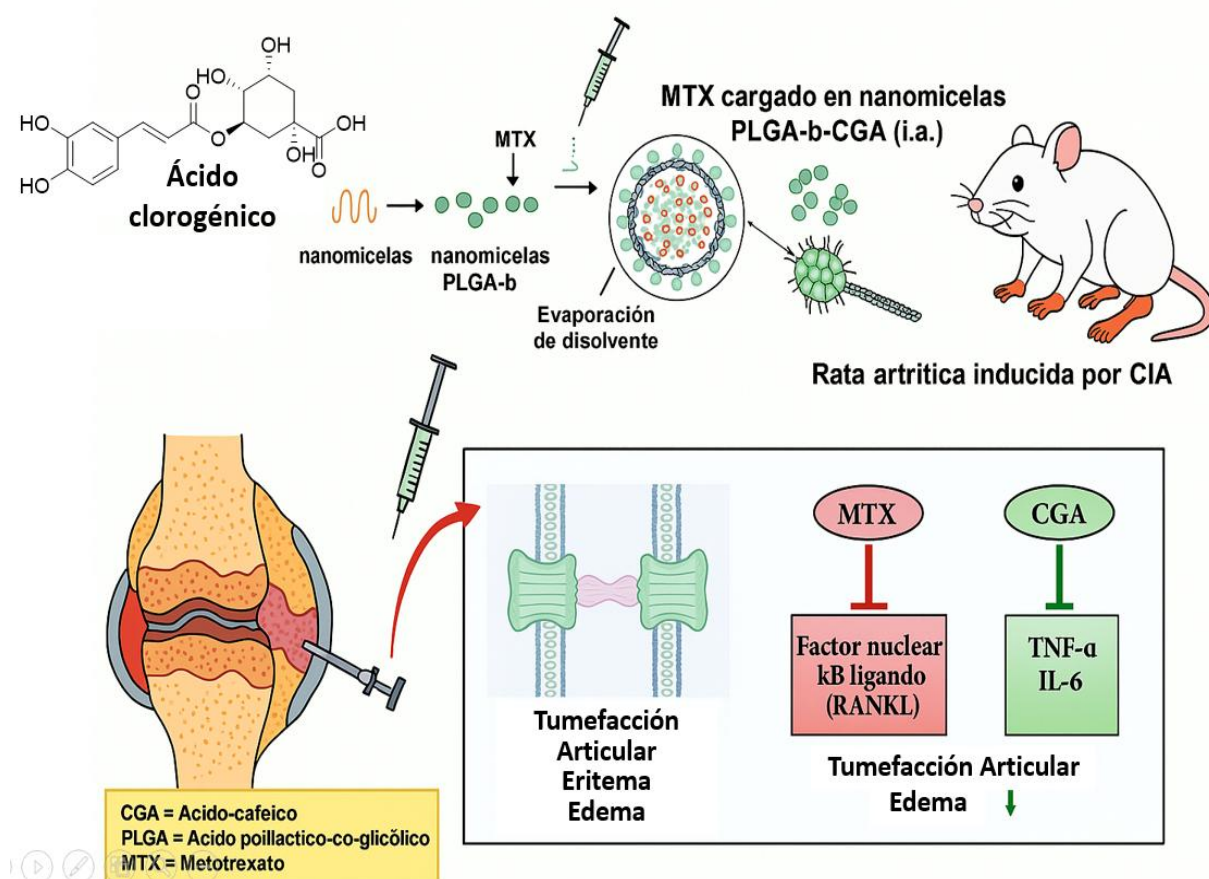


Fig. 10 Mecanismo de acción de la actividad antiartrítica de una nanomicela conjugada con ácido clorogénico. Adaptado de Vyawahare et al. 2024 (57).

4.3.4. Actividad anticancerígena

El cáncer es una enfermedad compleja y multifactorial caracterizada por el crecimiento descontrolado de células que adquieren la capacidad de invadir tejidos adyacentes y diseminarse a órganos distantes, proceso conocido como metástasis. Este comportamiento anormal surge debido a alteraciones genéticas y epigenéticas que afectan a los mecanismos regulatorios fundamentales de las células, tales como la proliferación, la apoptosis y la diferenciación.

Aunque el cáncer puede manifestarse en prácticamente cualquier tejido, su comportamiento biológico varía dependiendo del tipo celular y las condiciones del microambiente tumoral (58).

El desarrollo del cáncer, o carcinogénesis, es un proceso gradual que implica múltiples etapas:

a) Iniciación: En esta etapa, se producen mutaciones genéticas en protooncogenes, genes supresores de tumores o genes de reparación del ADN. Estas mutaciones pueden ser consecuencia de exposición a agentes carcinogénicos como radiación, sustancias químicas o infecciones virales. Por ejemplo, se ha demostrado que el virus del papiloma humano (VPH) está asociado con cánceres cervicouterinos al inactivar los genes supresores de tumores p53 y RB (59). b) Promoción: Durante la promoción, las células mutadas proliferan en respuesta a señales externas e internas. Factores como hormonas, inflamación crónica y desequilibrios en el microambiente tumoral pueden fomentar esta proliferación. En el cáncer de mama, por ejemplo, los receptores de estrógeno y progesterona desempeñan un papel crucial en la promoción del crecimiento tumoral (60). c) Progresión: La progresión tumoral implica la adquisición de características que confieren ventajas selectivas a las células cancerosas, como la resistencia a la apoptosis, la inmortalidad replicativa y la angiogénesis. Además, las células adquieren plasticidad fenotípica, lo que facilita la invasión y metástasis (60). d) Metástasis: La metástasis es el principal responsable de la morbilidad y mortalidad asociadas al cáncer. Este proceso involucra la diseminación de células tumorales a través de la sangre o la linfa, seguida de su colonización en órganos distantes. El fenómeno de “microambiente premetastásico”, caracterizado por cambios en los tejidos receptores promovidos por factores secretados por el tumor primario, juega un papel clave en este proceso (61).

El ácido clorogénico, ha emergido como un agente bioactivo prometedor debido a sus múltiples efectos biológicos, incluidos sus potentes efectos anticancerígenos. Este compuesto ha demostrado su capacidad para inducir apoptosis, modular vías metabólicas relacionadas con el cáncer y prevenir el daño oxidativo en diversas líneas celulares cancerosas (**Tabla 4**).

En estudios recientes, el ácido clorogénico ha sido identificado como un regulador clave en la modulación de genes proapoptóticos y antiapoptóticos. Por ejemplo, investigaciones realizadas con extractos ricos en polifenoles demostraron un aumento significativo en la proporción Bax/Bcl-2 y la activación de p53, sugiriendo un mecanismo apoptótico mediado por estrés oxidativo y daños en el ADN (41,62). Además, el papel antioxidante del ácido clorogénico también contribuye a su actividad anticancerígena. En modelos de exposición a radiación

ultravioleta, se observó que los extractos ricos en ácido clorogénico protegían significativamente el ADN de fibroblastos humanos contra el daño oxidativo. Esto refuerza su potencial para prevenir la carcinogénesis inducida por agentes ambientales (63).

Tabla 4 Descripción de estudios realizados con ácido clorogénico considerando su actividad anticancerígena

Referencia	Fuente de origen	Modelos experimentales/especies y/o línea celular	Dosis/concentración	Vía de administración	Resultados y conclusiones
(41)	Cáñamo industrial (<i>Cannabis sativa</i>)	<i>In vitro</i> : Los efectos anti proliferativos se evaluaron frente a la línea celular HCT116 de cáncer de colon humano	Cultivo celular: 500 µg/mL	-	El extracto acuoso de inflorescencias de cáñamo industrial (variedad Futura 75) inhibió la viabilidad de la línea celular humana de cáncer de colon HCT116 en condiciones in vitro. El análisis de docking y farmacología de redes mostró que algunos compuestos presentes en el extracto acuoso podrían estar involucrados en la inhibición de proteínas clave relacionadas con el cáncer: anhidrasa carbónica IX: Inhibida por los compuestos ácido clorogénico y ácido gálico. El extracto redujo los niveles de prostaglandina E2 (PGE2) en tejidos de colon y hígado de ratas. La PGE2 está asociada con procesos inflamatorios que pueden promover el desarrollo y progresión del cáncer.
(63)	Manzana (<i>Malus domestica</i> Borkh.)	<i>In vitro</i> : Células de fibroblastos humanos (CC-2511)	31,25; 62,5; 125; 250 y 500) µg.mL ⁻¹ de extractos de manzana disueltos en DMEN	-	Los extractos fenólicos no fraccionados (UFP) y las fracciones fenólicas PF-III y PF-IV protegieron el ADN de fibroblastos humanos contra el daño causado por la radiación

					UV, con una efectividad del 14–34% tras 48 horas de exposición. Los extractos UFP y PF-IV, ambos a una concentración de 31.25 µg/mL, mostraron un alto efecto antiproliferativo en células de melanoma murino (B16F10). Los extractos UFP y PF-IV, ambos a 125 µg/mL, y la fracción PF-II, a 250 µg/mL, demostraron ser efectivos contra células de melanoma humano (SK-Mel-103).
(62)	<i>Leonurus sibiricus</i> L.	<i>In vitro:</i> Línea celular primaria de glioblastoma humano (estadio IV)	NR y TR <i>L. sibiricus</i>. (0,85, 1,25, 2 y 2,4 mg/ml)	-	Los extractos de raíces transformadas (TR) y no transformadas (NR) de <i>Leonurus sibiricus</i> demostraron actividad citotóxica significativa en células primarias de glioma y líneas celulares humanas de glioblastoma. Ambos extractos indujeron apoptosis de manera dependiente de la dosis mediante: Regulación de la relación Bax/Bcl-2 (aumento de aproximadamente 4 veces) y activación del gen p53 (incremento de 5 veces)

El ácido clorogénico ha demostrado inhibir el crecimiento celular en diferentes tipos de cáncer. En modelos de melanoma y glioma, este compuesto mostró una capacidad significativa para bloquear la proliferación celular y promover el arresto del ciclo celular en las fases S y G2/M. Estos efectos pueden atribuirse a su capacidad para interferir con las vías de señalización implicadas en el crecimiento tumoral (62,63). Estudios *in silico* han identificado que el ácido clorogénico actúa como un inhibidor potencial de enzimas clave como la anhidrasa carbónica IX, vinculada al microambiente tumoral ácido, lo que subraya su capacidad para interferir en los procesos adaptativos de las células tumorales (41).

En el ámbito oncológico, se ha comprobado que el ácido clorogénico ejerce actividad anticancerígena mediante diversos mecanismos. Inhibe el ciclo celular, induce apoptosis y reduce la proliferación de células tumorales. En particular, regula al alza la expresión de los genes NFATC2 y NFATC3, asociados con la vía inmunitaria, y suprime la expresión de proteínas y genes como el BCL6 y SOX2, facilitando la destrucción de las células cancerosas. Asimismo, el ácido clorogénico provoca daño intracelular al ADN y fomenta la formación de complejos con las enzimas topoisomerasas I y II, desempeñando un papel crucial en la apoptosis celular (**Fig. 11**).

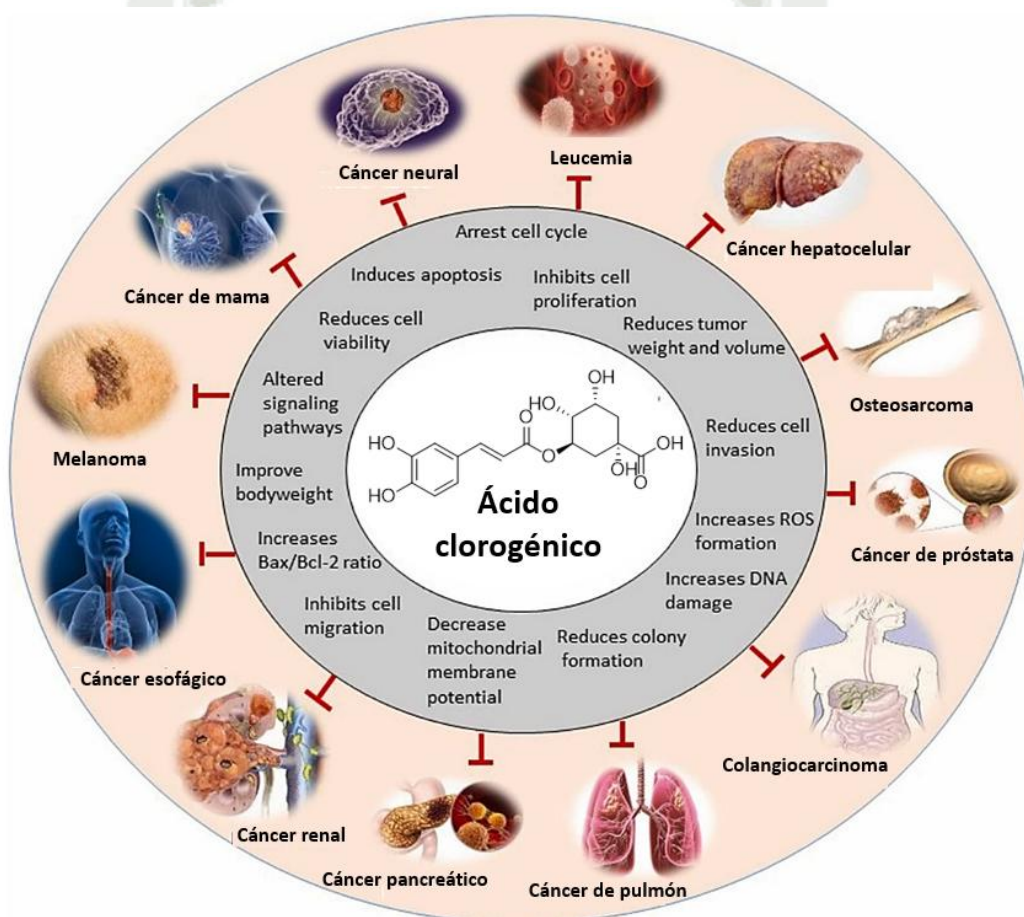


Fig. 11 Descripción general de diversas actividades anticancerígenas y mecanismos de acción del ácido clorogénico. Adaptado de Gupta et al. 2022 (64).

4.3.5. Actividad antibacteriana y antimicótica

Las infecciones bacterianas son causadas por microorganismos unicelulares procariotes que pueden ser patógenos o oportunistas. Las bacterias patógenas ingresan al cuerpo a través de diversas vías, como heridas, inhalación o ingestión, y emplean varios mecanismos para establecer una infección (64). Su mecanismo de acción incluye, a) Adhesión y colonización:

Las bacterias usan pili o adhesinas específicas para unirse a las células del hospedador. Por ejemplo, *Escherichia coli* utiliza fimbrias tipo 1 para adherirse a las células epiteliales del tracto urinario. b) Invasividad: Algunas bacterias invaden tejidos mediante enzimas líticas como colagenasas y hialuronidasas. *Streptococcus pyogenes* produce hialuronidasa para degradar la matriz extracelular y facilitar su propagación. c) Producción de toxinas: Existen dos tipos principales de toxinas: exotoxinas y endotoxinas. Las exotoxinas, como la toxina diftérica de *Corynebacterium diphtheriae*, afectan funciones celulares específicas. Por otro lado, las endotoxinas, como el lipopolisacárido de las bacterias gramnegativas, desencadenan respuestas inflamatorias severas. d) Evasión inmunitaria: Muchas bacterias desarrollan estrategias para evitar el reconocimiento inmune, como la producción de cápsulas antifagocíticas (*Streptococcus pneumoniae*) o la secreción de proteasas que degradan anticuerpos (65).

Las infecciones fúngicas, también llamadas micosis, son causadas por hongos que pueden ser levaduras, mohos o dimórficos. Aunque muchas especies fúngicas son saprófitas, algunas actúan como patógenos oportunistas en individuos inmunocomprometidos (66). Su mecanismo de acción incluye, a) Adhesión y formación de biopelículas: Hongos como *Candida albicans* se adhieren a superficies epiteliales y forman biopelículas, estructuras resistentes a tratamientos antifúngicos. b) Cambio morfológico: Algunos hongos dimórficos, como *Histoplasma capsulatum*, cambian de forma dependiendo de la temperatura, lo que les permite sobrevivir dentro del hospedador. c) Producción de enzimas líticas: Enzimas como proteasas y fosfolipasas contribuyen a la destrucción de tejidos y a la diseminación del hongo. *Aspergillus fumigatus* secreta proteasas que degradan componentes de la matriz extracelular. d) Interacción con el sistema inmune: Los hongos también desarrollan estrategias para evadir la respuesta inmunitaria, como la modificación de sus paredes celulares para evitar el reconocimiento por receptores inmunes (67).

La **Tabla 5** describe como el ácido clorogénico ejerce efectos antibacterianos contra diversas especies, tanto Gram-positivas como Gram-negativas. Por ejemplo, estudios han demostrado su capacidad para inhibir la formación de biopelículas y regular negativamente los genes asociados al sistema de quorum sensing en *Pseudomonas aeruginosa* y *Chromobacterium violaceum*. Esto se traduce en una disminución de factores de virulencia, como proteasas, elastasas y rhamnolípidos, esenciales para la patogénesis bacteriana (41,68). Adicionalmente, el AC afecta directamente la viabilidad bacteriana al interferir con estructuras críticas como la pared celular y membranas plasmáticas. Su capacidad para formar enlaces de hidrógeno con

proteínas clave de los sistemas de quorum sensing refuerza su papel como inhibidor de la comunicación intercelular bacteriana (68).

Asimismo, en la **Tabla 5** se muestra que el ácido clorogénico también presenta actividad significativa contra hongos patógenos. En investigaciones recientes, este compuesto mostró eficacia frente a dermatofitos como *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton interdigitale* y *Microsporum gypseum*. Se observó que el ácido clorogénico inhibe la proliferación fúngica y reduce la actividad de enzimas como la tirosinasa, asociadas a procesos de hiperpigmentación secundaria a infecciones micóticas. Los estudios *in silico* han indicado que el ácido clorogénico podría interactuar con dianas moleculares específicas, como la lanosterol 14- α -desmetilasa, un objetivo relevante en la terapia antifúngica. Esto sugiere que su uso puede ser complementario a agentes antifúngicos convencionales (41).

Tabla 5 Descripción de estudios realizados con ácido clorogénico considerando su actividad antibacteriana y antimicótica

Referencia	Fuente de origen	Modelos experimentales/especies y/o línea celular	Dosis/concentración	Vía de administración	Resultados y conclusiones
(41)	Cáñamo industrial (<i>Cannabis sativa</i>)	<i>Ex vivo</i> : Colon e hígado aislados de rata <i>In vivo</i> : <i>Trichophyton rubrum</i> , <i>Trichophyton interdigitale</i> ,	<i>Ex vivo</i> : 50–500 $\mu\text{g/mL}$ CIM $\leq$ 1000 $\mu\text{g/mL}$ como índice de actividad antimicótica	-	El extracto acuoso de la variedad Futura 75 de cáñamo industrial mostró capacidad para inhibir el crecimiento de los hongos patógenos <i>Trichophyton rubrum</i> , <i>Trichophyton interdigitale</i> y <i>Microsporum gypseum</i> , lo que indica su potencial antimicótico <i>in vitro</i> . Los resultados <i>in silico</i> destacaron la presencia de compuestos bioactivos como el ácido clorogénico, podría contribuir al perfil farmacológico general del extracto.
(68)	Ácido clorogénico	<i>In vivo</i> : Modelo de nematodos (<i>Caenorhabditis</i>	Nematodos: ácido clorogénico	Vía tópica	En <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , el ácido clorogénico disminuyó: La formación de

		<i>is elegans</i>) y el modelo de infección de heridas en ratones (ratones hembra ICR)	(1/16 MIC, 1/2 MIC) Ratones Grupo 1 ácido clorogénico (1/2MIC) Grupo 2 ácido clorogénico (1/16MIC) CIM=10.24 mg/ml de ácido clorogénico		biopelículas, la motilidad por enjambre, la producción de factores de virulencia como proteasas, elastasa, rhamnolípidos y piocianina. En <i>Chromobacterium violaceum</i> , inhibió: La formación de biopelículas, la motilidad por enjambre y la actividad quitinolítica y la producción de violaceína.
--	--	---	--	--	---

En una investigación se determinó que el ácido clorogénico injertado en quitosano actúa como un potente agente antimicrobiano y anti-biofilm contra *Staphylococcus aureus* mediante un mecanismo multifacético (**Fig. 12**). Este compuesto daña la pared y membrana celular, aumentando la actividad de la fosfatasa alcalina e induciendo la muerte bacteriana. Además, interfiere con el sistema antioxidante bacteriano, aumentando el estrés oxidativo a través de la acumulación de especies reactivas de oxígeno que dañan macromoléculas celulares, incluido el ADN. También inhibe la formación de biofilms y erradica biofilms maduros al reducir su estructura y los polisacáridos extracelulares (69).

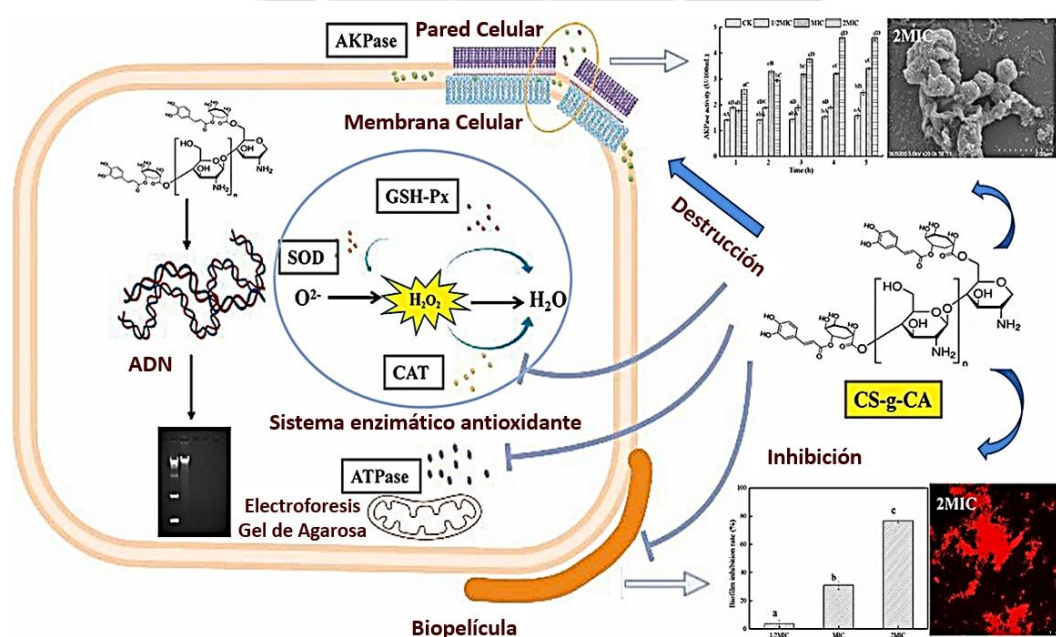


Fig. 12 Actividades antimicrobianas y antibiofilm del quitosano injertado con ácido clorogénico contra *Staphylococcus aureus*. Adaptado de Yang et al. 2022 (69).

4.3.6. Actividad contra enfermedades respiratorias

Las enfermedades respiratorias representan un grupo heterogéneo de afecciones que afectan las vías respiratorias, los pulmones y los tejidos circundantes, interfiriendo con la función respiratoria normal. Estas patologías pueden ser de origen infeccioso, inflamatorio, obstructivo o degenerativo, y sus manifestaciones clínicas abarcan desde leves molestias hasta insuficiencia respiratoria grave (70).

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias caracterizada por hiperreactividad bronquial y obstrucción reversible del flujo de aire. Esta afección implica una interacción compleja entre factores genéticos, inmunológicos y ambientales. Los pacientes asmáticos experimentan episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, generalmente asociados con disparadores específicos como alérgenos, contaminantes o infecciones respiratorias (71). El mecanismo patofisiológico del asma incluye una respuesta inflamatoria mediada principalmente por células T helper tipo 2 (Th2), que liberan citoquinas como la interleucina-4 (IL-4), interleucina-5 (IL-5) e interleucina-13 (IL-13). Estas citoquinas inducen la producción de IgE por parte de los linfocitos B y la activación de mastocitos y eosinófilos, resultando en liberación de mediadores como histamina, leucotrienos y prostaglandinas. Estos mediadores promueven contracción del músculo liso bronquial, aumento de la secreción mucosa y remodelado de las vías respiratorias, lo que perpetúa la obstrucción del flujo de aire (72).

La tos es un reflejo protector que ayuda a mantener la limpieza de las vías respiratorias eliminando irritantes, secreciones o cuerpos extraños. Sin embargo, cuando persiste de manera crónica, puede convertirse en un síntoma debilitante y representar una manifestación de enfermedades subyacentes, como el asma, el reflujo gastroesofágico o infecciones respiratorias (73). El mecanismo de la tos involucra receptores sensoriales distribuidos a lo largo de la mucosa respiratoria, que responden a estímulos químicos o mecánicos. Estos receptores transmiten señales a través del nervio vago hacia el centro de la tos en el bulbo raquídeo. Una vez activado, el reflejo de la tos genera una inspiración profunda seguida de un cierre transitorio de la glotis, contracción del músculo torácico y abdominal, y una apertura explosiva de la glotis, lo que expulsa el contenido de las vías respiratorias (74).

El ácido clorogénico ha demostrado un efecto significativo en la reducción de la frecuencia de la tos inducida por irritantes en modelos animales. En un estudio realizado con extractos de la planta *Aster tataricus*, se observó que las fracciones ricas en ácido clorogénico incrementaron el periodo de latencia de la tos y disminuyeron su frecuencia, lo que sugiere una acción calmante sobre las vías respiratorias superiores (**Tabla 6**). Este efecto se atribuye en parte a la capacidad del ácido clorogénico para inhibir las citoquinas proinflamatorias como TNF- α e IL-8, que juegan un papel clave en la irritación de la mucosa respiratoria (43).

Tabla 6 Descripción de estudios realizados con ácido clorogénico considerando su actividad sobre enfermedades respiratorias

Referencia	Fuente de origen	Modelos experimentales/especies y/o línea celular	Dosis/concentración	Vía de administración	Resultados y conclusiones
(43)	Raíz de <i>Aster tataricus</i> L. f.	<i>In vivo</i> : Ratones	40, 80 mg/kg	Vía oral	Entre las fracciones analizadas (Fr-0, Fr-50 y Fr-95), Fr-50 mostró los mejores resultados en las pruebas de actividad antitusiva. La fracción Fr-50 aumentó el periodo de latencia de la tos y disminuyó la frecuencia de tos en modelos de ratones con tos inducida por amoníaco.
(75)	Coctel de 4 hierbas <i>Eucommia ulmoides</i> Oliv., <i>Aconitum carmichaeli</i> Debx., <i>Cornus officinalis</i> Sieb. et Zucc. y <i>Lycium chinense</i> Mill. (DFSG)	<i>In vivo</i> : Ratones BALB/c machos Ex vivo Tejido pulmonar y células A549	Vía oral 1x DFSG (1 g/kg) o 1/2x DFSG (0,5 g/kg)	Vía oral	DFSG disminuyó significativamente la hiperrespuesta de las vías respiratorias inducida por <i>Dermatogoides pteronyssinus</i> en un modelo de asma crónica en ratones. Se observó una notable reducción en la infiltración de células inflamatorias en los bronquios tras la administración de DFSG. DFSG inhibió las citoquinas TH2 (relacionadas con la

					inflamación alérgica) y aumentó las citocinas TH1, lo que indica una modulación inmunitaria que favorece un equilibrio hacia una menor respuesta alérgica.
--	--	--	--	--	--

Además, como se muestra en la **Tabla 6**, en el contexto del asma, una enfermedad caracterizada por inflamación crónica y remodelado de las vías aéreas, el ácido clorogénico ha mostrado beneficios prometedores. Lin et al. (2020) investigaron una formulación herbal que incluía ácido clorogénico y observaron una reducción significativa en la hiperreactividad bronquial y la infiltración de células inflamatorias en modelos de asma inducida en ratones. Además, se evidenció que el ácido clorogénico puede inhibir la expresión del gen MUC5AC, asociado con la sobreproducción de moco en el epitelio bronquial, mitigando así uno de los principales factores de obstrucción de las vías respiratorias (**Fig. 13**) (75).

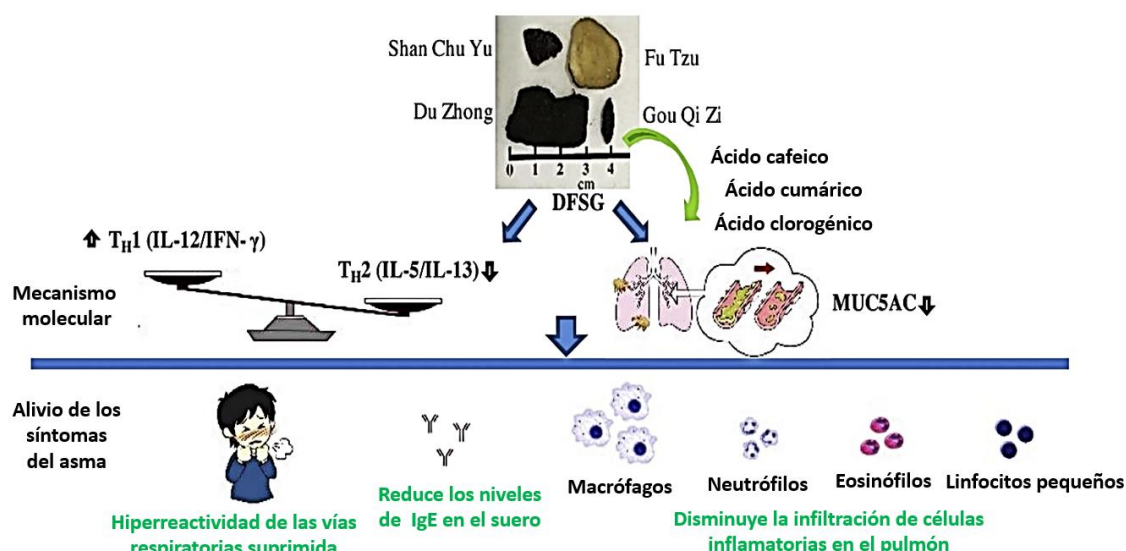


Fig. 13 Mecanismo de acción antiasmática de una formulación herbal que contiene ácido clorogénico. Adaptado de Lin et al. 2020 (75).

4.3.7. Actividad ansiolítica

La ansiedad es una respuesta emocional natural que prepara al organismo para enfrentar situaciones percibidas como amenazantes o desafiantes. Sin embargo, cuando esta respuesta se torna excesiva o desproporcionada, puede interferir significativamente en la vida diaria, dando lugar a trastornos de ansiedad. Estos trastornos se caracterizan por una preocupación y miedo

intensos, persistentes y difíciles de controlar, que pueden manifestarse en diversas formas, como el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico o las fobias específicas (76).

Desde una perspectiva fisiológica, la ansiedad implica la activación de múltiples sistemas en el organismo. Ante la percepción de una amenaza, la amígdala cerebral, estructura clave en el procesamiento de las emociones, envía señales de alarma que desencadenan una serie de respuestas fisiológicas. Estas incluyen la activación del sistema nervioso simpático, que prepara al cuerpo para la reacción de "lucha o huida", aumentando la frecuencia cardíaca, la tensión muscular y la liberación de hormonas del estrés como el cortisol. Además, el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal desempeña un papel crucial en la respuesta al estrés. El hipotálamo libera la hormona liberadora de corticotropina, que estimula la hipófisis para secretar la hormona adrenocorticotropa. Esta, a su vez, induce a las glándulas suprarrenales a producir cortisol, facilitando la adaptación del organismo a situaciones estresantes. Sin embargo, una activación crónica de este eje puede contribuir al desarrollo de trastornos de ansiedad (77).

El ácido clorogénico, ha captado la atención por sus posibles propiedades ansiolíticas. Estudios recientes han explorado su actividad biológica, enfocándose en los mecanismos moleculares que subyacen a sus efectos en trastornos de ansiedad. Este texto examina las evidencias disponibles, relacionando hallazgos experimentales y potenciales aplicaciones clínicas (**Tabla 7**). Aunque los medicamentos como las benzodiacepinas y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina son eficaces, presentan efectos secundarios significativos. En contraste, el ácido clorogénico muestra un perfil de seguridad prometedor y menores efectos adversos, lo que lo convierte en una alternativa atractiva para el manejo de la ansiedad (78).

Tabla 7 Descripción de estudios realizados con ácido clorogénico considerando su actividad ansiolítica

Referencia	Fuente de origen	Modelos experimentales/especies y/o línea celular	Dosis/concentración	Vía de administración	Resultados y conclusiones
(78)	Raíz y el rizoma de <i>Valeriana jatamansi</i> Jones	<i>In vivo</i> : Ratas macho Sprague-Dawley	Se disuelven 0,4164 mg de ácido clorogénico en 50 ml de agua destilada y	Vía oral	Se identificaron cinco componentes activos con propiedades ansiolíticas en el extracto de ZZX: Hesperidina, ácido isoclorogénico A, ácido

	Zhizhu Xiang (ZZX)		luego se completa hasta 100 ml. con solución de CMC-Na al 0,5%.		isoclorogénico B, ácido isoclorogénico C, y ácido clorogénico. La combinación óptima para el efecto ansiolítico incluyó 1.249 mg/kg de ácido clorogénico. En un modelo de ansiedad inducida por estrés en ratas (prueba del laberinto elevado y prueba de campo abierto), se confirmó el efecto ansiolítico de la combinación de estos componentes.
--	--------------------	--	---	--	---

El ácido clorogénico ejerce efectos ansiolíticos principalmente mediante la modulación de neurotransmisores clave y rutas neuroendocrinas. Su impacto sobre el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal es particularmente relevante, ya que este eje regula respuestas al estrés y es hiperactivo en pacientes con ansiedad crónica. Estudios en modelos animales han demostrado que el ácido clorogénico reduce los niveles de corticosterona, una hormona del estrés, normalizando así las alteraciones inducidas por ansiedad. El ácido clorogénico también influye en la actividad de neurotransmisores como el GABA, dopamina y serotonina, todos ellos críticos en la regulación de la ansiedad. En estudios preclínicos, se observó un aumento significativo en los niveles de GABA en el hipocampo tras la administración de ácido clorogénico, lo que sugiere su capacidad para promover un estado de calma y reducción del estrés. Análisis proteómicos han identificado que el ácido clorogénico modula varias vías de señalización relacionadas con la ansiedad, incluyendo la interacción neuroactiva ligando-receptor y la vía AGE/RAGE. Además, se reportó la regulación positiva de proteínas como la enkefalina, conocida por su papel en la reducción de comportamientos ansiosos (78).

La actividad ansiolítica del ácido clorogénico parece estar mediada por su interacción con receptores de adenosina y su capacidad para modular el estrés oxidativo. En modelos experimentales, el ácido clorogénico ha mostrado reducir comportamientos relacionados con la ansiedad en ratones, probablemente a través de su efecto antioxidante y su influencia en la regulación de neurotransmisores como el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y la dopamina. Además, el ácido clorogénico ha demostrado proteger las neuronas frente al daño inducido por estrés oxidativo y neuroinflamación, procesos críticos en trastornos de ansiedad. Su capacidad

para quelar metales y neutralizar especies reactivas de oxígeno lo posiciona como un agente clave en la homeostasis neuronal (79) (**Fig. 14**).

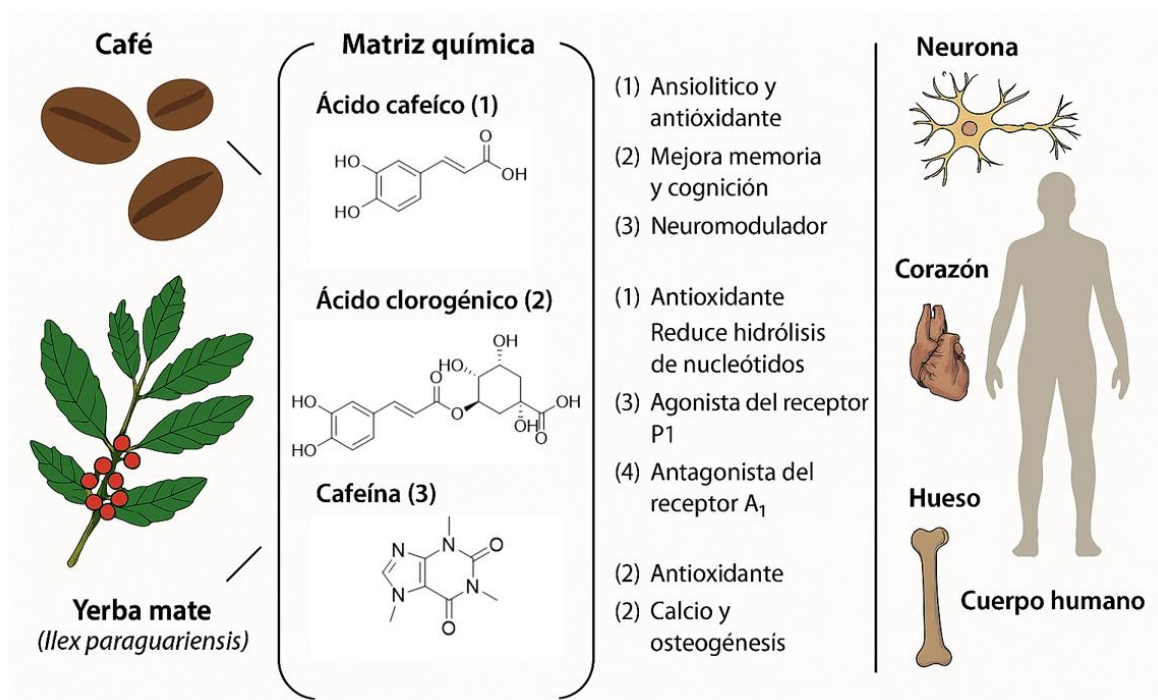


Fig. 14 Actividad ansiolítica del ácido clorogénico. Adaptado de Stefanello et al. 2019 (79).

4.3.8. Actividad cardioprotectora

Las enfermedades cardiovasculares representan un conjunto de patologías que afectan al corazón y los vasos sanguíneos, siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Entre estas, las alteraciones en la función endotelial y la regulación de la presión arterial destacan por su relevancia debido a su impacto directo en la salud vascular y su papel como factores predisponentes de eventos cardiovasculares graves, como el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular (80).

El endotelio es una capa monocelular que recubre el interior de los vasos sanguíneos, desempeñando un papel fundamental en la regulación vascular. Entre sus funciones principales se encuentran la producción de óxido nítrico, un vasodilatador clave; la modulación de la inflamación; y el control de la hemostasia. Sin embargo, diversos factores, como el estrés oxidativo, la dislipidemia y la hiperglucemia, pueden inducir disfunción endotelial, caracterizada por una reducción en la biodisponibilidad de NO y un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno (81). La disfunción endotelial contribuye al desarrollo de

aterosclerosis, un proceso inflamatorio crónico que implica la acumulación de lípidos y células inflamatorias en la pared arterial. Este fenómeno está mediado por la activación de citoquinas proinflamatorias, como la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), que perpetúan el daño vascular (82).

La regulación de la presión arterial es un proceso complejo que involucra múltiples sistemas fisiológicos, incluyendo el sistema nervioso autónomo, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y los mecanismos endoteliales. El endotelio, mediante la liberación de NO y prostaciclina, contribuye a la vasodilatación y a la regulación del tono vascular. Sin embargo, en condiciones patológicas, como la hipertensión arterial, se produce un desequilibrio entre factores vasodilatadores y vasoconstrictores, favoreciendo la contracción del músculo liso vascular y el aumento de la resistencia periférica. Además, la activación del SRAA desempeña un papel central en la hipertensión. La angiotensina II, un potente vasoconstrictor, no solo eleva la presión arterial, sino que también induce inflamación y daño endotelial mediante la generación de especies reactivas de oxígeno. Este mecanismo contribuye a la rigidez arterial y a la progresión de enfermedades cardiovasculares (83).

La **Tabla 8** describe la actividad del ácido clorogénico en la actividad endotelial. El estudio de Lee et al. (2022) demostró que el derivado 3-cafeoyl-4-dicafeoylquinic acid (CDCQ), un tipo de ácido clorogénico extraído de *S. herbacea*, estimula la producción de NO mediante la fosforilación de eNOS en Ser1177. Este efecto está mediado por la activación de vías dependientes de calcio intracelular, que incluyen PKA, CaMKII, CaMKK β y AMPK. Este mecanismo no solo mejora la vasodilatación sino que también protege contra el estrés oxidativo y la inflamación, factores clave en la progresión de la aterosclerosis (40). En consonancia, Bujor et al. (2019) evaluaron extractos de frutas ricas en ácido clorogénico, como *Viburnum opulus*, y encontraron que estos favorecen la relajación dependiente del endotelio en anillos aórticos de rata precontraídos. Este efecto está directamente relacionado con la inhibición de la actividad de la arginasa, una enzima que compite con eNOS por el sustrato L-arginina, lo que aumenta la biodisponibilidad de NO y mejora la función endotelial (84). Los beneficios cardiovasculares del ácido clorogénico tienen implicaciones importantes en el tratamiento y prevención de enfermedades cardiovasculares, especialmente en condiciones asociadas con disfunción endotelial como hipertensión y aterosclerosis. La capacidad del ácido clorogénico para mejorar la biodisponibilidad de NO y su actividad antiinflamatoria lo posicionan como un candidato prometedor en terapias basadas en compuestos naturales.

Tabla 8 Descripción de estudios realizados con ácido clorogénico considerando su actividad sobre las enfermedades cardiovasculares

Referencia	Fuente de origen	Modelos experimentales/especies y/o línea celular	Dosis/concentración	Vía de administración	Resultados y conclusiones
(40)	Extractos de frutos de <i>Cornus mas</i> , <i>Sorbus aucuparia</i> y <i>Viburnum opulus</i>	<i>In vitro</i> : Células endoteliales humanas EA.hy926	Ácido 3-cafeoil-4-dicafeoilquínico (CDCQ) 1–20 µM	-	CDCQ incrementa significativamente la producción de NO en células endoteliales humanas, un compuesto clave en la regulación del sistema cardiovascular. CDCQ promueve la fosforilación de la enzima óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) en el sitio Ser1177, lo que mejora su actividad y favorece la función endotelial. Al mejorar la actividad de eNOS y la producción de NO, CDCQ podría desempeñar un papel protector frente a la disfunción endotelial, un factor crítico en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.
(84)	Ácido clorogénico natural aislado de <i>Salicornia herbacea</i>	<i>In vivo</i> : -Ratas Sprague Dawley macho - <i>Artemia franciscana</i> (camarón de salmuera) para evaluar la toxicidad	6,3 ± 1,6 µg/mL A y CM 78,5 ± 8,6 y 100,9 ± 11,6 µg/mL,	Vía oral	El extracto frutal de <i>V. opulus</i> mostró la mayor capacidad de relajación vascular en anillos aórticos de rata precontraídos con fenilefrina. Para todos los extractos estudiados, se comprobó que la vasodilatación ocurre a través de un mecanismo dependiente del endotelio, esencial para la salud vascular. <i>V. opulus</i> mostró la mayor concentración de ácido clorogénico (30.89 mg/g),

un compuesto bioactivo asociado con efectos protectores cardiovasculares, en comparación con *Cornus mas* (0.72 mg/g) y *Sorbus aucuparia* (2.03 mg/g).

El presente estudio aporta evidencia de que el ácido clorogénico puede contribuir a la protección contra el daño por isquemia-reperfusión miocárdica (MIRI) mediante la inhibición de la activación del inflamasoma NLRP3 a través de la regulación a la baja del Lnc Neat1, lo que se traduce en la atenuación de la piroptosis y la disminución de las cascadas inflamatorias (**Fig. 15**) (85). Este mecanismo complementa el conocimiento sobre el papel del ácido clorogénico en la modulación de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), asociada a su capacidad de regular los niveles intracelulares de Ca^{2+} y activar proteínas quinasa clave, como PKA y AMPK, que participan en la producción de NO. La interacción entre estas rutas sugiere que el ácido clorogénico no solo protege al miocardio del daño isquémico, sino que también mejora la salud vascular, proporcionando una estrategia prometedora para enfermedades cardíacas isquémicas al abordar tanto la inflamación como la regulación vascular (84).

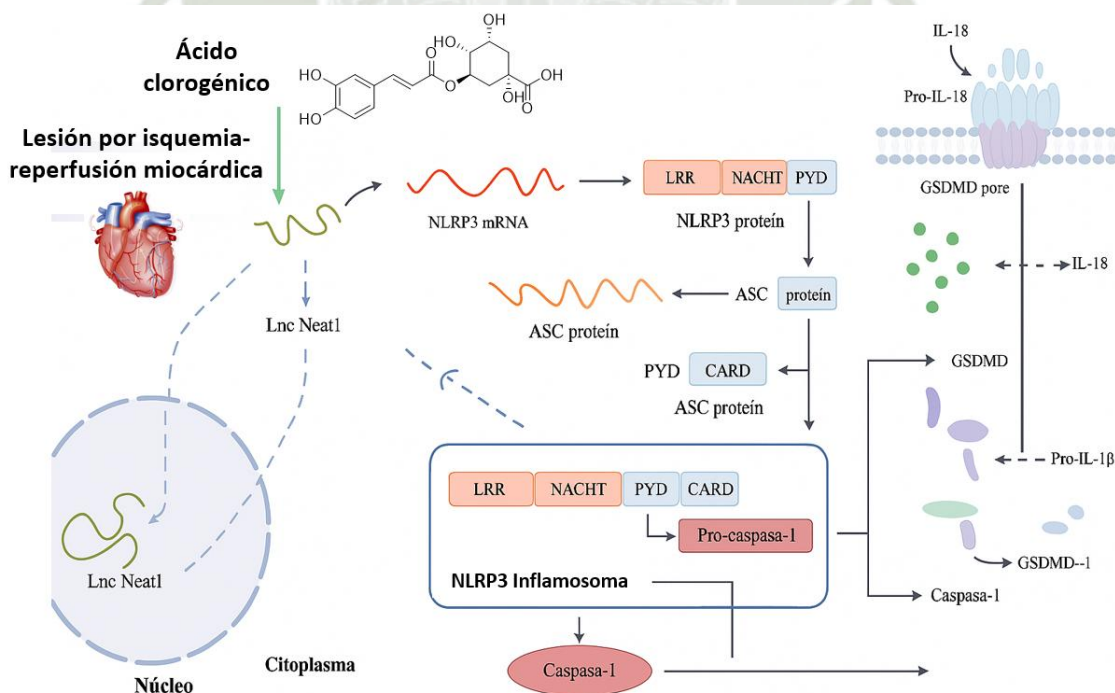


Fig. 15 El diagrama esquemático muestra que el ácido clorogénico protege contra MIRI al inhibir la piroptosis mediada por la activación del inflamasoma Lnc Neat1/NLRP3. Adaptado de Chai et al. 2023 (85).

4.3.9. Actividad neuroprotectora

Las enfermedades neurológicas comprenden un amplio grupo de trastornos que afectan el sistema nervioso central (SNC), el sistema nervioso periférico (SNP) o ambas estructuras. Estas patologías pueden tener etiologías diversas, que incluyen factores genéticos, infecciones, lesiones traumáticas, trastornos metabólicos y neurodegeneración. Entre los procesos patológicos subyacentes de estas enfermedades, la excitotoxicidad y el estrés oxidativo destacan como mecanismos comunes en diversas afecciones, particularmente en las enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, el Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica (86).

La excitotoxicidad se define como el daño neuronal causado por la activación excesiva y prolongada de los receptores de glutamato, especialmente los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Este fenómeno conduce a una sobrecarga de calcio intracelular, que activa cascadas enzimáticas nocivas, incluyendo proteasas, fosfolipasas y endonucleasas. Estas enzimas generan daños en los componentes celulares, como membranas, citoesqueleto y ADN, lo que finalmente desencadena la muerte celular. En el contexto de la enfermedad de Alzheimer, la acumulación de placas de beta-amiloide y ovillos neurofibrilares de tau contribuye a la disfunción sináptica y a la hiperactivación de los receptores de glutamato, exacerbando la excitotoxicidad. Asimismo, en el Parkinson, se ha observado que la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra altera los circuitos neuronales, predisponiendo al SNC a desequilibrios excitotóxicos (87).

El estrés oxidativo se refiere a un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno y la capacidad antioxidante celular. Este estado lleva a la oxidación de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, causando disfunción celular y muerte neuronal. Las mitocondrias desempeñan un papel crucial en la generación de especies reactivas de oxígeno durante la respiración celular. En enfermedades como el Alzheimer, el deterioro mitocondrial favorece la acumulación de especies reactivas de oxígeno, que exacerbando el daño tóxico inducido por beta-amiloide. En el Parkinson, las mutaciones en genes como PARK2 y PINK1 afectan la función mitocondrial y promueven el estrés oxidativo en las neuronas dopaminérgicas (88).

Diversos estudios han documentado la capacidad del ácido clorogénico de mitigar el estrés oxidativo y la excitotoxicidad, dos mecanismos clave en la fisiopatología de varias

enfermedades neurológicas, incluidas la enfermedad de Alzheimer, el Parkinson, la esclerosis múltiple y el daño cerebral isquémico (**Tabla 9**).

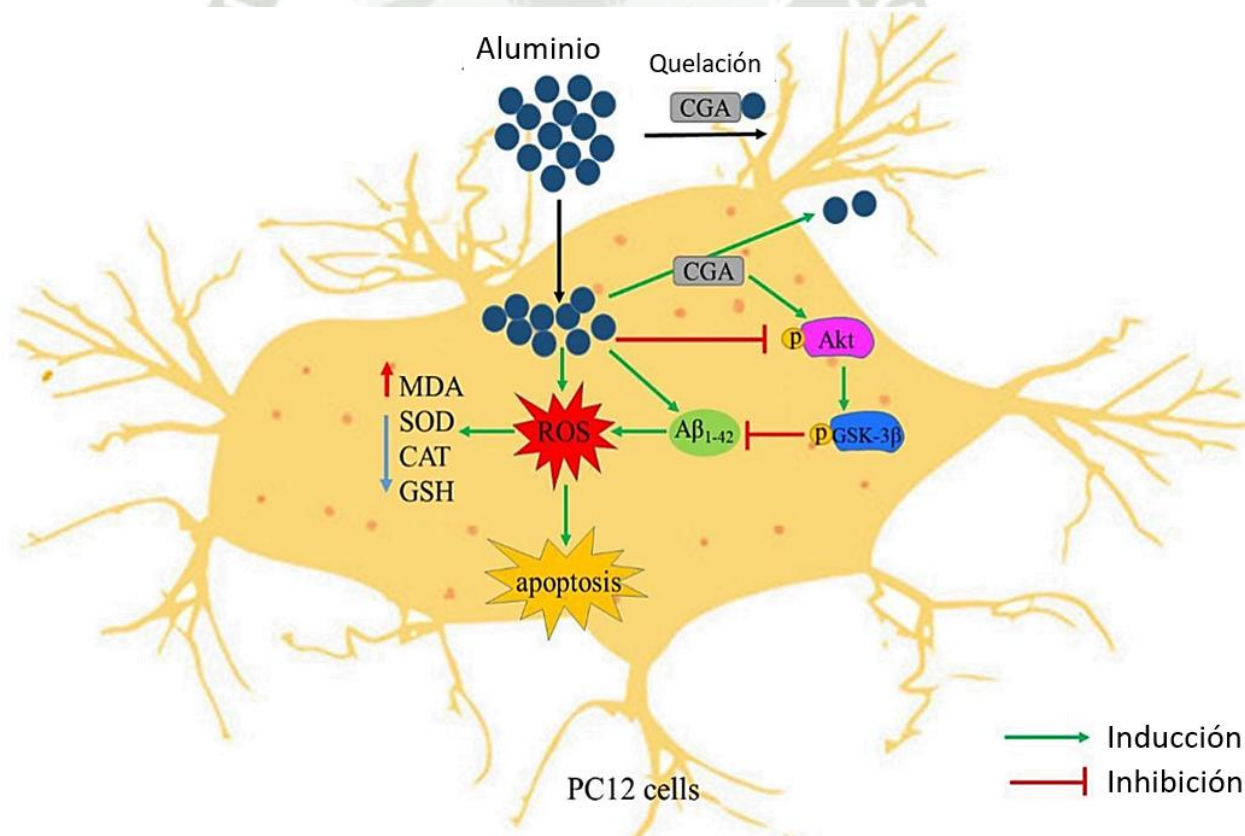
Tabla 9 Descripción de estudios realizados con ácido clorogénico considerando su actividad sobre las enfermedades cardiovasculares

Referencia	Fuente de origen	Modelos experimentales/especies y/o línea celular	Dosis/concentración	Vía de administración	Resultados y conclusiones
(89)	Ácido clorogénico	<i>In vivo</i> : Ratas Wistar <i>In vitro</i> : oligodendrocitos a partir de nervios ópticos obtenidos de ratas Sprague-Dawley	Ácido clorogénico 100 μ M	-	El ácido clorogénico, presente en compuestos fenólicos de frutas y vegetales, tiene actividades antioxidantes y de eliminación de radicales libres. El ácido clorogénico protege contra el estrés oxidativo y los insultos excitotóxicos mediados por los receptores AMPA. Los mecanismos protectores del ácido clorogénico incluyen: Eliminación de radicales libres, regulación del manejo del Ca^{2+} en el citosol, modulación del sistema de enzimas antioxidantes e inhibición de la vía de señalización de la proteína quinasa C (PKC). El ácido clorogénico tiene efectos protectores contra la toxicidad mediada por AMPA a través de la inhibición de caspasas (1, 8, 9 y 3) y calpaínas, que están implicadas en la apoptosis y la muerte celular.
(90)	Ácido clorogénico	<i>In vivo</i> : Ratas Wistar <i>In vitro</i> :	Concentraciones graduadas (10–100 μ M)	-	El ácido clorogénico y su principal hidrolizado, el ácido cafeico, inhiben la muerte celular inducida por glutamato gracias a

		neuronas corticales 8- DIV de embriones de rata Sprague- Dawley E18			sus propiedades antioxidantes de manera dependiente de la dosis. El ácido quínico ofrece una protección ligera, pero solo a dosis más altas. El ácido clorogénico protege a las neuronas corticales al: Suprimir la acumulación de especies reactivas de oxígeno, restaurar el potencial de la membrana mitocondrial, Activar el sistema enzimático antioxidante aumentando la actividad de la superóxido dismutasa y regular los niveles intracelulares de calcio, modulando el aumento inducido por la sobreestimulación del glutamato. El ácido clorogénico y el ácido cafeico muestran efectos antiapoptóticos al inhibir la activación de pro-caspasas (1, 8 y 9) y calpaínas, que están involucradas en la apoptosis inducida por el glutamato.
--	--	--	--	--	--

En relación a la enfermedad de Alzheimer y Parkinson: Estudios realizados con modelos animales, el ácido clorogénico y su metabolito principal, el ácido cafeico, mostraron capacidades para reducir la neuroinflamación y el estrés oxidativo, factores clave en estas enfermedades neurodegenerativas. El ácido clorogénico también mejoró la memoria a corto plazo en modelos de amnesia inducida por escopolamina, destacando su potencial en el tratamiento de déficits cognitivos (89,90). Además, entorno a la esclerosis múltiple: Los oligodendrocitos, esenciales para la mielinización, son particularmente vulnerables a la excitotoxicidad mediada por receptores AMPA. El ácido clorogénico demostró proteger a estas células contra el daño mitocondrial y la apoptosis inducida por sobreestimulación de AMPA, sugiriendo su potencial como terapéutico en enfermedades desmielinizantes (89). Por último, con respecto al daño cerebral isquémico: El ácido clorogénico ha mostrado eficacia en la

El ácido clorogénico exhibe un efecto neuroprotector significativo frente a la neurotoxicidad inducida por cloruro de aluminio (AlCl_3) en células PC12. Este estudio demostró que el tratamiento conjunto de ácido clorogénico y AlCl_3 ofrece la mayor protección, logrando reducir los niveles intracelulares de aluminio mediante la estimulación de su salida y la inhibición de su entrada, a través de la quelación del aluminio extracelular. Además, el ácido clorogénico mitigó la acumulación de especies reactivas de oxígeno y de $\text{A}\beta_{1-42}$ inducidas por AlCl_3 , disminuyó la detención del ciclo celular en la fase G0-G1 y redujo la apoptosis celular. Estos efectos se vinculan con la regulación de la vía de señalización Akt/GSK-3 β , posicionando al ácido clorogénico como un prometedor agente neuroprotector frente a los efectos tóxicos del aluminio (91).



48

4.3.10. Actividad sobre enfermedades bucales

Las enfermedades bucales representan un grupo de afecciones que afectan los tejidos blandos y duros de la cavidad oral, incluidas las encías, los dientes, la lengua y otras estructuras asociadas. Entre las enfermedades bucales más prevalentes destacan la caries dental y la gingivitis, ambas con una alta incidencia global y una relación estrecha con hábitos de higiene oral, dieta y factores genéticos (92).

La caries dental es una enfermedad infecciosa de origen multifactorial, caracterizada por la desmineralización progresiva del esmalte dental y las estructuras subyacentes, como la dentina. Este proceso resulta de la actividad de microorganismos presentes en la placa dental, principalmente *Streptococcus mutans* y *Lactobacillus spp.*, que metabolizan carbohidratos fermentables, generando ácidos orgánicos como el ácido láctico. Estos ácidos disminuyen el pH local, favoreciendo la disolución de minerales como el calcio y el fosfato de la matriz dental (93). El mecanismo principal de la caries comienza con la formación de una biopelícula sobre la superficie dental. En presencia de una dieta rica en azúcares, los microorganismos utilizan estos compuestos como fuente de energía, produciendo ácidos que erosionan el esmalte. Si el proceso no es interrumpido mediante intervenciones como la higiene oral adecuada o el uso de fluoruros, la desmineralización avanza hacia capas más profundas, causando dolor, infección e incluso la pérdida del diente afectado (94).

La gingivitis es una enfermedad inflamatoria reversible que afecta el tejido gingival, generalmente causada por la acumulación de placa bacteriana en el margen gingival. Este proceso inicia con la colonización bacteriana y la formación de una biopelícula que contiene microorganismos como *Porphyromonas gingivalis* y *Fusobacterium nucleatum*. Estas bacterias desencadenan una respuesta inmunitaria local, caracterizada por la liberación de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y la interleucina-1 β (IL-1 β) (95). El mecanismo de la gingivitis implica un desequilibrio entre los microorganismos patógenos y las defensas del hospedador. La respuesta inflamatoria conduce a un aumento en la permeabilidad vascular y la infiltración de células inmunitarias como neutrófilos y macrófagos en el tejido gingival. Si no se trata, la gingivitis puede evolucionar a periodontitis, una enfermedad crónica y destructiva que compromete no solo las encías, sino también el hueso alveolar y los tejidos de soporte del diente (96).

En la **Tabla 10**, un estudio reciente evaluó los efectos de un enjuague bucal formulado con ácido clorogénico y polifenoles del té en modelos experimentales de caries y gingivitis en ratas Sprague-Dawley. La concentración mínima bactericida (MBC) del ácido clorogénico se determinó en 12,5 mg/mL para *S. mutans* y *P. gingivalis*, lo que demuestra una potente actividad antimicrobiana. En el modelo de caries, los animales tratados con el enjuague presentaron una reducción significativa de lesiones cariosas, evaluadas mediante el método de Keyes. Asimismo, en el modelo de gingivitis, se observó una disminución de los niveles de la enzima aspartato aminotransferasa y un incremento en la actividad de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa y la catalasa, indicadores de una menor inflamación oxidativa (97).

Tabla 10 Descripción de estudios realizados con ácido clorogénico considerando su actividad sobre enfermedades bucales

Referencia	Fuente de origen	Modelos experimentales/ especies y/o línea celular	Dosis/ concentración	Vía de administración	Resultados y conclusiones
(97)	Ácido clorogénico	<i>In vivo:</i> Caries: 12 Ratas Sprague dawley Gingivitis: 18 Ratas Sprague dawley	El MBC del nuevo enjuague bucal es TP 1 mg/mL y ácido clorogénico 6,25 mg/mL. Gargarismo	Vía tópica	Según el método de puntuación de Keyes, el número de caries superficiales y las caries en grados E y DS en el grupo experimental fueron significativamente menores en comparación con el grupo control. Los valores de aspartato aminotransferasa salival disminuyeron significativamente en el grupo experimental después del tratamiento en comparación con el grupo control negativo. Tanto el grupo experimental como el grupo control positivo mostraron una mayor inhibición de la actividad de la superóxido dismutasa y la peroxidasa en comparación con el grupo control negativo.

El ácido clorogénico actúa mediante múltiples mecanismos. En primer lugar, inhibe la adhesión y proliferación de bacterias clave en la formación de biopelículas, como *S. mutans* y *P. gingivalis*. Además, sus propiedades antioxidantes ayudan a neutralizar especies reactivas de oxígeno, reduciendo el daño oxidativo en los tejidos gingivales. Este efecto antioxidante también contribuye a modular la respuesta inflamatoria del anfitrión, disminuyendo la expresión de citoquinas proinflamatorias (97).

4.3.11. Actividad sobre el síndrome postmenopáusico

El síndrome postmenopáusico es un conjunto de manifestaciones clínicas que aparecen como consecuencia de la disminución progresiva de las hormonas ováricas, especialmente el estrógeno, tras la menopausia. Este estado fisiológico marca el cese definitivo de la menstruación y suele diagnosticarse retrospectivamente tras 12 meses de amenorrea en mujeres mayores de 45 años. El síndrome postmenopáusico tiene un impacto significativo en la calidad de vida de las mujeres, influenciando su bienestar físico, emocional y social (98).

La menopausia ocurre debido al agotamiento de los folículos ováricos, lo que lleva a una caída marcada en los niveles de estrógeno y progesterona. Esta deficiencia hormonal genera una cascada de cambios en diversos sistemas del cuerpo: en el sistema nervioso central, afecta el hipocampo y otras regiones cerebrales involucradas en la regulación emocional, desencadenando síntomas como ansiedad, depresión e insomnio, mientras que el desequilibrio neuroquímico influye en los centros termorreguladores hipotalámicos, causando sofocos y sudoraciones nocturnas. En el sistema cardiovascular, la reducción de estrógenos contribuye a alteraciones en el perfil lipídico y un incremento en la rigidez arterial, aumentando el riesgo de enfermedades cardiovasculares. En el sistema osteomuscular, el estrógeno desempeña un papel crucial en el mantenimiento de la densidad ósea, y su disminución acelera la reabsorción ósea, predisponiendo a la osteoporosis y al riesgo de fracturas. En el sistema genitourinario, la atrofia urogenital, caracterizada por sequedad vaginal, dispareunia e incontinencia urinaria, es una manifestación común debido a la pérdida de la influencia estrogénica en los tejidos (99,100).

En la **Tabla 11**, se describe como el ácido clorogénico se ha destacado por sus propiedades beneficiosas en la salud postmenopáusica. Este compuesto, presente en diversas plantas como *Gardenia jasminoides* Ellis, ha mostrado efectos estimulantes de la síntesis de estrógenos en

células de granulosa ovárica, contribuyendo potencialmente al alivio de los síntomas menopáusicos (101).

Tabla 11 Descripción de estudios realizados con ácido clorogénico considerando su actividad sobre el síndrome postmenopáusico

Referencia	Fuente de origen	Modelos experimentales/especies y/o línea celular	Dosis/concentración	Vía de administración	Resultados y conclusiones
(101)	<i>Gardenia jasminoides</i> Ellis (GJE)	<i>In vivo</i> : Ratas hembra Sprague dawley <i>In vitro</i> : Células de cáncer de mama MCF-7	Fracciones de GJE (0.001%, 0.01%, 0.1%, 1%) o GJE (10, 100 µM) se agregaron a las células de la granulosa durante 12 h.	-	GJE mostró potencial para aliviar el síndrome postmenopáusico debido a su capacidad de estimular la producción de estrógenos en células granulosa ováricas. Tres compuestos específicos (rutina, ácido clorogénico y ácido geniposídico) mostraron efectos significativos en la estimulación de estrógenos. Los tres compuestos actúan sobre la vía FSHR-aromatasa en las células granulosa ováricas, regulando la expresión de genes relacionados con la biosíntesis de estrógenos. La estimulación de la producción de estrógenos disminuyó cuando se bloquearon los receptores de la hormona foliculoestimulante (FSHR).

El ácido clorogénico actúa modulando la vía del receptor de la hormona foliculo-estimulante y aumentando la actividad de la enzima aromatasa, responsable de la biosíntesis de estrógenos. Estudios in vitro han demostrado que el tratamiento con ácido clorogénico aumenta significativamente los niveles de estradiol en células de granulosa, un efecto que se pierde al bloquear el receptor de la hormona foliculo-estimulante con anticuerpos específicos, confirmando la dependencia de esta vía. Además, el ácido clorogénico mejora la expresión de

proteínas esenciales en la síntesis de estrógenos, como la proteína reguladora aguda esteroideogénica (101).

4.3.12. Otras actividades farmacológicas

4.3.12.1. Actividad antidiabética

El ácido clorogénico ha demostrado funciones protectoras en las células β , mejorando su función, promoviendo el control glucémico y atenuando las complicaciones de la diabetes mellitus (**Fig. 17**). Su capacidad para reducir la actividad de la α -amilasa y aumentar la secreción de insulina protege contra la resistencia a la insulina inducida por la obesidad, vinculándose con mecanismos antioxidantes que disminuyen peróxidos lipídicos e incrementan antioxidantes como glutatión, vitaminas C y E, y ceruloplasmina. Además, el ácido clorogénico regula enzimas de la gluconeogénesis y la glucólisis, mejorando los niveles de glucosa, insulina y hemoglobina glucosilada en modelos animales. En complicaciones de la diabetes mellitus, el ácido clorogénico atenúa el daño renal al reducir el estrés oxidativo, inflamación y factores como IL-6 y TNF- α , protege la barrera hematorretiniana en la retinopatía diabética, y alivia neuropatías periféricas y auditivas asociadas, destacándose como un agente prometedor en el manejo integral de la diabetes mellitus y sus complicaciones (102).

4.3.12.2. Actividad hepatoprotectora

El ácido clorogénico desempeña un papel hepatoprotector en diversas condiciones patológicas hepáticas mediante sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias (**Fig. 17**). Actúa suprimiendo la activación mediada por TLR4 del NF- κ B, estimulando las vías AMPK y Nrf2 para regular la homeostasis metabólica y el estrés oxidativo, e inhibiendo la apoptosis hepática. El ácido clorogénico mitiga lesiones hepáticas inducidas por metales, productos químicos, fármacos, toxinas y alcohol al reducir la inflamación, apoptosis y fibrosis mediante la modulación de vías clave como TLR4/NF- κ B y CYP2E1/Nrf2, además de proteger el eje intestino-hígado. En la enfermedad hepática grasa asociada al metabolismo, el ácido clorogénico mejora la resistencia a la insulina, regula el metabolismo de lípidos y reduce el estrés del retículo endoplásmico, particularmente en combinación con otros compuestos como metformina o geniposida. También atenúa la fibrosis hepática y el carcinoma hepatocelular al

regular vías relacionadas con TGF- β 1/Smad7, NF- κ B, y Nrf2, además de restaurar el microbioma intestinal y reducir la progresión tumoral (103).

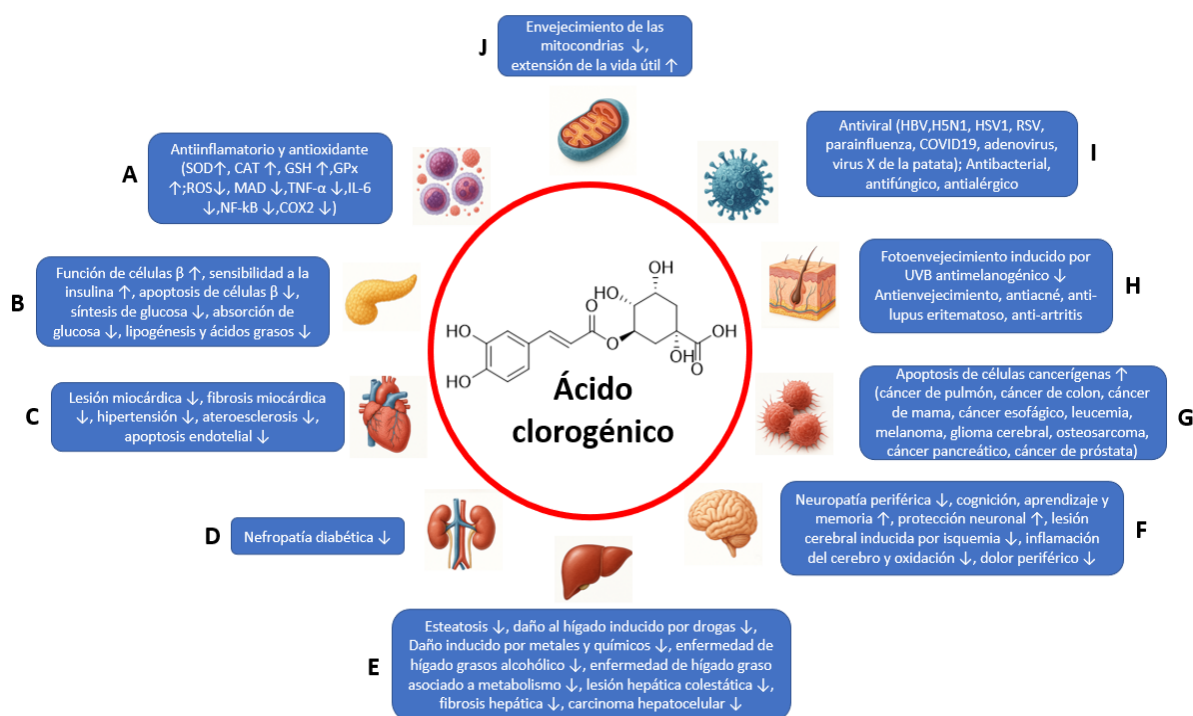


Fig. 17 Resumen de los efectos terapéuticos del ácido clorogénico en diferentes órganos. (A) la reducción de la inflamación y el estrés oxidativo; (B) la regulación de la homeostasis de glucosa y lípidos, contribuyendo a mejorar la diabetes mellitus; (C–E) la protección del sistema cardiovascular, los riñones y el hígado; (F) la promoción de la recuperación en deficiencias neurológicas; (G) la inhibición de la proliferación y migración de células tumorales; (H) el mejoramiento de enfermedades de la piel; (I) la acción antipatógena y (J) la generación de efectos anti-envejecimiento. $\uparrow$, aumento; $\downarrow$, disminución. Adaptado de Nguyen et al. 2024 (104).

4.3.12.3. Actividad dermoprotectora

El ácido clorogénico presenta un amplio rango de efectos protectores dérmicos frente a diversas condiciones de la piel, incluyendo el fotoenvejecimiento inducido por rayos UV, la mejora de la función de la barrera cutánea, la mitigación de síntomas similares al lupus eritematoso sistémico y la supresión de la melanogénesis (**Fig. 17**). ácido clorogénico ejerce efectos antiinflamatorios y anti-envejecimiento mediante la inhibición de vías como TGF/Smad2/3, la disminución de especies reactivas de oxígeno y citocinas proinflamatorias, la reducción de

apoptosis y necrosis, y la promoción de la reparación celular y la síntesis de colágeno. Además, favorece la supervivencia de injertos cutáneos al mejorar la perfusión sanguínea y la densidad capilar, y restaura la barrera epidérmica al regular proteínas estructurales y citocinas en queratinocitos. También alivia lesiones dérmicas inducidas por *Propionibacterium acnes* y reduce inflamación en modelos de LES mediante la modulación de vías inflamatorias. En el ámbito de la cicatrización, hidrogeles con ácido clorogénico mejoran la formación de microvasos, la polarización de macrófagos, y la síntesis de colágeno. Finalmente, el ácido clorogénico actúa como un agente antimelanogénico al inhibir la actividad de la tirosinasa y su unión molecular, lo que subraya su potencial como tratamiento contra la hiperpigmentación (105).

4.3.12.4. Actividad antiviral

El ácido clorogénico desempeña diversas funciones protectoras frente a infecciones por patógenos y procesos inflamatorios relacionados, mostrando efectos antivirales, antibacterianos, antifúngicos y antialérgicos (**Fig. 17**). El ácido clorogénico y sus metabolitos, como el ácido cafeico y el ácido quínico, han demostrado inhibir virus como HBV, HSV, adenovirus, virus de influenza aviar, entre otros, con concentraciones efectivas inhibidoras bajas, lo que destaca su potencia antiviral. En el contexto de HBV, CGA no solo reduce la replicación viral y la expresión de antígenos, sino que también atenúa la inflamación hepática y previene la progresión hacia carcinoma hepatocelular mediante la supresión de la señalización TLR-4 y la inhibición de MMP-9. Además, el ácido clorogénico presenta actividad antibacteriana y antifúngica significativa, con concentraciones inhibitorias mínimas (MIC) que oscilan entre 4 y 128 $\mu\text{g/mL}$ para bacterias y 8-16 $\mu\text{g/mL}$ para hongos como *C. albicans*. Por otro lado, su efecto antialérgico se ha evidenciado en modelos murinos, donde modula vías metabólicas clave, como la fosforilación de AMPK y ACC. En conjunto, estas propiedades posicionan al ácido clorogénico como un compuesto prometedor para aplicaciones terapéuticas multifuncionales (106,107).

4.3.12.5. Actividad geroprotectora

El ácido clorogénico ha demostrado reducir la generación de especies reactivas de oxígeno y prolongar la vida de *C. elegans* mediante la activación de las vías de señalización DAF-

16/FOXO y Nrf2/SKN-1, tanto en condiciones normales como bajo estrés oxidativo. Este compuesto extiende aproximadamente un 20,1% la vida de los gusanos al mitigar la disminución de la movilidad corporal asociada a la edad y mejorar la respuesta al estrés a través de la vía de señalización de insulina/IGF-1 regulada por DAF-16. Además, el ácido clorogénico incrementa la longevidad en un 24% y un 9% en gusanos rescatados con DAF-16a y DAF-16f, respectivamente, mediante la activación de Nrf2/SKN-1 (108).

4.4. Toxicología del ácido clorogénico

4.4.1. Actividad antitóxica

La actividad antitóxica de productos naturales se refiere a la capacidad de compuestos derivados de fuentes biológicas, como plantas, hongos, microorganismos o algas, para neutralizar o contrarrestar los efectos perjudiciales de toxinas exógenas o endógenas en organismos vivos. Este campo de estudio está ganando atención debido a la creciente necesidad de alternativas menos invasivas y más seguras para el tratamiento de intoxicaciones y trastornos relacionados con la acumulación de toxinas (109).

La **Tabla 12** describe al ácido clorogénico como un compuesto antioxidante que ha despertado interés por su capacidad para modular el estrés oxidativo. Estudios recientes han demostrado que el ácido clorogénico puede ejercer efectos protectores en modelos de toxicidad inducida por compuestos químicos como el pesticida thiram, el glutamato excitotóxico y el tamoxifeno (**Fig. 18**) (89,110,111).

Tabla 12 Descripción de estudios realizados con ácido clorogénico considerando su actividad antitóxica

Referencia	Fuente de origen	Modelos experimentales/especies y/o línea celular	Dosis/concentración	Vía de administración	Resultados y conclusiones
(89)	Ácido clorogénico	<i>In vivo</i> : Ratas Wistar <i>In vitro</i> : Oligodendrocitos a partir de	Ácido clorogénico 100 µM	-	Los oligodendrocitos son sensibles a daños excitotóxicos mediados por la sobreactivación de los receptores AMPA de glutamato.

		nervios ópticos obtenidos de ratas Sprague- Dawley			El ácido clorogénico demostró poseer actividades neuroprotectoras frente a la excitotoxicidad mediada por AMPA, protegiendo a los oligodendrocitos contra el daño y la muerte celular. El CGA está asociado con la transducción de señales de la proteína quinasa A, crucial para su actividad protectora. Esto sugiere que su efecto neuroprotector depende de la regulación de las vías apoptóticas mediadas por caspasas y calpaínas.
(90)	Ácido clorogénico	<i>In vivo:</i> Ratas Wistar <i>In vitro:</i> Neuronas corticales 8- DIV de embriones de rata Sprague- Dawley E18	Concentraci on es graduadas (10–100 µM)	-	El ácido clorogénico y su principal producto de hidrólisis, el ácido cafeico, inhiben la muerte celular inducida por glutamato mediante sus propiedades antioxidantes, de manera dependiente de la dosis. La cascada de señalización de la proteína quinasa C está involucrada en el mecanismo protector de ácido clorogénico. ácido clorogénico y ácido cafeico exhiben propiedades antiapoptóticas, inhibiendo la activación de procaspasas (1, 8 y 9) y calpaínas asociadas al daño neuronal.
(110)	Ácido clorogénico	<i>In vivo:</i> Ratas con TAM (50mg/kg)	Ácido clorogénico (25 o 50 mg/kg)	Vía oral	El ácido clorogénico atenúa los efectos tóxicos del TAM en el sistema reproductivo de ratas. La prolactina disminuyó significativamente tras el tratamiento con ácido clorogénico.

					El ácido clorogénico suprimió la actividad de la caspasa-3, un mediador clave de la apoptosis. Disminuyó las lesiones patológicas en los órganos reproductivos (testículos y epidídimo) de las ratas tratadas con TAM. El ácido clorogénico previno la disminución inducida por TAM de las enzimas fosfatasa ácida y fosfatasa alcalina en el testículo.
(112)	Ácido clorogénico	<i>In vitro:</i> Condrocitos de la placa de crecimiento de la tibia.	(40 µg/ml) de Ácido clorogénico x 48 horas	-	La discondroplasia tibial en aves de corral es causada por la toxicidad del thiram en el alimento, lo que altera el crecimiento del cartílago y provoca cambios apoptóticos en los condrocitos. La administración de ácido clorogénico en una dosis óptima (40 µg/mL) mejoró la viabilidad celular de los condrocitos afectados por thiram. El tratamiento con ácido clorogénico redujo la apoptosis mediante la inhibición de Bax y caspasa-3 y la activación de Bcl-2 (antiapoptótico).
(111)	Ácido clorogénico	<i>In vivo:</i> 50 pollos de engorde AA (Arbor Acres) dosis de CGA y Thiram se utilizaron a 40 µg/ml y 2,5 µg/ml, respectivamente	40 µg/ml de Ácido clorogénico	-	La toxicidad de thiram activa la vía apoptótica mitocondrial a través de Bax/Bak, desencadenando la muerte celular. La activación del inflammasoma NLRP3 juega un papel clave en la progresión de la TD, asociándose con la inflamación y apoptosis en condrocitos. Ácido clorogénico modula la activación del

					inflammasoma NLRP3, reduciendo las señales proinflamatorias y apoptóticas en condrocitos. Regula el equilibrio entre proteínas proapoptóticas (Bax/Bak) y antiapoptóticas (Bcl-2/Bcl-xl), favoreciendo la supervivencia celular.
--	--	--	--	--	--

El ácido clorogénico ha sido identificado como un potente antioxidante con capacidad para eliminar radicales libres y estabilizar el equilibrio redox celular. Su estructura le permite donar electrones, reduciendo así el daño oxidativo en lípidos, proteínas y ADN. En un estudio sobre excitotoxicidad glutamatérgica, se observó que el ácido clorogénico reducía significativamente la producción de especies reactivas de oxígeno y restauraba el potencial de membrana mitocondrial, protegiendo así a las neuronas corticales de la apoptosis (90).

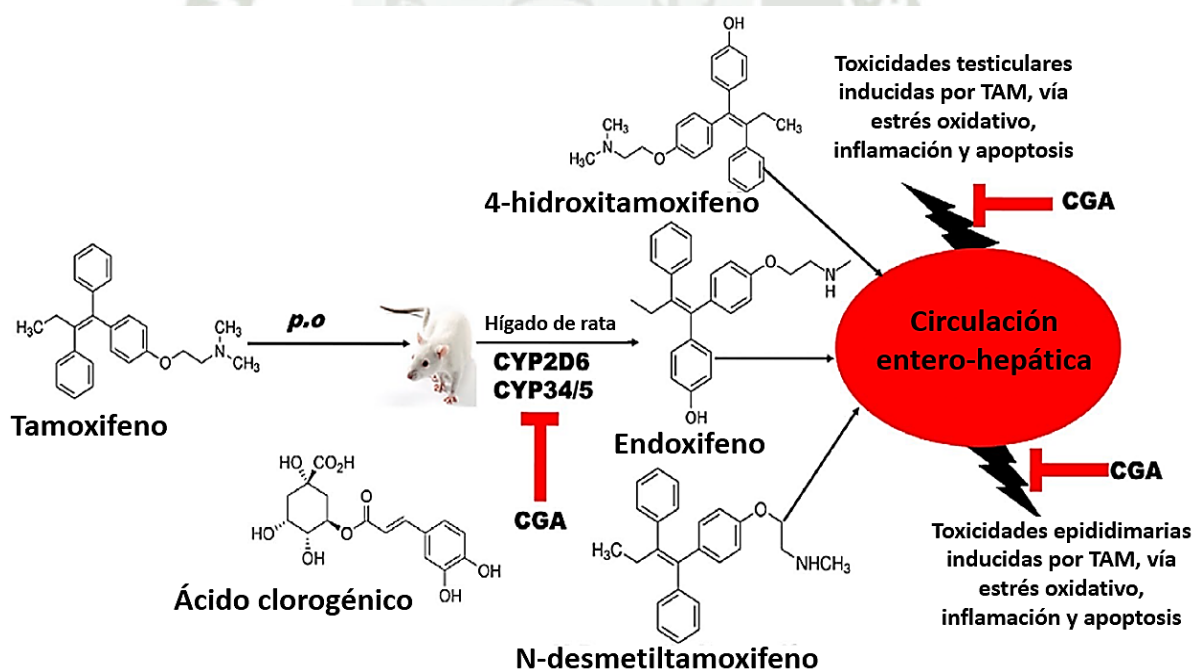


Fig. 18 Mecanismo plausible de mejora mediada por ácido clorogénico de la lesión por toxicidad por tamoxifeno en el testículo y el epidídimo de ratas. Adaptado de Owumi et al 2021 (110).

El ácido clorogénico ha demostrado modular proteínas clave en la apoptosis celular, incluyendo Bcl-2, Bax y Caspasa-3. En un modelo de toxicidad inducida por thiram en condrocitos, se

encontró que el CGA aumentaba la expresión de Bcl-2, un regulador antiapoptótico, mientras que disminuía la actividad de Bax y Caspasa-3, inhibiendo la apoptosis celular. De manera similar, en un modelo de neurotoxicidad inducida por glutamato, el ácido clorogénico bloqueó la activación de caspasas y protegió las neuronas de la degeneración (90).

Además de su acción antioxidante, el ácido clorogénico ejerce efectos antiinflamatorios al modular la expresión de citoquinas proinflamatorias. En un modelo de toxicidad inducida por tamoxifeno en ratas, la coadministración de ácido clorogénico redujo significativamente la producción de interleucina-1 β (IL-1 β) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), mientras que aumentó los niveles de interleucina-10 (IL-10), una citoquina antiinflamatoria. Estos hallazgos sugieren que el ácido clorogénico podría ser un candidato prometedor para la mitigación del daño inflamatorio inducido por fármacos y compuestos tóxicos (110).

4.4.2. Estudios de toxicidad y seguridad

La evaluación de la toxicidad de metabolitos secundarios es fundamental para comprender sus posibles efectos adversos en organismos que los consumen, incluyendo seres humanos y animales. Estos estudios permiten identificar dosis seguras de consumo y prevenir intoxicaciones (113). Por ejemplo, el floripondio (*Brugmansia arborea*), una planta nativa de los Andes peruanos, contiene alcaloides tropánicos como la escopolamina y la atropina, los cuales pueden causar efectos neurotóxicos graves si se ingieren. Los síntomas incluyen alucinaciones, confusión, taquicardia, sequedad en la boca y midriasis. En casos severos, puede provocar delirio, convulsiones e incluso la muerte por insuficiencia respiratoria (114).

Los estudios de toxicidad se realizan mediante ensayos *in vitro* e *in vivo*. Las pruebas *in vitro*, como el ensayo de *Daphnia magna*, ofrecen ventajas como rapidez, control de condiciones experimentales y menor inversión de recursos. Por otro lado, los ensayos *in vivo*, realizados en modelos animales, proporcionan información detallada sobre los efectos sistémicos de los metabolitos y su potencial toxicidad en organismos completos (115). La importancia de estos estudios radica en la necesidad de garantizar la seguridad en el uso de plantas con fines medicinales, alimentarios o industriales. Aunque muchos metabolitos secundarios poseen propiedades terapéuticas, su consumo sin una adecuada evaluación puede conllevar riesgos (116).

El ácido clorogénico, con una presencia destacada en el café, así como en otras fuentes como *Cecropia pachystachya* y diversos extractos herbales. Su actividad antioxidante y su capacidad para modular vías metabólicas han generado un creciente interés en su aplicación farmacológica y nutracéutica. Sin embargo, a pesar de sus beneficios potenciales, su seguridad y posibles efectos adversos han sido motivo de debate. Esta revisión analiza la evidencia sobre la toxicidad del ácido clorogénico, incluyendo su metabolismo, efectos genotóxicos, mutagénicos y toxicidad hepatorenal, como se muestra en la **Tabla 13**.

Tabla 13 Descripción de estudios realizados con ácido clorogénico considerando su toxicidad

Referencia	Fuente de origen	Modelos experimentales/especies y/o línea celular	Dosis/concentración	Vía de administración	Resultados y conclusiones
(50)	Granos de café Arábica	<i>In vitro</i> : Líneas celulares de cáncer de mama humano, MCF-7 (ATCC HTB-22) y MDA-MB-231 (ATCC HTB-26) <i>In vivo</i> : Ratas macho Sprague-Dawley	Dosis inicial de 175 mg/kg Límites superior e inferior de 2000 y 5 mg/kg, respectivamente	Vía oral	Los extractos de café tostado no mostraron toxicidad ni en células mononucleares normales ni en células de cáncer de mama, lo que indica que el ácido clorogénico presente en estos extractos no genera efectos citotóxicos adversos. El ácido clorogénico, junto con otros compuestos fenólicos del café, mostró una capacidad efectiva para la eliminación de radicales libres y la quelación de hierro en una relación dependiente de la concentración. Los resultados respaldan el valor farmacológico del café y su seguridad como bebida saludable, atribuyendo parte de estos beneficios a la presencia del ácido clorogénico y otros compuestos fenólicos.
(84)	Frutos de <i>Cornus mas</i> , <i>Sorb</i>	<i>In vivo</i> :	Actividad inhibidora de	-	Los extractos de frutas que contenían ácido clorogénico (<i>Cornus mas</i> ,

	<i>us aucuparia</i> y <i>Viburnum opulus</i>	Ratas Sprague Dawley macho Artemia franciscana (camarón de salmuera) para evaluar la toxicidad	arginasa: a 100 µg/ml Concentración toxicidad: 5000, 2500, 1250, 625 y 312 µg/mL de cada extracto		<i>Sorbus aucuparia</i> y <i>Viburnum opulus</i>) fueron evaluados mediante la prueba de toxicidad en Artemia franciscana. Se determinó que los extractos no presentaban toxicidad aguda, ya que los valores de LC50 obtenidos fueron superiores a 1000 µg/mL, lo que indica una falta de toxicidad significativa en esta prueba
(117)	<i>Cecropia pachystachya</i> Trécul	<i>In vivo</i> : Ratones hembras y machos (CF-1) médula ósea de muestras de fémur. <i>In vitro</i> : <i>Salmonella typhimurium</i> <i>Ex vivo</i> : Sangre periférica expuesta a H ₂ O ₂	500 a 2000 mg/kg de CAE-Cp Sangre periférica con 2000 mg/kg de CAE-Cp	Vía enteral	Se observó daño en el ADN cerebral en todos los grupos tratados con el extracto, lo que sugiere que los compuestos presentes, pueden cruzar la barrera hematoencefálica y afectar el sistema nervioso central, pero no necesariamente sería el ácido clorogénico el toxico. No se detectó un aumento en la frecuencia de micronúcleos en los grupos tratados, aunque se observaron efectos mutagénicos en la cepa TA102 del ensayo Salmonella/microsoma a dosis más altas y sin activación metabólica.
(118)	Ácido clorogénico	<i>In vivo</i> : 12 perras Beagle hembras	Ácido clorogénico 1.5 mg/kg	Vía intravenosa	Se determinó que el ácido clorogénico no actúa como un alérgeno cuando se administra por inyección intravenosa, lo que sugiere que no es la causa directa de las reacciones anafilactoides observadas en algunos casos. Se observaron diferentes grados de alteraciones ultraestructurales en el

					hígado y los riñones de los perros Beagle tratados con ácido clorogénico y con inyecciones de hierbas chinas que lo contenían (<i>Yuxingcao</i> y <i>Qingkailing</i>). El daño fue más severo en los perros tratados con las inyecciones de hierbas chinas. Aunque el estudio no atribuye exclusivamente la toxicidad hepática y renal al ácido clorogénico, sí sugiere que podría contribuir en parte a los efectos adversos inducidos por las inyecciones de hierbas chinas.
--	--	--	--	--	--

Tras su ingesta, el ácido clorogénico es hidrolizado por la microbiota intestinal, dando lugar a metabolitos como el ácido cafeico, ácido quínico y derivados ferúlicos, los cuales pueden contribuir a su actividad biológica. Se ha reportado que la semivida del ácido clorogénico en humanos es de aproximadamente 2.54 horas, mientras que la del ácido cafeico es de 4.28 horas. Estos metabolitos pueden cruzar la barrera hematoencefálica, lo que sugiere un impacto potencial en el sistema nervioso central (117).

Estudios han evaluado la capacidad del ácido clorogénico para inducir daño en el ADN mediante el ensayo de cometa y pruebas de micronúcleos. Un estudio realizado en modelos animales utilizando extractos de *Cecropia pachystachya*, ricos en ácido clorogénico, no mostró genotoxicidad significativa en sangre periférica, hígado o riñón. Sin embargo, se detectó un efecto neurotóxico en tejido cerebral, lo que sugiere que el ácido clorogénico y sus metabolitos pueden interactuar con el sistema nervioso. A nivel celular, estudios en células de mamíferos han demostrado que el ácido clorogénico puede inducir daño en el ADN y formar complejos con las topoisomerasas I y II, promoviendo la inestabilidad genómica. En la prueba de mutagenicidad de *Salmonella typhimurium* (ensayo de Ames), el ácido clorogénico mostró actividad mutagénica en la cepa TA102, lo que indica un mecanismo relacionado con especies reactivas de oxígeno (117).

La toxicidad del ácido clorogénico ha sido reportada en estudios de administración intravenosa en modelos animales. En perros Beagle, la administración de ácido clorogénico a través de inyecciones de preparados herbales resultó en daño estructural en el hígado y riñón, sugiriendo un papel en la hepatotoxicidad y nefrotoxicidad. Sin embargo, el ácido clorogénico por sí solo no se identificó como un alérgeno, lo que indica que su toxicidad puede depender de la matriz en la que se encuentra y su método de administración (118). Por otro lado, en estudios de toxicidad oral en ratas, no se encontraron signos de daño hepático o renal significativo a dosis moderadas. Sin embargo, se ha reportado que el ácido clorogénico puede interferir con la absorción de hierro, lo que podría contribuir a estados de deficiencia en poblaciones vulnerables (50).

El ácido clorogénico ha sido implicado en reacciones anafilactoides cuando se administra en inyecciones intravenosas de extractos herbales en la medicina tradicional china (118). Estos efectos adversos pueden deberse a su interacción con el sistema inmune y la liberación de mediadores inflamatorios. Sin embargo, cuando se consume por vía oral en café o extractos vegetales, estas reacciones no han sido reportadas con frecuencia (50).

5. DISCUSIÓN

5.1. Características del ácido clorogénico

La composición molecular del ácido clorogénico, caracterizada por la unión del ácido cafeico y el ácido quínico, define en gran medida su solubilidad y reactividad. Este compuesto es altamente soluble en solventes polares como el agua, metanol y etanol, lo que facilita su extracción y análisis en sistemas acuosos (119). Sin embargo, su estabilidad es un reto, ya que es sensible a la luz, el calor y cambios de pH, lo que puede inducir su degradación y la formación de subproductos secundarios (120). En este sentido, la isomerización que ocurre bajo ciertas condiciones experimentales podría afectar su funcionalidad, pero también abre la posibilidad de obtener derivados con mejores propiedades.

El ácido clorogénico es ampliamente encontrado en alimentos como el café verde, las alcachofas, la yerba mate y diversas frutas y hortalizas (121). Sin embargo, su contenido en estos productos puede verse alterado durante los procesos de procesamiento industrial, particularmente en el tostado del café, donde se ha reportado una disminución significativa en su concentración debido a la descomposición térmica (122). Esto sugiere que su biodisponibilidad en la dieta depende en gran medida del método de preparación de los alimentos y bebidas que lo contienen.

Perú, con su vasta biodiversidad y tradición fitoterapéutica, ofrece un entorno propicio para el estudio y aplicación del ácido clorogénico. La medicina tradicional andina ha utilizado plantas ricas en polifenoles, como la *Ilex guayusa* y la *Cecropia spp.*, las cuales contienen ácido clorogénico y otros compuestos fenólicos con propiedades antioxidantes y antidiabéticas (123,124). Estudios realizados en extractos de *Coffea arabica* cultivados en el norte peruano han confirmado su alto contenido en ACG, lo que refuerza su potencial como fuente natural de este compuesto (125).

El consumo de café en Perú ha ido en aumento, y si bien el ácido clorogénico se degrada parcialmente en el tostado, los extractos de café verde y subproductos como la pulpa y cáscara presentan concentraciones significativas (126). Sin embargo, el ácido clorogénico también está presente en diversas plantas peruanas de importancia alimentaria y medicinal, como el sachaculantro (*Eryngium foetidum*), con hasta 13,7 mg/g de ácido clorogénico, y el huacatay

(*Tagetes minuta*), que contiene aproximadamente 1,8 mg/g (127). Asimismo, el yacón (*Smallanthus sonchifolius*) es una fuente relevante de este compuesto, junto con otros fenoles bioactivos, mientras que la uña de gato (*Uncaria tomentosa*), ampliamente utilizada en la medicina tradicional amazónica, también presenta ácido clorogénico con propiedades antioxidantes e inmunomoduladoras (128). Otras especies andinas y amazónicas, como el olluco (*Ullucus tuberosus*), el aguaymanto (*Physalis peruviana*) y el tumbo (*Passiflora mollissima*), han sido reportadas como fuentes menores de este compuesto (129). La amplia distribución del ácido clorogénico en la biodiversidad peruana refuerza la importancia de estos alimentos y plantas medicinales en la dieta local y en la fitoterapia tradicional, destacando su potencial en la prevención y manejo de enfermedades metabólicas y neurodegenerativas mediante su acción antioxidante y antiinflamatoria (130).

Los métodos de extracción han evolucionado en los últimos años, permitiendo obtener concentraciones significativas de ácido clorogénico a partir de materias primas vegetales. La extracción sólido-líquido es una de las técnicas más utilizadas, particularmente con disolventes acuosos y metanol-agua en proporciones optimizadas (131). La extracción asistida por ultrasonidos también ha demostrado ser eficaz, mejorando la liberación de compuestos bioactivos sin comprometer su estabilidad (132). La cuantificación del ácido clorogénico es otro aspecto relevante en la investigación. Métodos analíticos como la espectrofotometría UV-Vis han sido empleados para su detección en matrices complejas, pero la cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) sigue siendo el estándar para la determinación precisa de este compuesto (133). Estudios recientes han optimizado las condiciones cromatográficas para mejorar la separación de sus isómeros y cuantificar con mayor exactitud su presencia en extractos naturales.

El metabolismo del ácido clorogénico en el organismo humano es un aspecto crucial para evaluar su impacto. Tras su ingesta, se estima que aproximadamente un tercio del compuesto es absorbido en el intestino delgado y distribuido en la circulación sistémica, donde se detectan sus metabolitos primarios, como los ácidos ferúlico e isoferúlico (7). Sin embargo, la mayor parte del ácido clorogénico no absorbido llega al intestino grueso, donde es metabolizado por la microbiota intestinal. Este proceso da lugar a derivados adicionales con actividad biológica potencialmente relevante, que pueden influir en su efecto general en el organismo (33). El análisis de los patrones de excreción urinaria ha permitido cuantificar su biodisponibilidad, destacando la importancia de la microbiota en su metabolismo final (7). No obstante, la limitada

absorción intestinal y su rápida conversión en metabolitos sugieren que su impacto biológico podría depender en gran medida de su interacción con otros compuestos dietarios y de la composición individual de la microbiota intestinal.

5.2. Actividades farmacológicas del ácido clorogénico

El presente análisis sistemático sobre las actividades farmacológicas del ácido clorogénico confirma su amplio espectro de efectos biológicos, respaldados por diversas investigaciones *in vitro* e *in vivo*. El ácido clorogénico ha sido ampliamente estudiado por sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, anticancerígenas, antimicrobianas, cardioprotectoras, neuroprotectoras, etc., lo que lo posiciona como un compuesto bioactivo con alto potencial terapéutico.

El ácido clorogénico ejerce su actividad antiinflamatoria mediante la inhibición de la translocación nuclear del factor NF- κ B, clave en la expresión de citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-6 e IL-1 β (134). Además, se ha observado que modula la vía MAPK, reduciendo la activación de ERK, JNK y p38, lo que limita la amplificación de la respuesta inflamatoria (135). En estudios con modelos murinos, el ácido clorogénico disminuyó la producción de mediadores inflamatorios y redujo la peroxidación lipídica, mitigando el daño tisular asociado con enfermedades inflamatorias crónicas (136). Estos hallazgos resaltan su potencial como tratamiento complementario en patologías de base inflamatoria. En Perú, las enfermedades inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal, afectan a un porcentaje considerable de la población. Según el Ministerio de Salud del Perú, se estima que cerca del 0.5 % de los adultos peruanos padece artritis reumatoide, con mayor prevalencia en mujeres (137). Además, las enfermedades inflamatorias intestinales han ido en aumento, con un incremento en la incidencia de casos en los últimos años, lo que hace relevante la búsqueda de compuestos con efectos antiinflamatorios.

El ácido clorogénico ha demostrado ser un potente antioxidante, actuando como eliminador de radicales libres y modulador de vías intracelulares que regulan la respuesta al estrés oxidativo (138). Su efecto protector se atribuye a la activación de la vía Nrf2/HO-1, que regula la expresión de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa y la catalasa (139). En estudios celulares, el ácido clorogénico ha demostrado reducir los niveles de especies reactivas de oxígeno, preservando la integridad de macromoléculas como lípidos y ADN. En modelos

animales, su administración incrementó los niveles de glutatión reducido, un antioxidante crucial para la homeostasis redox celular (140). En el contexto peruano, la alta exposición a contaminantes ambientales en ciudades como Lima y Arequipa ha sido vinculada con un aumento en la producción de radicales libres, lo que resalta la importancia de compuestos antioxidantes como el ácido clorogénico en la prevención de daños celulares (141).

El ácido clorogénico ha mostrado efectos promisorios en la regulación de la proliferación celular y la inducción de apoptosis en diversos modelos de cáncer (64). Se ha observado que modula la expresión de genes clave en la apoptosis, incrementando la relación Bax/Bcl-2 y activando la caspasa-3 (142). Además, su acción anticancerígena se extiende a la inhibición de la angiogénesis tumoral, reduciendo la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular y modulando la actividad de la anhidrasa carbónica IX, una enzima clave en la adaptación de células tumorales a entornos hipóxicos (143). En Perú, el cáncer es una de las principales causas de mortalidad, con más de 69,000 nuevos casos anuales según el Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Tipos como el cáncer de estómago, mama y cuello uterino son los más prevalentes, con tasas significativamente altas en comparación con otros países de la región (144). El consumo de compuestos bioactivos con propiedades anticancerígenas, como el ácido clorogénico presente en el café y otros alimentos, podría representar un enfoque preventivo relevante para reducir el riesgo de neoplasias en la población peruana.

Las enfermedades cardiovasculares están estrechamente relacionadas con la disfunción endotelial y la inflamación crónica. En este contexto, el ácido clorogénico ha mostrado ser un regulador positivo de la función endotelial, promoviendo la activación de la óxido nítrico sintasa endotelial y aumentando la biodisponibilidad del óxido nítrico. Estudios en modelos animales han reportado que el ácido clorogénico reduce significativamente la presión arterial y mejora la elasticidad vascular mediante la modulación de la vía AMPK (145). Asimismo, su efecto antiinflamatorio contribuye a disminuir la progresión de la aterosclerosis al reducir la expresión de IL-6 y TNF- α en el endotelio vascular (146). En Perú, las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte, con una tasa de mortalidad de 149.19 por cada 100,000 habitantes, según el Instituto Nacional de Salud (147). La investigación sobre la aplicación del ácido clorogénico en la prevención de estas enfermedades podría contribuir a estrategias de salud pública orientadas a reducir el impacto del estrés oxidativo en la población.

El impacto del ácido clorogénico en la salud cerebral ha sido objeto de creciente interés, particularmente en el contexto de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Párkinson (148). Se ha demostrado que este compuesto atenúa el daño neuronal inducido por ROS mediante la activación de la vía Nrf2, promoviendo la expresión de genes antioxidantes y reduciendo el estrés oxidativo en el SNC (149). Además, estudios recientes han revelado que el ácido clorogénico modula la neuroinflamación al inhibir la activación de la microglía y reducir la producción de mediadores proinflamatorios, como IL-1 β y TNF- α (150). En Perú, las enfermedades neurodegenerativas representan un desafío creciente en el sistema de salud, especialmente con el envejecimiento de la población. Según el Instituto Nacional de Estadística e Informática, la población adulta mayor ha aumentado significativamente en los últimos años, con más de 4 millones de personas mayores de 60 años en 2023 (151). La enfermedad de Alzheimer es una de las principales causas de discapacidad en este grupo etario, y se estima que cerca de 200,000 peruanos la padecen, aunque el subdiagnóstico sigue siendo un problema. Asimismo, el Párkinson afecta aproximadamente a 30,000 personas en el país, con una incidencia en aumento (152). La investigación sobre compuestos naturales con efectos neuroprotectores, como el ácido clorogénico, es crucial para el desarrollo de estrategias preventivas y terapéuticas en la población peruana.

El ácido clorogénico se perfila como un agente terapéutico prometedor en el manejo de la diabetes mellitus y sus complicaciones, gracias a su capacidad para mejorar la función de las células β pancreáticas, regular la glucemia y atenuar la resistencia a la insulina inducida por la obesidad. Su acción se basa en la modulación de enzimas clave de la gluconeogénesis y glucólisis, la inhibición de la α -amilasa y el incremento en la secreción de insulina, lo que se traduce en una mejora de los niveles de glucosa e indicadores metabólicos como la hemoglobina glucosilada (102). Además, su fuerte actividad antioxidante contribuye a la reducción del estrés oxidativo y de peróxidos lipídicos, promoviendo la elevación de antioxidantes esenciales como glutatión, vitaminas C y E, y ceruloplasmina. A nivel de complicaciones, se ha evidenciado su efecto protector en la nefropatía diabética, la retinopatía y neuropatías periféricas y auditivas, al modular la inflamación y reducir la expresión de citoquinas proinflamatorias como IL-6 y TNF- α (153). En Perú, la diabetes mellitus tipo 2 es un problema de salud pública en constante aumento. Según datos del Ministerio de Salud y el Instituto Nacional de Salud, la prevalencia de diabetes en adultos mayores de 15 años se ha elevado a aproximadamente el 7% de la población, con tasas más altas en Lima y otras ciudades urbanas. Factores como el sedentarismo, el consumo elevado de alimentos ultraprocesados y el incremento en la obesidad

han contribuido al aumento de esta enfermedad. Además, cerca del 50% de los pacientes con diabetes en el país desconocen su diagnóstico, lo que aumenta el riesgo de complicaciones graves como la nefropatía diabética y la retinopatía (154). En este contexto, el uso de compuestos bioactivos como el ácido clorogénico, presente en alimentos de consumo común como el café y ciertas frutas, representa una alternativa natural con potencial terapéutico para mejorar el control glucémico y reducir el impacto de la enfermedad en la población peruana.

5.3. Toxicología del ácido clorogénico

El ácido clorogénico ha demostrado un papel crucial en la modulación del estrés oxidativo, una de las principales causas de daño celular en diversas patologías. En estudios *in vitro* e *in vivo*, se ha observado que el ácido clorogénico ejerce efectos neuroprotectores al inhibir la apoptosis inducida por excitotoxicidad glutamatérgica y al modular la actividad de proteínas clave en la muerte celular programada. En modelos de toxicidad inducida por glutamato en oligodendrocitos y neuronas corticales de ratas, el ácido clorogénico disminuyó la producción de especies reactivas de oxígeno y reguló la actividad de la proteína quinasa A, protegiendo las células contra el daño oxidativo y la activación de caspasas apoptóticas. Este hallazgo es particularmente relevante en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson, donde el estrés oxidativo juega un papel central en la disfunción neuronal (155).

Además, se ha identificado un efecto protector del ácido clorogénico en la toxicidad inducida por tamoxifeno en el sistema reproductivo de ratas. La administración del compuesto redujo significativamente la actividad de la caspasa-3 y previno la disminución de enzimas esenciales como la fosfatasa ácida y alcalina en los testículos, sugiriendo un potencial uso en la mitigación de efectos secundarios de tratamientos quimioterapéuticos (110). Del mismo modo, en estudios sobre toxicidad inducida por thiram, el ácido clorogénico mejoró la viabilidad celular de los condrocitos y moduló la activación del inflammasoma NLRP3, reduciendo la inflamación y la apoptosis en tejidos afectados (156).

A pesar de sus efectos benéficos, el ácido clorogénico también ha sido objeto de estudios sobre su posible toxicidad. Su metabolismo genera derivados como el ácido cafeico y el ácido quínico, los cuales pueden atravesar la barrera hematoencefálica e impactar el sistema nervioso central (157). Estudios de toxicidad genética han indicado que el ácido clorogénico podría inducir daño en el ADN en dosis elevadas, interactuando con enzimas topoisomerasas y promoviendo

inestabilidad genómica en células de mamíferos (64). No obstante, en modelos animales, el ácido clorogénico no mostró efectos genotóxicos significativos en sangre periférica, hígado o riñón, aunque sí se reportó neurotoxicidad en tejido cerebral (104).

La toxicidad hepática y renal del ácido clorogénico ha sido documentada en estudios de administración intravenosa en perros Beagle, donde se observaron alteraciones ultraestructurales en estos órganos (118). Sin embargo, en estudios de administración oral en ratas, no se detectaron efectos adversos significativos en dosis moderadas. Otro aspecto relevante es su capacidad para interferir con la absorción de hierro, lo que podría ser un factor de riesgo en poblaciones vulnerables con deficiencia de este micronutriente (158).

Estudios de toxicidad han determinado que la dosis letal 50 (LD50) del ácido clorogénico en modelos animales es aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal en mirlos de alas rojas (159). Estos valores indican que el ácido clorogénico tiene un margen de seguridad relativamente amplio cuando se consume en dosis bajas o moderadas, pero su toxicidad podría manifestarse con ingestas elevadas o en combinación con otros compuestos bioactivos. En el contexto de la fitoterapia tradicional peruana, el uso de infusiones y extractos botánicos con alto contenido de ácido clorogénico podría representar un riesgo potencial si se administran en dosis excesivas o sin supervisión médica, dado su potencial efecto genotóxico y mutagénico en altas concentraciones (117).

Otro aspecto relevante en la toxicología del ácido clorogénico en el Perú se relaciona con su impacto en la absorción de minerales esenciales. En poblaciones con dietas ricas en café y productos con alto contenido de polifenoles, como la maca o el cacao, el consumo elevado de ácido clorogénico podría reducir la biodisponibilidad de hierro, contribuyendo a la prevalencia de anemia ferropénica, un problema de salud pública en comunidades andinas y amazónicas (50). Estudios han demostrado que el ácido clorogénico forma complejos con el hierro no hemo, reduciendo su absorción intestinal y exacerbando deficiencias nutricionales preexistentes. Por lo tanto, es necesario desarrollar estrategias de consumo seguro que permitan aprovechar sus propiedades terapéuticas sin comprometer la salud nutricional de la población.

Desde una perspectiva regulatoria, la creciente comercialización de suplementos y productos funcionales a base de ácido clorogénico en el mercado peruano resalta la necesidad de establecer normativas claras para su dosificación y consumo seguro. La implementación de

estudios de toxicidad específicos para poblaciones locales, así como la regulación de su uso en fitomedicamentos y nutraceuticos, es fundamental para garantizar su inocuidad y maximizar sus beneficios en la salud pública y la agroindustria.



6. PERSPECTIVAS FUTURAS

El estudio de las propiedades farmacológicas y toxicológicas del ácido clorogénico ha abierto nuevas líneas de investigación con aplicaciones potenciales en la medicina y la biotecnología. La creciente evidencia sobre su actividad antioxidante, antiinflamatoria, neuroprotectora, etc., lo posiciona como un candidato prometedor en el desarrollo de terapias alternativas para enfermedades crónicas y neurodegenerativas. Sin embargo, la translación de estos hallazgos a aplicaciones clínicas requiere una caracterización más detallada de sus mecanismos de acción, así como estudios preclínicos y clínicos que avalen su seguridad y eficacia en humanos.

Una de las principales direcciones futuras es la optimización de la biodisponibilidad del ácido clorogénico. Actualmente, su rápida degradación en el tracto digestivo y su limitada absorción reducen su potencial terapéutico. Estrategias como la nanoencapsulación, el diseño de análogos estructurales y la combinación con otros compuestos bioactivos podrían mejorar su estabilidad y potenciar su acción biológica. En este contexto, la nanotecnología farmacéutica emerge como una herramienta clave para el desarrollo de formulaciones más eficientes que maximicen su absorción y distribución en el organismo.

Otra línea de investigación relevante es la exploración de sus aplicaciones en el ámbito de la neuroprotección. Dado su impacto en la reducción del estrés oxidativo y la modulación de la inflamación en modelos de enfermedades neurodegenerativas, es crucial evaluar su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica y ejercer efectos terapéuticos directos en el sistema nervioso central. Estudios en modelos de Alzheimer y Parkinson han mostrado resultados alentadores, pero se requiere una validación más extensa para determinar su potencial como un agente neuroprotector clínicamente viable.

Desde una perspectiva toxicológica, es imperativo establecer límites de seguridad en su consumo a largo plazo. Aunque numerosos estudios han destacado su baja toxicidad en modelos animales, la exposición prolongada y sus posibles interacciones con otros fármacos aún no han sido completamente esclarecidas. En este sentido, investigaciones futuras deberían enfocarse en evaluar su metabolismo en diferentes poblaciones, su posible acumulación en tejidos y su influencia en vías metabólicas críticas.

Además de su impacto en la salud humana, el ácido clorogénico también podría desempeñar un papel crucial en la biotecnología aplicada a la salud y la nutrición. Su presencia en alimentos funcionales y suplementos nutricionales sugiere una vía accesible para su consumo preventivo. No obstante, se requiere una regulación más precisa que garantice su calidad y efectividad en productos de consumo masivo. La caracterización de sus metabolitos en alimentos procesados y su interacción con otros compuestos bioactivos es un aspecto clave que debe ser explorado en futuras investigaciones.

Otro campo prometedor para el ácido clorogénico es su potencial aplicación en la oncología. Diversos estudios han señalado su capacidad para modular vías de señalización asociadas a la proliferación celular y la apoptosis, lo que sugiere su posible empleo como adyuvante en terapias anticancerígenas. En este contexto, el desarrollo de estudios clínicos enfocados en la evaluación de su eficacia en modelos de cáncer de mama, colon y piel resulta fundamental. Su combinación con quimioterapéuticos convencionales podría no solo mejorar la efectividad del tratamiento, sino también reducir los efectos adversos asociados a estos fármacos.

Por otra parte, el uso del ácido clorogénico en el control de enfermedades metabólicas, como la diabetes y la obesidad, también representa una perspectiva futura de gran interés. Su efecto sobre la regulación de la glucosa y la sensibilidad a la insulina lo convierten en un candidato viable para el diseño de nuevos tratamientos. Ensayos clínicos bien diseñados podrían arrojar luz sobre sus efectos en pacientes diabéticos y prediabéticos, ayudando a establecer protocolos de dosificación óptimos para su uso como complemento terapéutico.

En el ámbito agrícola y medioambiental, el ácido clorogénico también podría ser un agente de interés. Su actividad antimicrobiana ha demostrado ser efectiva contra diversas especies bacterianas y fúngicas, lo que podría permitir su uso en la conservación de alimentos o como alternativa a los conservantes sintéticos. Asimismo, su capacidad para modular el metabolismo de ciertas plantas sugiere que podría desempeñar un papel en la mejora de cultivos y en la producción de biofertilizantes más sostenibles.

7. CONCLUSIONES

1. El ácido clorogénico es un compuesto fenólico con una estructura química basada en la unión del ácido cafeico y el ácido quínico. Su presencia en diversos alimentos, como el café, la alcachofa y la yerba mate, lo convierte en un metabolito relevante en la dieta humana. Su metabolismo involucra procesos de absorción en el intestino delgado y una biotransformación en el colon mediada por la microbiota intestinal, dando lugar a metabolitos bioactivos como el ácido ferúlico y el ácido cafeico, los cuales contribuyen a sus propiedades funcionales.
2. Se ha demostrado que el ácido clorogénico posee diversas propiedades farmacológicas, incluyendo actividad antioxidante, antiinflamatoria, antihipertensiva, anticancerígena, antibacteriana, antimicótica, antiviral, antidiabética, ansiolítica, cardioprotectora, dermoprotectora, neuroprotectora, hepatoprotectora y geroprotectora. La amplia gama de efectos terapéuticos del ácido clorogénico lo posiciona como un compuesto bioactivo de gran interés para la farmacología y la medicina, aunque se requieren más estudios clínicos para confirmar su seguridad y eficacia en diversas patologías.
3. Aunque el ácido clorogénico ha sido ampliamente estudiado por sus efectos beneficiosos, su seguridad a largo plazo aún requiere mayor evaluación. Estudios en modelos animales han reportado efectos adversos en dosis elevadas, incluyendo alteraciones en el metabolismo hepático y desequilibrios en la microbiota intestinal. Sin embargo, en dosis moderadas y dentro del rango dietético habitual, no se han observado efectos tóxicos significativos en humanos. Es crucial seguir investigando su perfil de toxicidad mediante estudios clínicos para determinar su viabilidad como agente terapéutico seguro.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Atanasov AG, Zotchev SB, Dirsch VM, Orhan IE, Banach M, Rollinger JM, et al. Natural products in drug discovery: advances and opportunities. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2021 Mar;20(3):200–16. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41573-020-00114-z>
2. Newman DJ, Cragg GM. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. *J Nat Prod* [Internet]. 2020 Mar 27;83(3):770–803. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jnatprod.9b01285>
3. Rates SM. Plants as source of drugs. *Toxicon* [Internet]. 2001 May;39(5):603–13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041010100001549>
4. Liu Y, Wang X, Peng J. Advances in pharmacognosy and phytochemistry. *Front Pharmacol*. 2019;10(141).
5. Harvey A. Natural products in drug discovery. *Drug Discov Today* [Internet]. 2008 Oct;13(19–20):894–901. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1359644608002651>
6. Sahoo N, Manchikanti P, Dey S. Herbal drugs: Standards and regulation. *Fitoterapia* [Internet]. 2010 Sep;81(6):462–71. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0367326X10000511>
7. Naveed M, Hejazi V, Abbas M, Kamboh AA, Khan GJ, Shumzaid M, et al. Chlorogenic acid (CGA): A pharmacological review and call for further research. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2018 Jan;97:67–74. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0753332217339963>
8. Huang J, Xie M, He L, Song X, Cao T. Chlorogenic acid: a review on its mechanisms of anti-inflammation, disease treatment, and related delivery systems. *Front Pharmacol* [Internet]. 2023 Sep;14(3):446–60. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2023.1218015/full>
9. Farah A, Donangelo CM. Phenolic compounds in coffee. *Brazilian J Plant Physiol* [Internet]. 2006 Mar;18(1):23–36. Available from: <https://www.scielo.br/j/bjpp/a/cbSqnBPFFvhRTvKFm6WNQWC/>
10. Santana-Gálvez J, Cisneros-Zevallos L, Jacobo-Velázquez D. Chlorogenic Acid: Recent Advances on Its Dual Role as a Food Additive and a Nutraceutical against Metabolic Syndrome. *Molecules* [Internet]. 2017 Feb;22(3):358. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/22/3/358>

11. Chaube S, Swinyard CA. Teratological and toxicological studies of alkaloidal and phenolic compounds from *Solanum tuberosum* L. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 1976 May;36(2):227–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1273843>
12. Anggreani E, Lee C. Neuroprotective Effect of Chlorogenic Acids against Alzheimer's Disease. *Int J Food Sci Nutr Diet*. 2017 Mar;330–7.
13. Lee CW, Won TJ, Kim HR, Lee D, Hwang KW, Park SY. Protective effect of chlorogenic acid against A β -induced neurotoxicity. *Korean Soc Appl Pharmacol*. 2011;19(2):181–6.
14. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021 Mar;n71. Available from: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71.short>
15. PubChem. Chlorogenic Acid [Internet]. National Library of Medicine (US). 2025 [cited 2025 Jan 24]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chlorogenic-Acid>
16. Hădărugă N-G, Hădărugă D-I. Hydroxycinnamic Acids. In: *Handbook of Food Bioactive Ingredients* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2023. p. 59–109. Available from: https://link.springer.com/10.1007/978-3-031-28109-9_3
17. Lochab B, Shukla S, Varma IK. Naturally occurring phenolic sources: monomers and polymers. *RSC Adv* [Internet]. 2014;4(42):21712–52. Available from: <https://xlink.rsc.org/?DOI=C4RA00181H>
18. Wianowska D, Gil M. Recent advances in extraction and analysis procedures of natural chlorogenic acids. *Phytochem Rev* [Internet]. 2019 Feb 10;18(1):273–302. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11101-018-9592-y>
19. Behne S, Franke H, Schwarz S, Lachenmeier DW. Risk Assessment of Chlorogenic and Isochlorogenic Acids in Coffee By-Products. *Molecules* [Internet]. 2023 Jul 20;28(14):5540. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/28/14/5540>
20. Ahmad T, Cawood M, Iqbal Q, Ariño A, Batool A, Tariq RMS, et al. Phytochemicals in *Daucus carota* and Their Health Benefits—Review Article. *Foods* [Internet]. 2019 Sep 19;8(9):424. Available from: <https://www.mdpi.com/2304-8158/8/9/424>
21. Marques V, Farah A. Chlorogenic acids and related compounds in medicinal plants and infusions. *Food Chem* [Internet]. 2009 Apr;113(4):1370–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0308814608010649>
22. Bondam AF, Diolinda da Silveira D, Pozzada dos Santos J, Hoffmann JF. Phenolic

- compounds from coffee by-products: Extraction and application in the food and pharmaceutical industries. Trends Food Sci Technol [Internet]. 2022 May;123:172–86. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S092422442200098X>
23. Isolabella S, Cogoi L, López P, Anesini C, Ferraro G, Filip R. Study of the bioactive compounds variation during yerba mate (*Ilex paraguariensis*) processing. Food Chem [Internet]. 2010 Oct;122(3):695–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0308814610003134>
24. Butiuk AP, Martos MA, Hours RA. Extracción de ácido clorogénico a partir de yerba mate (*Illex paraguariensis*). IV Congr Latinoam Ing y Ciencias Apl. 2015;428–34.
25. Santos Lopes LD. Extracción de ácido clorogénico y cafeína a partir de posos de café. Universitat de Lleida; 2021.
26. Parroquín J, Juárez V, López D, Torres-Mancera MT. Extracción y estabilización de ácido clorogénico a partir de frutas rojas y amarillas como la ciruela y el tejocote. XVI Congreso Nacional de Biotecnología y Bioingeniería. Guadalajara; 2015.
27. López Méndez IC, Gallegos Ríos GR. Determinación del contenido de ácido clorogénico por espectroscopía UV-VIS en hojas secas y verdes de *Cecropia peltata* (Guarumo) en árboles silvestres de 10, 15, y 20 m. de altura en la reserva natural Laguna de Apoyo, Masaya. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua; 2014.
28. Huang J, Xie M, He L, Song X, Cao T. Chlorogenic acid: a review on its mechanisms of anti-inflammation, disease treatment, and related delivery systems. Front Pharmacol [Internet]. 2023 Sep 13;14. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2023.1218015/full>
29. Wang L, Pan X, Jiang L, Chu Y, Gao S, Jiang X, et al. The Biological Activity Mechanism of Chlorogenic Acid and Its Applications in Food Industry: A Review. Front Nutr [Internet]. 2022 Jun 29;9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2022.943911/full>
30. Farah A, Monteiro M, Donangelo CM, Lafay S. Chlorogenic Acids from Green Coffee Extract are Highly Bioavailable in Humans. J Nutr [Internet]. 2008 Dec;138(12):2309–15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022316622097644>
31. Stalmach A, Steiling H, Williamson G, Crozier A. Bioavailability of chlorogenic acids following acute ingestion of coffee by humans with an ileostomy. Arch Biochem Biophys [Internet]. 2010 Sep;501(1):98–105. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003986110000901>
32. Olthof MR, Katan MB, Hollman PCH. Chlorogenic Acid and Caffeic Acid Are Absorbed

- in Humans. *J Nutr* [Internet]. 2001 Jan;131(1):66–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022316622144597>
33. Clifford MN, Kerimi A, Williamson G. Bioavailability and metabolism of chlorogenic acids (acyl-quinic acids) in humans. *Compr Rev Food Sci Food Saf* [Internet]. 2020 Jul 3;19(4):1299–352. Available from: <https://ift.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1541-4337.12518>
 34. Tomas-Barberan F, García-Villalba R, Quartieri A, Raimondi S, Amaretti A, Leonardi A, et al. In vitro transformation of chlorogenic acid by human gut microbiota. *Mol Nutr Food Res* [Internet]. 2014 May 23;58(5):1122–31. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mnfr.201300441>
 35. Gusev E, Zhuravleva Y. Inflammation: A New Look at an Old Problem. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Apr 21;23(9):4596. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/9/4596>
 36. Megha K, Joseph X, Akhil V, Mohanan P. Cascade of immune mechanism and consequences of inflammatory disorders. *Phytomedicine* [Internet]. 2021 Oct;91:153712. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0944711321002555>
 37. Suñer C, Sibilio A, Martín J, Castellazzi CL, Reina O, Dotu I, et al. Macrophage inflammation resolution requires CPEB4-directed offsetting of mRNA degradation. *Elife* [Internet]. 2022 Apr 20;11. Available from: <https://elifesciences.org/articles/75873>
 38. Hofseth LJ, Hébert JR. Diet and acute and chronic, systemic, low-grade inflammation. In: *Diet, Inflammation, and Health* [Internet]. Elsevier; 2022. p. 85–111. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128221303000119>
 39. Furtado AA, Torres-Rêgo M, Lima MCJS, Bitencourt MAO, Estrela AB, Souza da Silva N, et al. Aqueous extract from *Ipomoea asarifolia* (Convolvulaceae) leaves and its phenolic compounds have anti-inflammatory activity in murine models of edema, peritonitis and air-pouch inflammation. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2016 Nov;192:225–35. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S037887411630469X>
 40. Lee GH, Lee SY, Zheng C, Pham HT, Kim CY, Kim MY, et al. Effect of 3-caffeoyl, 4-dihydrocaffeoylquinic acid from *Salicornia herbacea* on endothelial nitric oxide synthase activation via calcium signaling pathway. *Toxicol Res* [Internet]. 2022 Jul 5;38(3):355–64. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s43188-022-00121-9>
 41. Orlando G, Recinella L, Chiavaroli A, Brunetti L, Leone S, Carradori S, et al. Water Extract from Inflorescences of Industrial Hemp Futura 75 Variety as a Source of Anti-Inflammatory, Anti-Proliferative and Antimycotic Agents: Results from In Silico, In

- Vitro and Ex Vivo Studies. Antioxidants [Internet]. 2020 May 17;9(5):437. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/9/5/437>
42. Zhao X-L, Yu L, Zhang S-D, Ping K, Ni H-Y, Qin X-Y, et al. Cryptochlorogenic acid attenuates LPS-induced inflammatory response and oxidative stress via upregulation of the Nrf2/HO-1 signaling pathway in RAW 264.7 macrophages. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2020 Jun;83:106436. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1567576919329030>
 43. Yu P, Cheng S, Xiang J, Yu B, Zhang M, Zhang C, et al. Expectorant, antitussive, anti-inflammatory activities and compositional analysis of *Aster tataricus*. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2015 Apr;164:328–33. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874115001142>
 44. Torres-Rêgo M, Furtado AA, Bitencourt MAO, Lima MCJ de S, Andrade RCLC de, Azevedo EP de, et al. Anti-inflammatory activity of aqueous extract and bioactive compounds identified from the fruits of *Hancornia speciosa* Gomes (Apocynaceae). *BMC Complement Altern Med* [Internet]. 2016 Dec 5;16(1):275. Available from: <http://bmccomplementalternmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12906-016-1259-x>
 45. Wang H, Li D, Du Z, Huang M-T, Cui X, Lu Y, et al. Antioxidant and anti-inflammatory properties of Chinese *ilicifolius* vegetable (*Acanthopanax trifoliatum* (L) Merr) and its reference compounds. *Food Sci Biotechnol* [Internet]. 2015 Jun 30;24(3):1131–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10068-015-0144-6>
 46. Jomova K, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, Valko M. Several lines of antioxidant defense against oxidative stress: antioxidant enzymes, nanomaterials with multiple enzyme-mimicking activities, and low-molecular-weight antioxidants. *Arch Toxicol* [Internet]. 2024 May 14;98(5):1323–67. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00204-024-03696-4>
 47. Bhattacharya A, Chakraborty M, Chanda A, Alqahtani T, Kumer A, Dhara B, et al. Neuroendocrine and cellular mechanisms in stress resilience: From hormonal influence in the <scp>CNS</scp> to mitochondrial dysfunction and oxidative stress. *J Cell Mol Med* [Internet]. 2024 Apr 20;28(7). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcmm.18220>
 48. Juan CA, Pérez de la Lastra JM, Plou FJ, Pérez-Lebeña E. The Chemistry of Reactive Oxygen Species (ROS) Revisited: Outlining Their Role in Biological Macromolecules (DNA, Lipids and Proteins) and Induced Pathologies. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Apr

- 28;22(9):4642. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/9/4642>
49. Prudêncio ER, Cardoso CM, Castro RN, Riger CJ. Antioxidant Effect of Caffeic Acid Derivatives on Sod and Glutathione Defective Yeasts. *Appl Biochem Microbiol* [Internet]. 2019 May 5;55(3):264–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1134/S0003683819030116>
50. Hutachok N, Koonyosying P, Pankasemsuk T, Angkasith P, Chumpun C, Fucharoen S, et al. Chemical Analysis, Toxicity Study, and Free-Radical Scavenging and Iron-Binding Assays Involving Coffee (*Coffea arabica*) Extracts. *Molecules* [Internet]. 2021 Jul 8;26(14):4169. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/14/4169>
51. Li X, Hu Q, Jiang S, Li F, Lin J, Han L, et al. Flos Chrysanthemi Indici protects against hydroxyl-induced damages to DNA and MSCs via antioxidant mechanism. *J Saudi Chem Soc* [Internet]. 2015 Jul;19(4):454–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S131961031400088X>
52. Fang Q, Zhou C, Nandakumar KS. Molecular and Cellular Pathways Contributing to Joint Damage in Rheumatoid Arthritis. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2020 Mar 17;2020:1–20. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2020/3830212/>
53. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res* [Internet]. 2018 Apr 27;6(1):15. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41413-018-0016-9>
54. Catrina AI, Joshua V, Klareskog L, Malmström V. Mechanisms involved in triggering rheumatoid arthritis. *Immunol Rev* [Internet]. 2016 Jan 19;269(1):162–74. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/imr.12379>
55. Lakshmi MA, Prasanth DSNB., Manjusha KG, Rao BG. In vivo and in silico anti-arthritis studies of chlorogenic acid from the rhizome of *Lasia spinosa* (L.) Thwaites (Araceae). *Thai J Pharm Sci* [Internet]. 2021 Jan 1;45(4):284–94. Available from: <https://digital.car.chula.ac.th/tjps/vol45/iss4/9>
56. Du X, Zhao L, Yang Y, Zhang Z, Hu J, Ren H, et al. Investigation of the mechanism of action of *Porana sinensis* Hemsl. against gout arthritis using network pharmacology and experimental validation. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2020 Apr;252:112606. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874119344393>
57. Vyawahare A, Jori C, Kumar J, Kanika, Fareed M, Ali N, et al. A chlorogenic acid-conjugated nanomicelle attenuates disease severity in experimental arthritis. *Biomater Sci* [Internet]. 2024;12(13):3335–44. Available from: <https://xlink.rsc.org/?DOI=D3BM02129G>

58. Chandraprasad MS, Dey A, Swamy MK. Introduction to cancer and treatment approaches. In: Paclitaxel [Internet]. Elsevier; 2022. p. 1–27. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323909518000102>
59. Leemans CR, Braakhuis BJM, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2011 Jan 16;11(1):9–22. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrc2982>
60. Heng HHQ, Stevens JB, Bremer SW, Ye KJ, Liu G, Ye CJ. The evolutionary mechanism of cancer. *J Cell Biochem* [Internet]. 2010 Apr 15;109(6):1072–84. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcb.22497>
61. Qian C-N, Mei Y, Zhang J. Cancer metastasis: issues and challenges. *Chin J Cancer* [Internet]. 2017 Dec 3;36(1):38. Available from: <https://cancercommun.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40880-017-0206-7>
62. Sitarek P, Skała E, Toma M, Wielanek M, Szemraj J, Nieborowska-Skorska M, et al. A preliminary study of apoptosis induction in glioma cells via alteration of the Bax/Bcl-2-p53 axis by transformed and non-transformed root extracts of *Leonurus sibiricus* L. *Tumor Biol* [Internet]. 2016 Jul 7;37(7):8753–64. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13277-015-4714-2>
63. Raphaelli C de O, Azevedo JG, Pereira E dos S, Vinholes JR, Camargo TM, Hoffmann JF, et al. Phenolic-rich apple extracts have photoprotective and anti-cancer effect in dermal cells. *Phytomedicine Plus* [Internet]. 2021 Nov;1(4):100112. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2667031321000944>
64. Gupta A, Atanasov AG, Li Y, Kumar N, Bishayee A. Chlorogenic acid for cancer prevention and therapy: Current status on efficacy and mechanisms of action. *Pharmacol Res* [Internet]. 2022 Dec;186:106505. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043661822004510>
65. Ali A, Waris A, Khan MA, Asim M, Khan AU, Khan S, et al. Recent advancement, immune responses, and mechanism of action of various vaccines against intracellular bacterial infections. *Life Sci* [Internet]. 2023 Feb;314:121332. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0024320522010323>
66. Köhler JR, Hube B, Puccia R, Casadevall A, Perfect JR. Fungi that Infect Humans. Heitman J, Howlett BJ, editors. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2017 May 19;5(3). Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/microbiolspec.FUNK-0014-2016>
67. Reddy GKK, Padmavathi AR, Nancharaiah YV. Fungal infections: Pathogenesis, antifungals and alternate treatment approaches. *Curr Res Microb Sci* [Internet].

- 2022;3:100137. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2666517422000347>
68. Wang H, Chu W, Ye C, Gaeta B, Tao H, Wang M, et al. Chlorogenic acid attenuates virulence factors and pathogenicity of *Pseudomonas aeruginosa* by regulating quorum sensing. *Appl Microbiol Biotechnol* [Internet]. 2019 Jan 12;103(2):903–15. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00253-018-9482-7>
69. Yang X, Lan W, Xie J. Antimicrobial and anti-biofilm activities of chlorogenic acid grafted chitosan against *Staphylococcus aureus*. *Microb Pathog* [Internet]. 2022 Dec;173:105748. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0882401022003618>
70. Ochs M, O’Brodivich H. The Structural and Physiologic Basis of Respiratory Disease. In: *Kendig’s Disorders of the Respiratory Tract in Children* [Internet]. Elsevier; 2019. p. 63-100.e2. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323448871000067>
71. Mandlik DS, Mandlik SK. New perspectives in bronchial asthma: pathological, immunological alterations, biological targets, and pharmacotherapy. *Immunopharmacol Immunotoxicol* [Internet]. 2020 Nov 1;42(6):521–44. Available from:
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08923973.2020.1824238>
72. Bush A. Pathophysiological Mechanisms of Asthma. *Front Pediatr* [Internet]. 2019 Mar 19;7. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2019.00068/full>
73. Sykes DL, Morice AH. The Cough Reflex: The Janus of Respiratory Medicine. *Front Physiol* [Internet]. 2021 Jun 29;12. Available from:
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2021.684080/full>
74. Keller JA, McGovern AE, Mazzone SB. Translating Cough Mechanisms Into Better Cough Suppressants. *Chest* [Internet]. 2017 Oct;152(4):833–41. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369217309649>
75. Lin L-J, Huang HY. DFSG, a novel herbal cocktail with anti-asthma activity, suppressed MUC5AC in A549 cells and alleviated allergic airway hypersensitivity and inflammatory cell infiltration in a chronic asthma mouse model. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2020 Jan;121:109584. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0753332219352060>
76. Jonas E, McGregor I, Klackl J, Agroskin D, Fritsche I, Holbrook C, et al. Threat and Defense. In 2014. p. 219–86. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128000526000044>

77. Urcelay GP. A psychological mechanism for the development of anxiety. *Behav Neurosci* [Internet]. 2024 Aug;138(4):281–90. Available from: <https://doi.apa.org/doi/10.1037/bne0000607>
78. Wang S-N, Yao Z-W, Zhao C-B, Ding Y-S, Jing-Luo, Bian L-H, et al. Discovery and proteomics analysis of effective compounds in *Valeriana jatamansi* jones for the treatment of anxiety. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2021 Jan;265:113452. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874120333389>
79. Stefanello N, Spanevello RM, Passamonti S, Porciúncula L, Bonan CD, Olabiyi AA, et al. Coffee, caffeine, chlorogenic acid, and the purinergic system. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2019 Jan;123:298–313. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278691518307282>
80. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2017 Jul;70(1):1–25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109717372443>
81. Campinho P, Vilfan A, Vermot J. Blood Flow Forces in Shaping the Vascular System: A Focus on Endothelial Cell Behavior. *Front Physiol* [Internet]. 2020 Jun 5;11. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2020.00552/full>
82. Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, Antonopoulos AS, Siasos G, Tsioufis C, et al. Inflammatory Mechanisms Contributing to Endothelial Dysfunction. *Biomedicines* [Internet]. 2021 Jul 6;9(7):781. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9059/9/7/781>
83. Maryam, Varghese TP, B T. Unraveling the complex pathophysiology of heart failure: insights into the role of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and sympathetic nervous system (SNS). *Curr Probl Cardiol* [Internet]. 2024 Apr;49(4):102411. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0146280624000501>
84. Bujor A, Miron A, Luca SV, Skalicka-Wozniak K, Sillion M, Ancuceanu R, et al. Metabolite profiling, arginase inhibition and vasorelaxant activity of *Cornus mas*, *Sorbus aucuparia* and *Viburnum opulus* fruit extracts. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2019 Nov;133:110764. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S027869151930554X>
85. Chai X, Liang Z, Zhang J, Ding J, Zhang Q, Lv S, et al. Chlorogenic acid protects against myocardial ischemia–reperfusion injury in mice by inhibiting Lnc Neat1/NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis. *Sci Rep* [Internet]. 2023 Oct 18;13(1):17803.

- Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-45017-2>
86. Banerjee D, Das PK, Mukherjee J. Nervous System. In: Textbook of Veterinary Physiology [Internet]. Singapore: Springer Nature Singapore; 2023. p. 265–93. Available from: https://link.springer.com/10.1007/978-981-19-9410-4_11
 87. Mattson MP. Excitotoxicity. In: Neurodegeneration [Internet]. Wiley; 2017. p. 37–45. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781118661895.ch4>
 88. Singh A, Kukreti R, Saso L, Kukreti S. Oxidative Stress: A Key Modulator in Neurodegenerative Diseases. Molecules [Internet]. 2019 Apr 22;24(8):1583. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/24/8/1583>
 89. Rebai O, Amri M. Chlorogenic Acid Prevents AMPA-Mediated Excitotoxicity in Optic Nerve Oligodendrocytes Through a PKC and Caspase-Dependent Pathways. Neurotox Res [Internet]. 2018 Oct 13;34(3):559–73. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12640-018-9911-5>
 90. Rebai O, Belkhir M, Sanchez-Gomez MV, Matute C, Fattouch S, Amri M. Differential Molecular Targets for Neuroprotective Effect of Chlorogenic Acid and its Related Compounds Against Glutamate Induced Excitotoxicity and Oxidative Stress in Rat Cortical Neurons. Neurochem Res [Internet]. 2017 Dec 25;42(12):3559–72. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11064-017-2403-9>
 91. Cheng D, Wang G, Wang X, Tang J, Yu Q, Zhang X, et al. Neuro-protection of Chlorogenic acid against Al-induced apoptosis in PC12 cells via modulation of Al metabolism and Akt/GSK-3 β pathway. J Funct Foods [Internet]. 2020 Jul;70:103984. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1756464620302085>
 92. Peres MA, Macpherson LMD, Weyant RJ, Daly B, Venturelli R, Mathur MR, et al. Oral diseases: a global public health challenge. Lancet [Internet]. 2019 Jul;394(10194):249–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673619311468>
 93. Pitts NB, Zero DT, Marsh PD, Ekstrand K, Weintraub JA, Ramos-Gomez F, et al. Dental caries. Nat Rev Dis Prim [Internet]. 2017 May 25;3(1):17030. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrdp201730>
 94. Imataki R, Shinonaga Y, Nishimura T, Abe Y, Arita K. Mechanical and Functional Properties of a Novel Apatite-Ionomer Cement for Prevention and Remineralization of Dental Caries. Materials (Basel) [Internet]. 2019 Dec 2;12(23):3998. Available from: <https://www.mdpi.com/1996-1944/12/23/3998>
 95. Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple ILC. Dental plaque-induced gingival conditions. J Clin Periodontol [Internet]. 2018 Jun 20;45(S20). Available from:

- <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpe.12937>
96. Kurgan S, Kantarci A. Molecular basis for immunohistochemical and inflammatory changes during progression of gingivitis to periodontitis. *Periodontol 2000* [Internet]. 2018 Feb;76(1):51–67. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/prd.12146>
 97. Wang Y, Zeng F, Liu X, Tian Y, Bai G. Effect of a new mouthwash based on Tea polyphenols and chlorogenic acid on dental caries and gingivitis. *Pharmacol Res - Mod Chinese Med* [Internet]. 2022 Jun;3:100109. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2667142522000690>
 98. Monteleone P, Mascagni G, Giannini A, Genazzani AR, Simoncini T. Symptoms of menopause — global prevalence, physiology and implications. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2018 Apr 2;14(4):199–215. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrendo.2017.180>
 99. Sinatora RV, Chagas EFB, Mattera FOP, Mellem LJ, Santos AR de O dos, Pereira LP, et al. Relationship of Inflammatory Markers and Metabolic Syndrome in Postmenopausal Women. *Metabolites* [Internet]. 2022 Jan 13;12(1):73. Available from: <https://www.mdpi.com/2218-1989/12/1/73>
 100. Lee SW, Hwang IS, Jung G, Kang HJ, Chung YH. Relationship between metabolic syndrome and follicle-stimulating hormone in postmenopausal women. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2022 May 6;101(18):e29216. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/MD.00000000000029216>
 101. Wang X, Wang G-C, Rong J, Wang SW, Ng TB, Zhang YB, et al. Identification of Steroidogenic Components Derived From *Gardenia jasminoides* Ellis Potentially Useful for Treating Postmenopausal Syndrome. *Front Pharmacol* [Internet]. 2018 May 30;9. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2018.00390/full>
 102. Yan Y, Zhou X, Guo K, Zhou F, Yang H. Use of Chlorogenic Acid against Diabetes Mellitus and Its Complications. *J Immunol Res* [Internet]. 2020 May 28;2020:1–6. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2020/9680508/>
 103. Xue H, Wei M, Ji L. Chlorogenic acids: A pharmacological systematic review on their hepatoprotective effects. *Phytomedicine* [Internet]. 2023 Sep;118:154961. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0944711323003227>
 104. Nguyen V, Taine EG, Meng D, Cui T, Tan W. Chlorogenic Acid: A Systematic Review on the Biological Functions, Mechanistic Actions, and Therapeutic Potentials. *Nutrients* [Internet]. 2024 Mar 23;16(7):924. Available from: <https://www.mdpi.com/2072->

6643/16/7/924

105. Xue N, Liu Y, Jin J, Ji M, Chen X. Chlorogenic Acid Prevents UVA-Induced Skin Photoaging through Regulating Collagen Metabolism and Apoptosis in Human Dermal Fibroblasts. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Jun 22;23(13):6941. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/13/6941>
106. Ding Y, Cao Z, Cao L, Ding G, Wang Z, Xiao W. Antiviral activity of chlorogenic acid against influenza A (H1N1/H3N2) virus and its inhibition of neuraminidase. *Sci Rep* [Internet]. 2017 Apr 10;7(1):45723. Available from: <https://www.nature.com/articles/srep45723>
107. Wang G-F, Shi L-P, Ren Y-D, Liu Q-F, Liu H-F, Zhang R-J, et al. Anti-hepatitis B virus activity of chlorogenic acid, quinic acid and caffeic acid in vivo and in vitro. *Antiviral Res* [Internet]. 2009 Aug;83(2):186–90. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166354209003258>
108. Ghosh B, Guidry HJ, Johnston M, Bohnert KA. A Fat-Promoting Botanical Extract From *Artemisia scoparia* Exerts Geroprotective Effects on *Caenorhabditis elegans* Life Span and Stress Resistance. Anderson RM, editor. *Journals Gerontol Ser A* [Internet]. 2022 Jun 1;77(6):1112–20. Available from: <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/77/6/1112/6528983>
109. Abdallah HMI, Abdel-Rahman RF, El Awdan SA, Allam RM, El-Mosallamy AEMK, Selim MS, et al. Protective effect of some natural products against chemotherapy-induced toxicity in rats. *Heliyon* [Internet]. 2019 May;5(5):e01590. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S240584401834338X>
110. Owumi SE, Anaikor RA, Arunsi UO, Adaramoye OA, Oyelere AK. Chlorogenic acid co-administration abates tamoxifen-mediated reproductive toxicities in male rats: An experimental approach. *J Food Biochem* [Internet]. 2021 Feb 24;45(2). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jfbc.13615>
111. Fakhar-e-Alam Kulyar M, Yao W, Ding Y, Du H, Mo Q, Pan H, et al. Chlorogenic acid suppresses mitochondrial apoptotic effectors Bax/Bak to counteract Nod-like receptor pyrin domain 3 (NLRP3) inflammasome in thiram exposed chondrocytes. *Phytomedicine* [Internet]. 2022 Jan;95:153865. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0944711321004050>
112. Kulyar MF-A, Yao W, Ding Y, Du H, Li K, Zhang L, et al. Cluster of differentiation 147 (CD147) expression is linked with thiram induced chondrocyte's apoptosis via Bcl-2/Bax/Caspase-3 signalling in tibial growth plate under chlorogenic acid repercussion.

- Ecotoxicol Environ Saf [Internet]. 2021 Apr;213:112059. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0147651321001706>
113. Wink M. Modes of Action of Herbal Medicines and Plant Secondary Metabolites. Medicines [Internet]. 2015 Sep 8;2(3):251–86. Available from: <https://www.mdpi.com/2305-6320/2/3/251>
 114. da Costa SP, Schuenck-Rodrigues RA, Cardoso V da S, Valverde SS, Vermelho AB, Ricci-Júnior E. Therapeutic Potential of Bioactive Compounds from *Brugmansia suaveolens* Bercht. & J. Presl. Nutrients [Internet]. 2023 Jun 27;15(13):2912. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/13/2912>
 115. Dusinska M, Rundén-Pran E, Schnekenburger J, Kanno J. Toxicity Tests: In Vitro and In Vivo. In: Adverse Effects of Engineered Nanomaterials [Internet]. Elsevier; 2017. p. 51–82. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128091999000033>
 116. Hamilton AC. Medicinal plants, conservation and livelihoods. Biodivers Conserv [Internet]. 2004 Jul;13(8):1477–517. Available from: <http://link.springer.com/10.1023/B:BIOC.0000021333.23413.42>
 117. Mendonça ED, da Silva J, dos Santos MS, Carvalho P, Papke DKM, Ortmann CF, et al. Genotoxic, mutagenic and antigenotoxic effects of *Cecropia pachystachya* Trécul aqueous extract using in vivo and in vitro assays. J Ethnopharmacol [Internet]. 2016 Dec;193:214–20. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874116304706>
 118. Li B, Dong X, Yang G, Fang S, Gao J, Zhang J, et al. Role of chlorogenic acid in the toxicity induced by Chinese herbal injections. Drug Chem Toxicol [Internet]. 2010 Oct 16;33(4):415–20. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/01480540903580055>
 119. Brglez Mojzer E, Knez Hrnič M, Škerget M, Knez Ž, Bren U. Polyphenols: Extraction Methods, Antioxidative Action, Bioavailability and Anticarcinogenic Effects. Molecules [Internet]. 2016 Jul 11;21(7):901. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/21/7/901>
 120. Butiuk AP, Maidana SA, Adachi O, Akakabe Y, Martos MA, Hours RA. Optimization and modeling of the chlorogenic acid extraction from a residue of yerba mate processing. J Appl Res Med Aromat Plants [Internet]. 2021 Dec;25:100329. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214786121000383>
 121. Meinhart AD, Caldeirão L, Damin FM, Filho JT, Godoy HT. Analysis of chlorogenic

- acids isomers and caffeic acid in 89 herbal infusions (tea). J Food Compos Anal [Internet]. 2018 Oct;73:76–82. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889157518306586>
122. Sharma RK, Fisher TS, Hajaligol MR. Effect of reaction conditions on pyrolysis of chlorogenic acid. J Anal Appl Pyrolysis [Internet]. 2002 Feb;62(2):281–96. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165237001001267>
123. García-Ruiz A, Baenas N, Benítez-González AM, Stinco CM, Meléndez-Martínez AJ, Moreno DA, et al. Guayusa (Ilex guayusa L.) new tea: phenolic and carotenoid composition and antioxidant capacity. J Sci Food Agric [Internet]. 2017 Sep 9;97(12):3929–36. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jsfa.8255>
124. Alves G de AD, Oliveira de Souza R, Ghislain Rogez HL, Masaki H, Fonseca MJV. Cecropia obtusa extract and chlorogenic acid exhibit anti aging effect in human fibroblasts and keratinocytes cells exposed to UV radiation. Mukhopadhyay P, editor. PLoS One [Internet]. 2019 May 8;14(5):e0216501. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0216501>
125. Paucar Anchirayco JA. Influencia del tostado en los compuestos fenólicos y capacidad antioxidante de granos de café (coffea arabica l.) de Satipo. Universidad Nacional del Centro del Perú; 2010.
126. Huaccha Herrera C. Efecto del grado de tostado en el contenido de polifenoles totales, actividad antioxidante y calidad en taza del café, variedad Typica y Bourbon. Universidad Nacional Agraria de la Selva; 2016.
127. Félix Zamora MDR. Determinación de ácidos clorogénico y cafeico, cafeína, polifenoles totales y actividad antioxidante de tres variedades de café (coffea arabic L.). Universidad Nacional Agraria de la Selva; 2009.
128. Lock O, Perez E, Villar M, Flores D, Rojas R. Bioactive compounds from plants used in Peruvian traditional medicine. Nat Prod Commun. 2016;11(3):315–37.
129. Repo-Carrasco-Valencia R. Andean indigenous food crops: nutritional value and bioactive compounds. University of Turku. University of Turku; 2011.
130. Valdiviezo-Campos JE, Rodriguez-Aredo CD, Ruiz-Reyes, S. G. Venegas-Casanova, E. A. Bussmann RW, Ganoza-Yupanqui ML. Identification of polyphenols by UPLC-MS/MS and their potential in silico antiviral activity from medicinal plants in Trujillo, Peru. J Pharm Pharmacogn Res. 2024;12(2):323–47.
131. Priego-Capote F. Solid–liquid extraction techniques. In: Analytical Sample Preparation

- With Nano- and Other High-Performance Materials [Internet]. Elsevier; 2021. p. 111–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978012822139600002X>
132. Li H, Chen B, Yao S. Application of ultrasonic technique for extracting chlorogenic acid from *Eucommia ulmoides* Oliv. (*E. ulmoides*). *Ultrason Sonochem* [Internet]. 2005 Mar;12(4):295–300. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1350417704000380>
 133. Craig AP, Fields C, Liang N, Kitts D, Erickson A. Performance review of a fast HPLC-UV method for the quantification of chlorogenic acids in green coffee bean extracts. *Talanta* [Internet]. 2016 Jul;154:481–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039914016302399>
 134. Bagdas D, Gul Z, Meade JA, Cam B, Cinkilic N, Gurun MS. Pharmacologic Overview of Chlorogenic Acid and its Metabolites in Chronic Pain and Inflammation. *Curr Neuroparmacol* [Internet]. 2020 Feb 14;18(3):216–28. Available from: <http://www.eurekaselect.com/175948/article>
 135. Park CM, Yoon H-S. Chlorogenic Acid as a Positive Regulator in LPS-PG-Induced Inflammation via TLR4/MyD88-Mediated NF- κ B and PI3K/MAPK Signaling Cascades in Human Gingival Fibroblasts. Brzozowski T, editor. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2022 Apr 9;2022:1–8. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2022/2127642/>
 136. Shin HS, Satsu H, Bae M-J, Zhao Z, Ogiwara H, Totsuka M, et al. Anti-inflammatory effect of chlorogenic acid on the IL-8 production in Caco-2 cells and the dextran sulphate sodium-induced colitis symptoms in C57BL/6 mice. *Food Chem* [Internet]. 2015 Feb;168:167–75. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0308814614009984>
 137. Vásquez López D. Calidad de vida en pacientes con artritis reumatoide en un centro médico privado en Lima, Perú [Internet]. Universidad Científica del Sur; 2022. Available from: <https://repositorio.cientifica.edu.pe/handle/20.500.12805/2586>
 138. Bender O, Atalay A. Polyphenol chlorogenic acid, antioxidant profile, and breast cancer. In: *Cancer* [Internet]. Elsevier; 2021. p. 311–21. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128195475000286>
 139. Wang Q, Liu T, Koci M, Wang Y, Fu Y, Ma M, et al. Chlorogenic Acid Alleviated AFB1-Induced Hepatotoxicity by Regulating Mitochondrial Function, Activating Nrf2/HO-1, and Inhibiting Noncanonical NF- κ B Signaling Pathway. *Antioxidants* [Internet]. 2023 Nov 22;12(12):2027. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/12/12/2027>

140. Shi H, Shi A, Dong L, Lu X, Wang Y, Zhao J, et al. Chlorogenic acid protects against liver fibrosis in vivo and in vitro through inhibition of oxidative stress. Clin Nutr [Internet]. 2016 Dec;35(6):1366–73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561416000935>
141. Velasquez RMA, Acevedo DMV, Paredes MGSP, Vargas CZ. Implementation and analysis of low-cost network for air pollution in Lima and Arequipa. In: 2022 IEEE XXIX International Conference on Electronics, Electrical Engineering and Computing (INTERCON) [Internet]. IEEE; 2022. p. 1–4. Available from: <https://ieeexplore.ieee.org/document/9870052/>
142. Changizi Z, Moslehi A, Rohani AH, Eidi A. Chlorogenic acid induces 4T1 breast cancer tumor's apoptosis via p53, Bax, Bel-2, and caspase-3 signaling pathways in BALB/c mice. J Biochem Mol Toxicol [Internet]. 2021 Feb 15;35(2). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbt.22642>
143. Figueredo KC, Guex CG, Graiczik J, Reginato FZ, Engelmann AM, Andrade CM De, et al. Caffeic acid and ferulic acid can improve toxicological damage caused by iron overload mediated by carbonic anhydrase inhibition. Drug Chem Toxicol [Internet]. 2024 Mar 3;47(2):147–55. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01480545.2022.2152043>
144. El Peruano. Minsa fortalece diagnóstico temprano de cáncer en establecimientos de salud [Internet]. 2021. Available from: <https://elperuano.pe/noticia/131427-minsa-fortalece-diagnostico-temprano-de-cancer-en-establecimientos-de-salud>
145. Li L, Su C, Chen X, Wang Q, Jiao W, Luo H, et al. Chlorogenic Acids in Cardiovascular Disease: A Review of Dietary Consumption, Pharmacology, and Pharmacokinetics. J Agric Food Chem [Internet]. 2020 Jun 17;68(24):6464–84. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jafc.0c01554>
146. Liang N, Kitts D. Role of Chlorogenic Acids in Controlling Oxidative and Inflammatory Stress Conditions. Nutrients [Internet]. 2015 Dec 25;8(1):16. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/8/1/16>
147. Quezada-Pinedo HG, Ahanchi NS, Cajachagua-Torres KN, Obeso-Manrique JA, Huicho L, Gräni C, et al. A comprehensive analysis of cardiovascular mortality trends in Peru from 2017 to 2022: Insights from 183,386 deaths of the national death registry. Am Hear J Plus Cardiol Res Pract [Internet]. 2023 Nov;35:100335. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2666602223000885>
148. Heitman E, Ingram DK. Cognitive and neuroprotective effects of chlorogenic acid. Nutr

- Neurosci [Internet]. 2017 Jan 2;20(1):32–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/1476830514Y.00000000146>
149. Wang X, Xi Y, Zeng X, Zhao H, Cao J, Jiang W. Effects of chlorogenic acid against aluminium neurotoxicity in ICR mice through chelation and antioxidant actions. *J Funct Foods* [Internet]. 2018 Jan;40:365–76. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1756464617306850>
 150. Fan Y, Li Y, Yang Y, Lin K, Lin Q, Luo S, et al. Chlorogenic Acid Prevents Microglia-Induced Neuronal Apoptosis and Oxidative Stress under Hypoxia-Ischemia Environment by Regulating the MIR497HG/miR-29b-3p/SIRT1 Axis. Shi Z, editor. *Dis Markers* [Internet]. 2022 May 25;2022:1–18. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/dm/2022/1194742/>
 151. Mucha-Samaniego L, Huaman M, Armada J, Mejia CR. Asociación entre la depresión y desnutrición en el adulto mayor de un distrito de la serranía central peruana durante la pandemia. *Nutr Clínica y Dietética Hosp*. 2023;43(4):1–12.
 152. Cifuentes J, Salazar VA, Cuellar M, Castellanos MC, Rodríguez J, Cruz JC, et al. Antioxidant and Neuroprotective Properties of Non-Centrifugal Cane Sugar and Other Sugarcane Derivatives in an In Vitro Induced Parkinson's Model. *Antioxidants* [Internet]. 2021 Jun 29;10(7):1040. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/10/7/1040>
 153. Obboh G, Agunloye OM, Adefegha SA, Akinyemi AJ, Ademiluyi AO. Caffeic and chlorogenic acids inhibit key enzymes linked to type 2 diabetes (in vitro): a comparative study. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* [Internet]. 2015 Mar 1;26(2):165–70. Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jbcpp-2013-0141/html>
 154. Seclen SN, Rosas ME, Arias AJ, Medina CA. Elevated incidence rates of diabetes in Peru: report from PERUDIAB, a national urban population-based longitudinal study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5(1):e000401.
 155. Tsuchiya T, Suzuki O, Igarashi K. Protective Effects of Chlorogenic Acid on Paraquat-induced Oxidative Stress in Rats. *Biosci Biotechnol Biochem* [Internet]. 1996 Jan 12;60(5):765–8. Available from: <https://academic.oup.com/bbb/article/60/5/765-768/5949202>
 156. Zhang J, Luo B, Liu J, Waqas M, Kulyar MF-A, Guo K, et al. Chlorogenic acid inhibits apoptosis in thiram-induced tibial dyschondroplasia via intrinsic pathway. *Environ Sci Pollut Res* [Internet]. 2021 Dec 16;28(48):68288–99. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11356-021-15286-3>
 157. Zeng L, Xiang R, Fu C, Qu Z, Liu C. The Regulatory effect of chlorogenic acid on gut-

- brain function and its mechanism: A systematic review. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2022 May;149:112831. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0753332222002190>
158. Yang R, Tian J, Liu Y, Zhu L, Sun J, Meng D, et al. Interaction mechanism of ferritin protein with chlorogenic acid and iron ion: The structure, iron redox, and polymerization evaluation. *Food Chem* [Internet]. 2021 Jul;349:129144. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0308814621001461>
159. Tice R. Chlorogenic Acid [327-97-9] and Caffeic Acid [331-39-5]: Review of Toxicological Literature. North Carolina: ILS; 1998. p. 1–120.

