ANALES RANF
www.analesranf.com

ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Efectos farmacológicos y seguridad de *Bixa orellana*: evidencia en modelos *in vivo* y estudios clínicos

Pharmacological Effects and Safety of *Bixa orellana*: Evidence from *In Vivo* Models and Clinical Studies

Sandra Liliana Hernández-Salón[1], Miguel Artavia Solís[2]

[1]Universidad Internacional de las Américas, San José, Costa Rica. ORCID: 0000-0001-6049-1639
[2]Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. ORCID: 0009-0002-0780-6376

e-mail: sahernandez@edu.uia.ac.cr; sandrasalon2000@gmail.com

Recibido el 14 de mayo de 2026; aceptado el 29 de septiembre de 2026
Disponible en internet el 30 de septiembre de 2026

PALABRAS CLAVE

Bixa orellana
Efectos farmacológicos
Fitoterapia
Toxicidad
Experimentación animal

RESUMEN

Introducción: *Bixa orellana* L. (achiote) es una planta medicinal ampliamente utilizada en América Latina por sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antimicrobianas, asociadas a diversos compuestos, entre ellos la bixina y la norbixina. Métodos: se realizó una revisión de la literatura científica con el objetivo de identificar y analizar los estudios sobre los efectos farmacológicos y toxicológicos de *B. orellana*. La búsqueda se efectuó en Google Scholar, EBSCOhost y PubMed con los términos «Bixa orellana AND rats», «Bixa orellana AND mice» y «Bixa orellana AND clinical trial». Se incluyeron artículos originales con resultados experimentales *in vivo* y estudios clínicos, y se excluyeron las investigaciones realizadas exclusivamente *in vitro* o *in silico*, las revisiones narrativas y los estudios sin resultados experimentales claros. Resultados: el 80,8 % de los artículos analizados correspondió a estudios preclínicos en modelos animales. Los principales efectos descritos fueron de tipo cardiometabólico, hepatoprotector, neuroprotector, inmunomodulador, antiinfeccioso y cicatrizante. Las semillas fueron la principal fuente de los compuestos bioactivos evaluados. Los estudios clínicos fueron escasos y se centraron principalmente en la salud bucal, dermatológica y metabólica, con reducción de la halitosis, mejora de la cicatrización y disminución de la oxidación de las LDL. Los estudios toxicológicos indicaron una baja toxicidad general y la ausencia de efectos genotóxicos significativos. Conclusiones: *B. orellana* presenta un potencial terapéutico respaldado principalmente por evidencia preclínica; sin embargo, se requieren más ensayos clínicos para confirmar su eficacia y su seguridad en humanos.

DOI:https://doi.org/10.53519/analesranf.2026.92.03.04
ISSN: 1697-4271 E-ISSN: 1697-428X/Derechos Reservados © 2026 Real Academia Nacional de Farmacia.
Este es un artículo de acceso abierto

ANALES RANF
www.analesranf.com

KEYWORDS

Bixa orellana
Pharmacological effects
Phytotherapy
Toxicity
Animal experimentation

ABSTRACT

Introduction: Bixa orellana *L. (annatto) is a medicinal plant widely used in Latin America for its antioxidant, anti-inflammatory, and antimicrobial properties, associated with several compounds, including bixin and norbixin. Methods: a review of the scientific literature was conducted to identify and analyze studies on the pharmacological and toxicological effects of* B. orellana. *The search was performed in Google Scholar, EBSCOhost, and PubMed using the terms "Bixa orellana AND rats," "Bixa orellana AND mice," and "Bixa orellana AND clinical trial." Original articles reporting* in vivo *experimental or clinical findings were included, whereas studies conducted exclusively* in vitro *or* in silico*, narrative reviews, and studies without sufficient experimental results were excluded. Results: 80.8% of the analyzed articles were preclinical studies in animal models. The main reported effects included cardiometabolic, hepatoprotective, neuroprotective, immunomodulatory, anti-infective, and wound-healing activities. Seeds were the primary source of the bioactive compounds evaluated. Clinical studies were limited and focused mainly on oral, dermatological, and metabolic health, showing reductions in halitosis, improved wound healing, and decreased LDL oxidation. Toxicological studies indicated low general toxicity and no significant genotoxic effects. Conclusions:* B. orellana *shows therapeutic potential supported mainly by preclinical evidence; however, additional clinical trials are needed to confirm its efficacy and safety in humans.*

1. INTRODUCCIÓN

Bixa orellana L. es una planta leñosa cuyos individuos adultos van desde arbustos de 1,5 m hasta árboles de 8 m, si bien en cultivo predominan las variedades de porte bajo y copa compacta. Su rasgo más llamativo son los frutos, cápsulas bivalvas dehiscentes de color rojizo o pardo, densamente espinosas (salvo en algunas variedades seleccionadas) y pubescentes, que contienen numerosas semillas con una sarcotesta vivamente coloreada, del amarillo o anaranjado al rojo vivo o rojo pardo. Sus flores son igualmente vistosas, grandes, con pétalos del blanco al rosado rojizo y numerosos estambres. Vegetativamente se caracteriza por sus hojas simples, acorazonadas y alternas, con estípulas deciduas, savia de color amarillo a anaranjado y pubescencia en los tallos y en el envés de las hojas (1, 2).

Esta especie se ha utilizado como tinte natural y condimento alimentario y, en la medicina tradicional, para el tratamiento de diversas dolencias. Empleada desde la época precolombina, su cultivo se extendió entre los pueblos originarios desde la Amazonía hasta Mesoamérica (3-5). Existen suficientes evidencias para situar su origen en la región amazónica, a partir de la domesticación de *Bixa urucurana* Willd. (6). En el ámbito etnofarmacológico se han empleado tanto las hojas como las semillas para tratar infecciones cutáneas, enfermedades venéreas, conjuntivitis, inflamaciones, trastornos digestivos, afecciones hepáticas, fiebre y enfermedades respiratorias, así como para favorecer la cicatrización de heridas y aliviar irritaciones de la piel (2, 4, 5, 7-9).

Otras culturas la han empleado también como protector solar natural, repelente de insectos y bronceador (2, 5, 9, 10). Además, sus semillas se han utilizado como antídoto en las intoxicaciones por piñoncillo o tempate (*Jatropha curcas* L.), yuca (*Manihot esculenta* Crantz) y jabillo (*Hura crepitans* L.) (4, 5, 11). Con la llegada del mal de Hansen o lepra a América durante la conquista, el aceite extraído de las semillas se utilizó con cierto éxito contra esta enfermedad, según relatan los cronistas españoles (4, 5, 7, 12). En esa misma época el cultivo de *B. orellana* se llevó a los trópicos y subtrópicos del Viejo Mundo, donde se incorporó a las farmacopeas de distintos pueblos, entre las que cabe destacar la medicina ayurvédica (1, 3, 8, 10, 11, 13).

Esta capacidad de *B. orellana* para tratar diversas dolencias se atribuye a la gran diversidad de compuestos bioactivos que contiene, principalmente apocarotenoides como la bixina y la norbixina, responsables del característico color rojo anaranjado de las semillas. Estos compuestos se han utilizado ampliamente como colorantes naturales en la industria alimentaria y han despertado el interés científico por sus actividades antioxidantes, antiinflamatorias y antimicrobianas. La planta contiene también otros metabolitos secundarios, como flavonoides, terpenoides, compuestos fenólicos y aceites esenciales, que probablemente contribuyen a sus efectos farmacológicos (5, 7, 14, 15).

En las últimas décadas se han desarrollado estudios experimentales con el objetivo de determinar el potencial terapéutico de esta especie en modelos *in vivo*, que han mostrado actividades biológicas relevantes, como efectos antiinflamatorios, hepatoprotectores, antimicrobianos, hipoglucemiantes y cicatrizantes. Estos hallazgos respaldan parcialmente los usos documentados en la medicina popular e indican el valor potencial de esta planta como fuente de compuestos bioactivos con propiedades farmacológicas (14). No obstante, a pesar del creciente interés por las propiedades farmacológicas de *B. orellana*, la información disponible sobre su perfil de seguridad y toxicidad sigue siendo limitada y, en algunos casos, contradictoria. Así ocurre con los marcadores de daño hepático: algunos autores observaron una mejora de la función hepática, con una disminución significativa de la aspartato aminotransferasa (AST) (16), mientras que otros no encontraron cambios estadísticamente significativos (17).

Dado su uso frecuente en la medicina tradicional y en las industrias alimentaria y cosmética, los estudios *in vivo* sobre su toxicología son esenciales para evaluar la seguridad de sus extractos y metabolitos activos. Por ello, este trabajo tiene como objetivo revisar los usos experimentales *in vivo* y el perfil de seguridad de esta especie, integrando la información fitoquímica y farmacológica disponible en la literatura científica. El análisis de estos aspectos permitirá una evaluación más completa del potencial terapéutico de la especie, así como identificar los posibles riesgos asociados a su uso, y contribuirá al desarrollo racional y seguro de fitoterapéuticos derivados de esta planta.

2. MÉTODOS

Se realizó una revisión narrativa de la literatura científica, mediante una búsqueda bibliográfica estructurada, con el objetivo de identificar y analizar los efectos biológicos, farmacológicos y toxicológicos de *Bixa orellana* L. descritos en investigaciones preclínicas *in vivo* y en estudios clínicos.

La búsqueda bibliográfica se realizó entre junio y el 30 de septiembre de 2025 en Google Scholar, EBSCOhost y PubMed, y abarcó los artículos publicados entre enero de 2015 y septiembre de 2025. Se utilizaron combinaciones de palabras clave en inglés y en español, entre ellas «Bixa orellana AND rats»,

«Bixa orellana AND mice», «Bixa orellana AND clinical trial», «Bixa orellana AND ratas», «Bixa orellana AND ratones» y «Bixa orellana AND ensayo clínico».

Se incluyeron los artículos originales publicados en revistas científicas indexadas que evaluaran los efectos farmacológicos o toxicológicos de *B. orellana*, de sus extractos o de sus compuestos derivados en modelos animales o en estudios clínicos. Se excluyeron las investigaciones realizadas exclusivamente en modelos *in vitro* o *in silico*, así como las revisiones, las tesis, las publicaciones duplicadas, los protocolos sin resultados y los estudios sin información experimental suficiente. No obstante, se incluyeron las investigaciones que, además de evaluaciones *in vitro* o *in silico*, presentaban resultados experimentales *in vivo* o clínicos, siempre que cumplieran los criterios de inclusión establecidos.

La selección de las publicaciones se realizó mediante la revisión de títulos y resúmenes, seguida de la evaluación del texto completo de los artículos potencialmente elegibles. Aunque el presente estudio es una revisión narrativa, se utilizó un diagrama de flujo adaptado de PRISMA 2020 para documentar de forma transparente el proceso de identificación, cribado, evaluación de la elegibilidad e inclusión de las publicaciones (Figura 1).

Por último, la información recopilada se sistematizó según el tipo de estudio, el modelo experimental, el órgano vegetal, la preparación o el compuesto evaluado y los principales efectos descritos. Se realizó una síntesis narrativa, acompañada de un análisis descriptivo y comparativo de los resultados, que consideró las actividades farmacológicas, los hallazgos toxicológicos y las posibles discrepancias asociadas a las dosis, las formulaciones y las condiciones experimentales. No se realizó un metaanálisis debido a la heterogeneidad de los diseños experimentales, de los modelos utilizados y de las variables evaluadas.

3. RESULTADOS

La búsqueda bibliográfica permitió identificar 269 registros, de los que se eliminaron 11 duplicados. Tras el cribado de 258 registros, se excluyeron 206 publicaciones y se evaluaron 52 artículos a texto completo. Finalmente, se incluyeron 52 estudios: 42 investigaciones preclínicas (80,8 %) y 10 estudios clínicos (19,2 %) (Figura 1).

En las Tablas 1, 2 y 3 se sintetiza la información más relevante de los estudios analizados: los modelos experimentales, los compuestos evaluados y los principales efectos farmacológicos y toxicológicos descritos. Estas tablas permiten comparar de forma estructurada los hallazgos y facilitan la identificación de tendencias, de las áreas más investigadas y de los vacíos en la evidencia disponible sobre *Bixa orellana*.

En la Tabla 4 se presenta un análisis comparativo de las discrepancias observadas entre los estudios incluidos para los principales parámetros evaluados.

Tabla 1. Caracterización de los estudios preclínicos en modelos animales según la categoría de salud, el órgano diana y los resultados farmacológicos de *Bixa orellana*

Categoría de salud	Órgano y preparación / compuesto	Modelo animal	N.º	Problemas específicos	Resultados clave	Ref.
Salud cardiovascular y metabolismo	Semillas: aceite de semilla, bixina y norbixina (activador de PPARγ)	Ratas (Wistar), conejos, ratones	4	Hipertensión, dislipidemia y aterosclerosis	Reducción de la presión arterial sistólica, los triglicéridos y el colesterol LDL; aumento del colesterol HDL y prevención de placas de ateroma	18-21

Categoría de salud	Órgano y preparación / compuesto	Modelo animal	N.º	Problemas específicos	Resultados clave	Ref.
	Semillas: bixina purificada (pureza ≥ 99 %), norbixina y extracto rico en carotenoides	Ratas (Wistar, albinas), ratones	4	Diabetes mellitus (hiperglucemia) y resistencia a la insulina	Efecto hipoglucemiante significativo; la bixina restauró la tolerancia a la glucosa y redujo la HbA1c	22-25
Infecciones y parasitosis	Hojas y semillas: extractos acetónicos y metanólicos, y ácido elágico	Peces (tambaquí), ratones	5	Monogeneos branquiales, leishmaniasis y *Mycobacterium abscessus*	Eficacia del 100 % frente a los parásitos branquiales en peces; reducción de la carga de micobacterias	26-30
Neuroprotección y comportamiento	Semillas y hojas: bixina aislada y extractos foliares metanólicos	Ratas (Wistar), ratones (Swiss)	4	Convulsiones, psicosis y neurotoxicidad por glutamato monosódico	Prevención de las convulsiones inducidas por PTZ; mejora de la memoria y reducción del daño oxidativo neuronal	25, 31-33
Salud ósea	Semillas: aceite purificado, gránulos (Chronic®) y tocotrienoles (δ y γ)	Ratas (Sprague-Dawley, Wistar)	4	Osteoporosis por ovariectomía u orquiectomía	Mejora de la microestructura trabecular, el volumen óseo y los niveles de calcio; efecto protector sinérgico con la testosterona	34-38
Hepatoprotección y toxicología	Corteza (la más eficaz), hojas y raíces: infusión, decocción y aceite estandarizado	Ratas (Wistar), ratones (albinos)	4	Daño hepático por fármacos (paracetamol) o compuestos químicos (CCl_4)	La infusión de corteza redujo drásticamente la ALT (de forma similar a la silimarina) y la necrosis hepática por paracetamol	16, 17, 39, 40
Inmunomodulación y hematología	Semillas y hojas: nanodispersión de aceite y extracto etanólico foliar	Pez cebra, ratas, ratones	4	Inflamación sistémica y perfil hematológico	Reducción de leucocitos y plaquetas (efecto antiagregante); modulación eficaz de la respuesta inflamatoria en peces	41-44
Salud gastrointestinal	Hojas: extracto hidroetanólico (liofilizado) y bixina purificada	Ratas (Wistar), ratones	3	Diarrea secretora y colitis ulcerosa inducida	Inhibición del 88 % de la diarrea; reducción de las lesiones colónicas y restauración de las defensas antioxidantes (SOD, CAT)	45-47
Dermatología y cicatrización	Semillas: aceite, bixina tópica y nanogel de plata	Ratas (Wistar), ratones	3	Cicatrización de heridas y fotodaño UV	Aceleración de la epitelización en 7 días; protección dependiente de NRF2 frente al encanecimiento y el daño solar	48-50
Oncología	Hojas y semillas: bixina purificada y extractos foliares	Modelos *in vitro* (Caco-2, SW480)	2	Cáncer colorrectal y proliferación tumoral	Inducción de apoptosis y reducción del volumen tumoral mediante activación del estrés del retículo endoplásmico	51, 52
Dolor y nocicepción	Semillas: aceite purificado, bixina y nanodispersión inyectable	Ratas (Wistar)	2	Dolor agudo (térmico, químico) e inflamación aguda	Potente sinergia con extractos ricos en cannabidiol en la reducción del dolor; reducción del edema de pata y de las contorsiones abdominales	53, 54
Estrés ambiental y nutricional	Semillas: polvo de semilla como suplemento dietético	Peces (carpín dorado), pollos (broiler)	2	Estrés por frío y estrés oxidativo nutricional	Mejora significativa de la pigmentación cutánea y del perfil lipídico tras la eclosión	55, 56
Salud articular	Hojas: fracción de acetato de etilo (BoEA) rica en ácido elágico	Ratas (Wistar)	1	Osteoartritis de rodilla inducida por MIA	Atenuación del daño articular, reducción de la alodinia mecánica y supresión de citocinas proinflamatorias (TNF-α)	57

ALT: alanina aminotransferasa; BoEA: fracción de acetato de etilo de *B. orellana*; CAT: catalasa; HbA1c: hemoglobina glucosilada; MIA: monoyodoacetato sódico; NRF2: factor nuclear eritroide 2 relacionado con el factor 2; PPARγ: receptor gamma activado por proliferadores de peroxisomas; PTZ: pentilenotetrazol; SOD: superóxido dismutasa; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa.

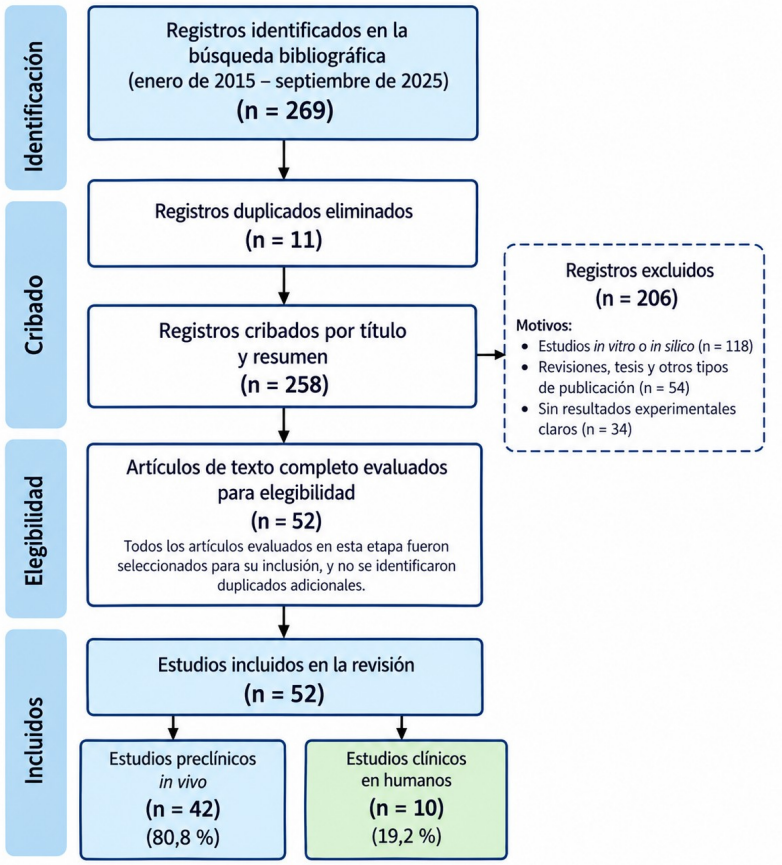


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios, adaptado de PRISMA 2020.

Tabla 2. Caracterización de los estudios clínicos en humanos sobre *Bixa orellana* según la categoría del problema de salud, el tipo de intervención y los principales hallazgos

Categoría	Problema específico de salud	Órgano de la planta y tipo de extracto	Tamaño de la muestra	N.º	Resultados / hallazgos clave	Ref.
Salud bucal	Halitosis en niños y jóvenes	Semillas: extracto en espray (20 %) y tinte de urucum	52 niños y 39 pacientes (protocolo)	2	Reducción significativa de los compuestos sulfurados volátiles y mantenimiento del efecto hasta 30 días mediante terapia fotodinámica	58, 59
	Caries dentales profundas	Semillas: extracto (20 %)	160 dientes (protocolo)	1	El extracto busca potenciar la acción antimicrobiana y reducir el riesgo de exposición pulpar en tratamientos mínimamente invasivos	60
Salud dermatológica	Cicatrización de heridas postoperatorias	Semillas: ungüento (extracto al 7 % en vaselina)	89 pacientes	1	Mejora significativa de la vascularización, la pigmentación y la flexibilidad de las cicatrices, que se asemejaron más a la piel sana	61
	Fotoprotección e irritación dérmica	Semillas: extracto oleoso en nanopartículas lipídicas	3 voluntarios sanos	1	Inocuidad en la piel humana; el aceite permitió reducir los filtros químicos manteniendo el factor de protección solar (FPS)	62

Categoría	Problema específico de salud	Órgano de la planta y tipo de extracto	Tamaño de la muestra	N.º	Resultados / hallazgos clave	Ref.
Salud metabólica y cardiovascular	Percepción de saciedad y control del peso	Semillas: polvo (bixina 1,2 mg/kg) en matriz de huevo	105 adultos sanos	1	Aumento clínicamente significativo de la percepción de saciedad y plenitud tras 8 semanas de consumo	63
	Oxidación de las LDL y estrés oxidativo	Semillas: polvo (bixina) y extracto alcalino (norbixina)	16 voluntarios sanos	1	La bixina redujo significativamente la oxidación de los lípidos de las LDL y los niveles de metabolitos del óxido nítrico (NOx)	64
Salud genitourinaria	Hiperplasia benigna de próstata (HBP)	Semillas: polvo fitoterapéutico (cápsulas Dprost al 10 %)	32 pacientes	1	El 87,5 % de los pacientes mostró buena respuesta clínica, con mejora de los síntomas urinarios y de la calidad de vida, sin efectos adversos	65
Enfermedades tropicales y fitoquímica	Leishmaniasis y análisis de metabolitos	Hojas y semillas: extractos etanólicos y mezclas hidroalcohólicas	30 entrevistas y 475 informes de uso	2	Presencia de terpenoides y flavonoides con actividad inhibitoria frente a amastigotes de *Leishmania* y efectos inmunomoduladores	66, 67

LDL: lipoproteínas de baja densidad; N.º: número de estudios.

Tabla 3. Caracterización de los estudios toxicológicos de *Bixa orellana*: tipo de ensayo, modelo experimental y principales hallazgos de seguridad

Categoría de ensayo toxicológico	Tipo de ensayo	Órgano vegetal / extracto o molécula	Modelo experimental / estudio clínico	Resultados / hallazgos clave	Ref.
Toxicidad sistémica y genotoxicidad	Toxicidad oral aguda, irritación dérmica, test de micronúcleos y ensayo del cometa	Hojas: extractos acuoso, salino e hidroetanólico	Ratones Swiss (machos y hembras)	Dosis de 2000 mg/kg seguras; sin signos de toxicidad, irritación dérmica ni daño genético	30
Toxicidad subcrónica y mutagenicidad	Estudio de 90 días, test de Ames y de micronúcleos *in vivo*	Semillas: aceite con ~80 % de geranilgeraniol (*trans*-GGOH)	Ratas Wistar y bacterias (*Salmonella* Typhimurium)	NOAEL de 725 mg/kg/día para efectos sistémicos; ausencia de potencial mutagénico	40
Toxicidad aguda en organismos acuáticos	Determinación de la DL_{50} y análisis histopatológico de órganos	Semillas: nanodispersión inyectable de aceite (NBO) rica en tocotrienoles	Pez cebra (*Danio rerio*)	DL_{50} de 830,6 mg/kg; dosis de 20-40 mg/kg seguras y antiinflamatorias	41
Toxicidad aguda y citotoxicidad	Toxicidad oral y letalidad en *Artemia salina*	Hojas: extractos metanólico y de *n*-hexano	Ratones Swiss y *Artemia salina*	DL_{50} > 4000 mg/kg; el extracto metanólico fue más tóxico para los nauplios (CL_{50}: 176,16 µg/mL)	32
Toxicidad local y orgánica	Compatibilidad intramuscular y marcadores bioquímicos	Semillas: nanodispersión de aceite (Chronic In®) con tocotrienoles	Ratas Wistar	Dosis i.m. de 1-5 mg/kg seguras; 10 mg/kg causó infiltración leucocitaria local sin daño sistémico	68
Toxicidad sistémica (letalidad)	Determinación de la DL_{50} intraperitoneal	Hojas: extracto etanólico y fracciones	Ratones Swiss albinos	DL_{50} i.p. de 1697,06 mg/kg; mortalidad a partir de 1400 mg/kg	44
Toxicidad predictiva *in silico*	Modelado computacional TOPKAT (carcinogenicidad y mutagenicidad)	Hojas: ácido elágico	Modelos computacionales (roedores)	Predicción de ausencia de potencial carcinogénico o mutagénico y baja toxicidad oral (DL_{50}: 0,428 g/kg)	29
Citotoxicidad *in vitro*	Ensayo de viabilidad celular (MTT)	Semillas: extracto oleoso	Células VERO (riñón de mono)	Diluciones ≤ 0,1 % mostraron toxicidad; 0,01 % fue la concentración segura para los estudios *in vivo*	48

Categoría de ensayo toxicológico	Tipo de ensayo	Órgano vegetal / extracto o molécula	Modelo experimental / estudio clínico	Resultados / hallazgos clave	Ref.
Seguridad bioquímica aguda	Evaluación de enzimas hepáticas (ALT) y marcadores de daño	Corteza: infusión acuosa	Ratones albinos	La dosis de 500 mg/kg no mostró diferencias significativas con el control, lo que sugiere seguridad	39
Citotoxicidad y apoptosis	Ensayo MTT y morfología por fluorescencia	Hojas: extracto metanólico	Células MCF-7 y EAC	Citotoxicidad del 44,09 % en MCF-7; fragmentación del ADN y condensación nuclear	52
Citotoxicidad oncológica	Ensayo de viabilidad CCK-8	Semillas: bixina pura	Líneas celulares Caco-2 y SW480	La bixina indujo estrés del retículo endoplásmico e inhibió el crecimiento de las células tumorales	51
Seguridad clínica en humanos	Ensayo cruzado aleatorizado (bioquímica sanguínea)	Semillas: bixina purificada (0,05 mg/kg)	16 voluntarios sanos	Sin alteraciones de urea, creatinina, AST ni ALT tras 7 días de suplementación	64
Inocuidad dérmica en humanos	Tomografía multifotónica (MPT-FLIM)	Semillas: nanopartículas con aceite de urucum	3 voluntarios sanos	Las formulaciones no indujeron respuestas tóxicas ni cambios en el estado redox de la piel	62

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; CL_{50}: concentración letal 50; DL_{50}: dosis letal 50; EAC: carcinoma ascítico de Ehrlich; GGOH: geranilgeraniol; i.m.: intramuscular; i.p.: intraperitoneal; MPT-FLIM: tomografía multifotónica con imagen de tiempo de vida de fluorescencia; NOAEL: nivel sin efecto adverso observado.

Tabla 4. Discrepancias en los hallazgos descritos según los parámetros evaluados

Parámetro	Hallazgo A	Hallazgo B
Triglicéridos	El tratamiento no produjo variaciones estadísticamente significativas de los triglicéridos (16)	Se registró una reducción marcada de los triglicéridos tras la suplementación (21)
AST	Mejora de la función hepática por disminución significativa de la AST (16)	Sin cambios estadísticamente significativos de la AST (17)
ALT	Reducción de la ALT tras un daño hepático previo (39)	Aumento significativo, únicamente, de la ALT plasmática tras el uso de productos derivados (34)
Hematología (eritrocitos)	El extracto de hoja aumentó significativamente el recuento de eritrocitos (44)	Una dosis intermedia no produjo diferencias significativas en el recuento de eritrocitos (45)

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa.

4. DISCUSIÓN

Diversos autores han señalado que la mayor parte de la evidencia farmacológica disponible sobre *B. orellana* procede de estudios preclínicos, principalmente experimentos *in vitro* y modelos animales, mientras que los ensayos clínicos en humanos siguen siendo escasos (9, 14). Las Tablas 1 a 3 reflejan esta tendencia: las investigaciones clínicas son muchas menos que los estudios *in vivo* y representan solo el 19,2 % del total de estudios analizados.

En cuanto a los modelos animales, predominan las ratas (27 ensayos) y los ratones (20 ensayos), lo que concuerda con su amplio uso en la investigación biomédica por su similitud genética y fisiológica con el ser humano, su bajo costo de mantenimiento, su facilidad de manejo y su rápida reproducción. En tercer lugar se sitúan varias especies de peces (4 ensayos). Cabe señalar que algunas investigaciones emplearon más de un modelo animal, por lo que el número total de modelos contabilizados supera el de estudios preclínicos incluidos en la revisión. Una de las especies utilizadas es el pez cebra (*Danio rerio*), que se ha convertido en un modelo ampliamente empleado en farmacología y toxicología por su bajo costo, su rápida reproducción, su facilidad de mantenimiento y la posibilidad de realizar evaluaciones de toxicidad y cri-

bado de compuestos en un organismo vertebrado, lo que contribuye a reducir el uso de mamíferos en investigación de acuerdo con el principio de las 3R (reemplazo, reducción y refinamiento) (69, 70).

Según el análisis de los estudios preclínicos resumidos en la Tabla 1, la mayor parte de la investigación se dirige a los trastornos metabólicos y cardiovasculares, con 4 estudios sobre diabetes (diabetes mellitus y resistencia a la insulina) y 4 sobre salud cardiovascular (dislipidemia, hipertensión, obesidad y aterosclerosis). Ello se explica por su alta prevalencia y su peso en la carga mundial de enfermedad. La diabetes, la obesidad, la dislipidemia y la hipertensión son importantes factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y de otras complicaciones crónicas, que generan una gran carga económica para los sistemas de salud y para la economía mundial, con costos estimados en alrededor de 863 000 millones de dólares anuales y proyecciones que superan el billón de dólares para 2030 (71).

Además de su carga económica, las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el mundo: producen alrededor del 26,8 % de las defunciones, cerca de 19,4 millones de fallecimientos anuales (72). Este impacto sanitario y económico explica el creciente interés científico por comprender los mecanismos fisiopatológicos de los trastornos cardiometabólicos y por desarrollar nuevas estrategias terapéuticas para su prevención y tratamiento, en las que los metabolitos vegetales, como los de *B. orellana*, despiertan gran interés (73).

Les siguen en número de publicaciones los trabajos dirigidos a encontrar moléculas para tratar infecciones bacterianas y parasitarias, con un total de 5 artículos. Ello responde al creciente problema de la resistencia a los antimicrobianos, una de las principales amenazas para la salud pública mundial, que se asoció a aproximadamente 4,95 millones de muertes en 2019. Además, el desarrollo de nuevos fármacos antiinfecciosos ha sido limitado en las últimas décadas, especialmente en el caso de los antiparasitarios, lo que ha impulsado la búsqueda de nuevas moléculas de origen natural (74-76).

A continuación, con 4 artículos cada una, se sitúan las categorías de salud ósea, neuroprotección y comportamiento, hepatoprotección y toxicología, e inmunomodulación y hematología. La relevancia de la salud ósea obedece a la elevada carga mundial de enfermedades como la osteoporosis, que se asocian a un aumento significativo de la discapacidad, las fracturas y la mortalidad, lo que ha impulsado la investigación orientada a comprender sus mecanismos y sus posibles estrategias terapéuticas (77).

Los ensayos de neuroprotección y comportamiento son valiosos si se considera que las enfermedades neurológicas y los trastornos del comportamiento constituyen un importante problema de salud pública por su elevada carga de enfermedad, discapacidad y costos económicos. Se estima que los trastornos neurológicos afectan a más de 3000 millones de personas y son una de las principales causas de años de vida ajustados por discapacidad en el mundo, al igual que los trastornos mentales como la depresión y la ansiedad (78, 79).

Los estudios de hepatoprotección y toxicología son esenciales por el papel central del hígado en el metabolismo y la detoxificación de los xenobióticos (fármacos y toxinas). Además, las enfermedades hepáticas afectan a más de 1500 millones de personas en el mundo, y la hepatotoxicidad inducida por fármacos es una de las principales causas de fracaso en el desarrollo de medicamentos. Por ello, estos estudios son fundamentales para identificar compuestos capaces de prevenir o reducir el daño hepático y para evaluar la seguridad de nuevas moléculas con potencial terapéutico (80).

En cuanto a la inmunomodulación y la hematología, los estudios que muestran una reducción del reclutamiento leucocitario, una disminución de la agregación plaquetaria y una modulación de la respuesta inflamatoria son relevantes, porque estos procesos están estrechamente vinculados a los mecanismos de tromboinflamación implicados en las enfermedades cardiovasculares, lo que hace necesario identificar compuestos con potencial antiinflamatorio y antiagregante. La Tabla 1 recoge además el uso de peces como herramienta para estudiar la migración leucocitaria y la modulación de la inflamación *in vivo*, lo que permite evaluar de manera eficiente el potencial farmacológico de nuevos compuestos bioactivos (71, 81, 82).

Por el contrario, áreas como la salud gastrointestinal, la dermatología, la oncología, el dolor o la salud articular cuentan con menos estudios, lo que puede explicarse por la priorización histórica de la investigación sobre los trastornos cardiometabólicos y los procesos inflamatorios, que suponen una mayor carga mundial de enfermedad. Además, algunas de estas aplicaciones representan líneas de investigación más recientes o requieren modelos experimentales más complejos, lo que ha limitado el número de estudios disponibles sobre *B. orellana* (9, 83).

La Tabla 1 muestra también un claro predominio del uso de las semillas (19 estudios), asociadas principalmente a efectos metabólicos, cardiovasculares e inflamatorios. Los estudios que combinan hojas y semillas (15 estudios) se orientan a aplicaciones más complejas, como las infecciones, la neuroprotección y la inmunomodulación. En menor medida, las hojas (4 estudios) se emplean en el sistema gastrointestinal y en procesos inflamatorios localizados, mientras que la corteza, las hojas y las raíces (4 estudios) se centran en la hepatoprotección. Ello concuerda con la literatura, que identifica las semillas como la principal fuente de compuestos bioactivos de esta planta (10, 84).

La Tabla 2 resume los estudios clínicos identificados. A diferencia de los estudios preclínicos en modelos animales, que han explorado diversas aplicaciones terapéuticas de *B. orellana* (efectos cardiometabólicos, antiinfecciosos, neuroprotectores, gastrointestinales, dermatológicos y oncológicos, entre otros), la evidencia clínica en humanos es todavía limitada. Los estudios disponibles se concentran principalmente en la salud bucal, dermatológica y metabólica, además de un ensayo sobre hiperplasia benigna de próstata y un estudio etnobotánico relacionado con infecciones. Ello refleja que la investigación sobre *B. orellana* se encuentra aún en una fase predominantemente preclínica, en la que los modelos experimentales permiten explorar los mecanismos de acción y los perfiles de seguridad antes de su validación en ensayos clínicos (70, 85).

En concordancia con los estudios *in vivo*, las semillas siguen siendo el órgano más utilizado en los estudios clínicos, aunque con aplicaciones más específicas, como la salud bucal, dermatológica y metabólica. En cambio, el uso de las hojas y de otros órganos vegetales, ampliamente explorado en modelos preclínicos, tiene una presencia limitada en humanos. Ello pone de manifiesto una brecha entre la investigación experimental y su aplicación clínica, pese a la coherencia en la relevancia de las semillas como principal fuente bioactiva (10, 84).

En cuanto a los estudios toxicológicos (Tabla 3), predomina la evidencia en modelos animales (ratones, ratas y pez cebra), mientras que los estudios en humanos son escasos y se limitan a evaluaciones de seguridad. Ello indica que la caracterización toxicológica de *B. orellana* se encuentra aún en una fase principalmente preclínica, aunque con algunos avances hacia su validación clínica. Los ensayos incluyen toxicidad aguda y subcró-

nica, genotoxicidad, mutagenicidad y citotoxicidad, y muestran en general una baja toxicidad a dosis elevadas y márgenes de seguridad definidos (NOAEL = 725 mg/kg/día). Además, pruebas como las de micronúcleos, del cometa y de Ames no evidencian daño genético, lo que respalda su perfil de seguridad (40, 86).

Por otra parte, los ensayos de toxicidad local y de dependencia de la dosis indican que, aunque muchas formulaciones presentan un perfil de seguridad favorable a concentraciones bajas o moderadas, pueden producirse efectos adversos a dosis más elevadas o según la vía de administración, como la infiltración leucocitaria tras la administración intramuscular. Los estudios de citotoxicidad *in vitro* muestran un comportamiento dependiente de la concentración, con toxicidad a dosis elevadas en células normales, pero también efectos selectivos sobre células tumorales, lo que sugiere un posible potencial terapéutico que requiere investigaciones adicionales. Asimismo, los análisis *in silico* sugieren una baja probabilidad de carcinogenicidad o mutagenicidad de determinados compuestos, aunque estos resultados requieren validación experimental. Finalmente, los estudios clínicos en humanos, aunque escasos, no describen alteraciones bioquímicas y sí una buena tolerabilidad dérmica, resultados que concuerdan con algunos hallazgos preclínicos y con estudios clínicos anteriores (87, 88).

Como complemento de la evidencia toxicológica, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) evaluó la seguridad de los extractos de *B. orellana* utilizados como aditivos alimentarios (E 160b) y estableció ingestas diarias admisibles de 6 mg/kg de peso corporal al día para la bixina y de 0,3 mg/kg de peso corporal al día para la norbixina. Las estimaciones de exposición alimentaria se mantuvieron en general por debajo de estos límites, aunque se identificaron posibles superaciones de la ingesta diaria admisible de norbixina en determinados escenarios de consumo elevado en la población infantil. Si bien la evaluación no identificó preocupaciones relevantes de carcinogenicidad o de toxicidad para la reproducción, los resultados equívocos de genotoxicidad del extracto Annatto E impidieron establecer conclusiones definitivas sobre su seguridad. Asimismo, se han documentado reacciones alérgicas poco frecuentes asociadas al consumo de achiote, como urticaria, angioedema y anafilaxia, posiblemente relacionadas con proteínas residuales de las semillas. Por otra parte, los efectos experimentales de la bixina sobre determinadas isoenzimas del citocromo P450 y la actividad hipoglucemiante de la norbixina sugieren posibles interacciones farmacológicas, aunque su relevancia clínica no se ha establecido. Estos hallazgos subrayan la importancia de considerar la composición de los extractos, las dosis y las condiciones de exposición al evaluar la seguridad de esta especie (89).

La Tabla 4 resume las discrepancias observadas entre los estudios analizados. Se aprecia una alta variabilidad de los resultados, característica de los estudios con productos naturales. Las diferencias entre hallazgos no indican necesariamente inconsistencias, sino que reflejan la heterogeneidad de factores experimentales como el tipo de extracto, el órgano vegetal utilizado, la dosis, el modelo biológico, el estado fisiológico de los sujetos y las condiciones de cultivo de las plantas de las que se obtuvieron los extractos (13, 90). Por ejemplo, en cuanto a los niveles de triglicéridos, Rashid y colaboradores (16) no encontraron diferencias significativas, mientras que da Silva y colaboradores (21) sí describieron cambios. Estas discrepancias podrían relacionarse con las diferencias metodológicas entre ambos estudios, en particular con el modelo experimental. Da Silva y colaboradores emplearon ratas Wistar sometidas a una dieta hipercalórica para inducir dislipidemia y es-

teatosis hepática, y evaluaron los efectos de la bixina administrada con la alimentación durante 25 días. En cambio, Rashid y colaboradores utilizaron ratas Swiss albinas con hepatotoxicidad inducida por tetracloruro de carbono y administraron un extracto etanólico de frutos de *Bixa orellana* durante 42 días. Por tanto, las diferencias en el origen del daño hepático, la composición de las preparaciones evaluadas, las dosis y la duración del tratamiento podrían contribuir a explicar la variabilidad de los resultados (16, 21).

En el caso de la AST, Rashid y colaboradores (16) observaron una disminución de la enzima, indicativa de una mejora de la función hepática, mientras que Bhat y colaboradores (17) no encontraron diferencias significativas; al igual que en el caso anterior, se ensayaron extractos distintos: el primer grupo, bixina y norbixina, y el segundo, un extracto acuoso de hojas. Por tanto, las discrepancias observadas no se limitan a parámetros concretos, sino que reflejan una heterogeneidad general de los diseños experimentales. Factores como el tipo de extracto, el órgano vegetal, la dosis, el modelo animal y las condiciones experimentales influyen significativamente en los resultados descritos.

Finalmente, al comparar los hallazgos experimentales con los usos tradicionales, se observa que varios de los efectos farmacológicos descritos en los estudios preclínicos respaldan directamente las aplicaciones etnobotánicas de *Bixa orellana*, en particular en el tratamiento de infecciones, inflamación, trastornos digestivos, afecciones cutáneas y procesos de cicatrización. En este sentido, los estudios en modelos animales demuestran actividad antimicrobiana frente a bacterias y parásitos, así como efectos antiinflamatorios, hepatoprotectores y cicatrizantes, lo que coincide con su uso tradicional en infecciones cutáneas, enfermedades hepáticas y heridas (2, 5, 7, 8, 14).

Por su parte, la evidencia clínica, aunque todavía limitada, también respalda parcialmente estos usos, especialmente en los ámbitos dermatológico, bucal y metabólico, con efectos beneficiosos sobre la cicatrización, el control microbiano y el estrés oxidativo (Tabla 2). No obstante, otras aplicaciones etnobotánicas, como su uso en enfermedades respiratorias o venéreas o como antídoto, carecen aún de validación experimental suficiente, lo que pone de relieve la necesidad de ampliar los estudios clínicos para confirmar estos efectos y consolidar su uso terapéutico basado en la evidencia.

Aunque se realizó una búsqueda bibliográfica estructurada, esta revisión narrativa presenta algunas limitaciones metodológicas que deben considerarse al interpretar los resultados. En primer lugar, la búsqueda se restringió a Google Scholar, EBSCOhost y PubMed, lo que pudo excluir estudios relevantes de otras fuentes. Asimismo, el uso de términos de búsqueda únicamente en inglés y en español pudo limitar la identificación de investigaciones publicadas en otras lenguas. También existe un posible sesgo de publicación, dado que los estudios con resultados positivos tienden a publicarse con mayor frecuencia. Por último, la exclusión de los estudios *in vitro* e *in silico*, aunque intencionada para delimitar el alcance, impide una comprensión más completa de los mecanismos de acción de *Bixa orellana*.

Esta revisión permite identificar importantes vacíos en la investigación sobre el uso biomédico de esta planta, como la escasez de ensayos clínicos, la falta de estandarización de los extractos y la escasa caracterización farmacocinética de los compuestos activos. Aunque los estudios toxicológicos sugieren un perfil de seguridad favorable, siguen siendo necesarios estudios a largo plazo y en poblaciones específicas. En conjunto, estos aspectos evidencian una brecha entre la evidencia preclínica y su aplicación clínica, y ponen de

relieve la necesidad de investigaciones más estandarizadas y traslacionales.

5. CONCLUSIONES

La evidencia científica disponible indica que *Bixa orellana* posee un amplio potencial farmacológico, respaldado principalmente por estudios preclínicos en modelos *in vivo* que muestran efectos relevantes de tipo cardiometabólico, antiinfeccioso, neuroprotector, hepatoprotector, inmunomodulador y dermatológico. Estos hallazgos son coherentes con sus usos tradicionales y se atribuyen principalmente a la presencia de compuestos bioactivos como la bixina y la norbixina.

Sin embargo, la evidencia clínica en humanos es todavía limitada y se concentra en áreas concretas, lo que pone de manifiesto la necesidad de ampliar los ensayos clínicos para validar su eficacia terapéutica y establecer recomendaciones basadas en la evidencia. Asimismo, los estudios toxicológicos disponibles sugieren un perfil de seguridad favorable a dosis moderadas, aunque se han identificado posibles efectos adversos dependientes de la dosis y de la vía de administración.

Se observan además discrepancias entre estudios, atribuibles a la variabilidad de los extractos utilizados, las dosis, los modelos experimentales y las condiciones metodológicas, lo que subraya la importancia de estandarizar los protocolos de investigación.

En conjunto, *Bixa orellana* representa una fuente prometedora para el desarrollo de fitoterapéuticos; no obstante, se requieren más estudios clínicos, así como una mejor caracterización farmacocinética y toxicológica, para garantizar su uso seguro y eficaz en humanos.

6. AGRADECIMIENTOS

Al Departamento de Investigación e Innovación de la Universidad Internacional de las Américas, por su apoyo y colaboración durante el desarrollo de este trabajo.

7. REFERENCIAS

1. Morales JF, González Arce LA. Bixaceae. En: Hammel BE, Grayum MH, Herrera C, Zamora N, editores. Manual de Plantas de Costa Rica. Vol. IV, parte 2. Monogr Syst Bot Missouri Bot Gard. 2020;138:116-120.
2. Paniagua-Zambrana NY, Bussmann RW, Romero C. *Bixa orellana* L. Bixaceae. En: Paniagua-Zambrana N, Bussmann R, editores. Ethnobotany of the Andes. Ethnobotany of Mountain Regions. Cham: Springer; 2020. doi:10.1007/978-3-319-77093-2_39-1.
3. Grenand P, Moretti C, Jacquemin H, Prévost MF, editores. Pharmacopées traditionnelles en Guyane: créoles, wayãpi, palikur. Paris: IRD Éditions; 2018.
4. Martínez M. Las plantas medicinales de México. 2.ª ed. Sociedad Herbolaria de América; 2023.
5. Rodríguez-Navas H. La utilidad de las plantas medicinales en Costa Rica. 2.ª ed. Heredia: EUNA; 2017.
6. Moreira PA, Lins J, Dequigiovanni G, Veasey EA, Clement CR. The domestication of annatto (*Bixa orellana*) from *Bixa urucurana* in Amazonia. Econ Bot. 2015;69(2):127-135. doi:10.1007/s12231-015-9304-0.
7. Cáceres A. Vademécum nacional de plantas medicinales. Guatemala: Editorial Universitaria, Universidad de San Carlos de Guatemala; 2009.
8. Germosén-Robineau L. Farmacopea vegetal caribeña. 3.ª ed. Mérida (Yucatán): Centro de Investigación Científica de Yucatán; 2014.
9. Molina-Romani SP, Bonilla-Rivera PE, de Albuquerque RDDG. A review of *Bixa orellana* L. (annatto) leaves as medicinal resource: use in the population as complementary medicine, phytotherapeutic action and quality parameters. Nat Resour Hum Health. 2023;3(2):277-285. doi:10.53365/nrfhh/161027.
10. Ashraf A, Ijaz MU, Muzammil S, Nazir MM, Zafar S, Zihad SNK, et al. The role of bixin as antioxidant, anti-inflammatory, anticancer, and skin protecting natural product extracted from *Bixa orellana* L. Fitoterapia. 2023;169:105612. doi:10.1016/j.fitote.2023.105612.
11. Pillai S, Soni S, Dhulap S, Hirwani RR. Pharmacological and cosmeceutical applications of *Bixa*

orellana L.: a review of the scientific and patent literature. Indian J Nat Prod Resour. 2018;9(4):281-289. doi:10.56042/ijnpr.v9i4.12972.

12. Oliveira IVPM, Deps PD, Antunes JMAP. Armadillos and leprosy: from infection to biological model. Rev Inst Med Trop São Paulo. 2019;61:e44. doi:10.1590/S1678-9946201961044.
13. Purushothaman T, Irfanamol K. Ethnobotany, phytochemistry, and pharmacological efficacy of *Bixa orellana*: a review. Shanlax Int J Arts Sci Humanit. 2021;9(2):162-169. doi:10.34293/sijash.v9i2.4131.
14. Karri SP, Jyothsna M, Sri PG. Healing potential and therapeutic insights of *Bixa orellana*: a holistic review. J Appl Pharm Sci Res. 2025;8(2):1-13. doi:10.31069/japsr.v8i2.01.
15. Valencia D, Aguilar-González DI, Ortega-García J, Godoy-Hernández G, Leyva-Peralta MA, Moo-Huchín VM, et al. Phytochemical profile, antioxidant and antiproliferative activity from leaves and seeds of *Bixa orellana* L. from the Yucatán Peninsula, Mexico. Pharmacogn Mag. 2023;19(2):482-490. doi:10.1177/09731296231158492.
16. Rashid SB, Oyshi SA, Jannat B, et al. Hepatoprotective activity of *Bixa orellana* plant extract against hepatotoxicity in rodent. J Complement Altern Med Res. 2024;25(10):24-31. doi:10.9734/jocamr/2024/v25i10576.
17. Bhat VR, Chianeh YR, Udupa P, Anushree U, Sheikh S. Hepatoprotective and renoprotective potentials of the aqueous extract of *Bixa orellana* on streptozotocin induced diabetic rats. Biochem Pharmacol Open Access. 2018;7(3):255. doi:10.4172/2167-0501.1000255.
18. Caligiorne SM, et al. Bixin and annatto seeds extract reduces blood pressure of rats treated with hypercholesterolemic diet. Rev Port Cien Desp. 2017;17(S3A). doi:10.5628/rpcd.17.S3A.78.
19. Faimann Sales P, Lopes do Nascimento A, Pinheiro FC, et al. Effect of the association of fixed oils from *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench, *Euterpe oleracea* Martius, *Bixa orellana* Linné and Chronic SM® on atherogenic dyslipidemia in Wistar rats. Molecules. 2023;28(18):6689. doi:10.3390/molecules28186689.
20. Somacal S, Figueiredo CG, Quatrin A, et al. Norbixin, a natural dye that improves serum lipid profile in rabbits and prevents LDL oxidation. Food Res Int. 2022;159:111522. doi:10.1016/j.foodres.2022.111522.
21. da Silva PF, Haidamus LL, de Carvalho WL. Avaliação do perfil lipídico e hepático de ratos Wistar alimentados com dieta hipercalórica e suplementados com bixina. Colloq Vitae. 2018;10(2):13-23. doi:10.5747/cv.2018.v10.n2.v227.
22. Keita H, dos Santos CBR, Ramos MM, et al. Assessment of the hypoglycemic effect of bixin in alloxan-induced diabetic rats: *in vivo* and *in silico* studies. J Biomol Struct Dyn. 2020. doi:10.1080/07391102.2020.1724567.
23. Pinheiro CG, Motta BP, Oliveira JO, et al. Bixin combined with metformin ameliorates insulin resistance and antioxidant defenses in obese mice. Pharmaceuticals (Basel). 2024;17(1):111. doi:10.3390/ph17010111.
24. Rohini A, Agrawal N, Kumar H, Nath V, Kumar V. Norbixin, an apocarotenoid derivative activates PPARγ in cardiometabolic syndrome: validation by *in silico* and *in vivo* experimental assessment. Life Sci. 2018;209:164-180. doi:10.1016/j.lfs.2018.08.001.
25. Gasparin AT, Rosa ES, Jesus CHA, et al. Bixin attenuates mechanical allodynia, anxious and depressive-like behaviors associated with experimental diabetes counteracting oxidative stress and glycated hemoglobin. Brain Res. 2021;1767:147557. doi:10.1016/j.brainres.2021.147557.
26. Andrade JIA, Jerônimo GT, Brasil EM, et al. Efficacy of seed extract of *Bixa orellana* against monogenean gill parasites and physiological aspects of *Colossoma macropomum* after bath treatment. Aquaculture. 2016;462:40-46. doi:10.1016/j.aquaculture.2016.04.033.
27. Fredrick AC, Chinasa EC, Ebube EC, Victor ON. Pharmacognostic study and antimalarial activity of the methanol extract and fractions of *Bixa orellana* L. (family Bixaceae) leaves on albino mice. Int J Pharmacogn. 2018;5(8):500-508. doi:10.13040/IJPSR.0975-8232.IJP.5(8).500-08.
28. Andrade JIA, Jerônimo GT, Nunez CV, Dos Santos RB, Araújo JKO, Ruiz ML, et al. Hematology and biochemistry of *Colossoma macropomum* co-infected with *Aeromonas hydrophila* and monogenean *Anacanthorus spathulatus* after treatment with seed extract of *Bixa orellana*. Aquaculture. 2018;495:452-457. doi:10.1016/j.aquaculture.2018.06.026.
29. Moraes-Neto RN, Coutinho GG, Ataíde ACS, et al. Ethyl acetate fraction of *Bixa orellana* and its constituent ellagic acid decrease the inflammatory response to *Mycobacterium abscessus*. Anti-

biotics (Basel). 2022;11(2):265. doi:10.3390/antibiotics11020265.

30. Amorim E, et al. Antioxidant and antileishmanial activities, and evaluation of acute oral toxicity and genotoxicity of *Bixa orellana* L. leaf extracts. Proc Natl Acad Sci India Sect B Biol Sci. 2024. doi:10.1007/s40011-024-01636-x.
31. Potraj B, Sayed MA, Narasimha S, et al. Deciphering the role of bixin isolated from *Bixa orellana* L. in epileptic and psychotic experimental models in rodents. Manipal J Pharm Sci. 2019;5(2):16-24. Disponible en: https://impressions.manipal.edu/mjps/vol5/iss2/3
32. Kumar Sarkar K, Mitra T, Aktaruzzaman M, et al. Exploring antioxidative, cytotoxic and neuropharmacological insights into *Bixa orellana* leaves: experimental and *in silico* approaches. Heliyon. 2024;10:e27001. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e27001.
33. Mansoor Ahamed S, et al. Neuroprotective effect of bixin isolated from *Bixa orellana* Linn. on monosodium glutamate induced neurotoxicity in rats. NeuroQuantology. 2024;22(1):108-123. doi:10.48047/nq.2024.22.1.NQ24012.
34. Lopes do Nascimento A, Furtado GDC, Vilhena VM, et al. Osteoprotective effect of the phytonutraceutical Ormona® on ovariectomy-induced osteoporosis in Wistar rats. Nutraceuticals. 2024;4(2). doi:10.3390/nutraceuticals4020010.
35. Pereira ACM, de Oliveira Carvalho H, Gonçalves DES, et al. Co-treatment of purified annatto oil (*Bixa orellana* L.) and its granules (Chronic®) improves the blood lipid profile and bone protective effects of testosterone in the orchiectomy-induced osteoporosis in Wistar rats. Molecules. 2021;26(16):4720. doi:10.3390/molecules26164720.
36. Mohamad NV, Soelaiman IN, Chin KY. Effect of tocotrienol from *Bixa orellana* (annatto) on bone microstructure and mechanical strength in a model of male osteoporosis. Drug Des Devel Ther. 2018;12:555-564. doi:10.2147/DDDT.S158410.
37. Mohamad NV, Soelaiman IN, Chin KY. Effects of tocotrienol from *Bixa orellana* (annatto) on bone histomorphometry in a male osteoporosis model induced by buserelin. Biomed Pharmacother. 2018;103:453-462. doi:10.1016/j.biopha.2018.04.083.
38. Shen CL, Wankhade UD, Shankar K, Najjar RS, Feresin RG, Elmassry MM, et al. Effects of statin and annatto-extracted tocotrienol supplementation on glucose homeostasis, bone microstructure, and gut microbiota composition in obese mice. In Vivo. 2024;38(4):1557-1570. doi:10.21873/invivo.13606.
39. Gatsou Djibersou D, Rosnay Tietcheu Galani B, Dieudonne Djamen Chuisseu P, Yanou Njintang N. Anti-oxidant and anti-inflammatory potential of aqueous extracts of leaves, barks and roots of *Bixa orellana* L. (Bixaceae) on acetaminophen-induced liver damage in mice. Avicenna J Phytomed. 2020;10(4):428-439. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7430966/
40. Preece K, Glávits R, Foster JR, Murbach T, Endres JR, Hirka G, et al. A toxicological evaluation of geranylgeraniol. Regul Toxicol Pharmacol. 2021;124:104975. doi:10.1016/j.yrtph.2021.104975.
41. Gomes LP, Colares NND, de Oliveira Carvalho H, et al. Acute toxicity study and anti-inflammatory effect of injectable nanodispersion of *Bixa orellana* L. (Chronic In®) in *Danio rerio* (zebrafish). Preprints.org [preprint]. 2025. doi:10.20944/preprints202504.0092.v1.
42. Hussain Mirza FH, Thimmegowda SC. Assessment of the bioavailability of a natural supplement (Storg-HIMmax) against cyclophosphamide-induced immunosuppression models and its effect on *in vivo* immunomodulation and *in vitro* antioxidant capacity. J Med Plants Res. 2024;18(6):85-94. doi:10.5897/JMPR2024.7338.
43. Zuo Z, Wang L, Wang S, et al. Radioprotective effectiveness of a novel delta tocotrienol prodrug on mouse hematopoietic system. Eur J Med Chem. 2024;269:116346. doi:10.1016/j.ejmech.2024.116346.
44. Obiwulu EN, Esenowo EN. Effects of ethanol leaf extract and fractions of *Bixa orellana* L. on haematological profile in albino rats. J Nat Sci Res. 2016;6(15). Disponible en: https://www.academia.edu/download/50430762/631.pdf
45. Fokam Tagne MA, Akaou H, Noubissi PA, et al. Effect of the hydroethanolic extract of *Bixa orellana* Linn (Bixaceae) leaves on castor oil-induced diarrhea in Swiss albino mice. Gastroenterol Res Pract. 2019;2019:6963548. doi:10.1155/2019/6963548.
46. Fokam Tagne MA, Kom B, Fondjo AF, et al. Evaluation of anticolitis and antioxidant properties of *Bixa orellana* (Bixaceae) leaf hydroethanolic extract on acetic acid-induced ulcerative colitis in rats. Curr Ther Res Clin Exp. 2022;97:100685. doi:10.1016/j.curtheres.2022.100685.

47. Kim HB, Kim H, Oh SH, et al. Bixin alleviates radiation-induced intestinal damage via inflammation regulation and barrier recovery. Int J Radiat Biol. 2025;101(7):720-729. doi:10.1080/09553002.2025.2505523.
48. Capella SO, Tillmann MT, Félix AOC, et al. Healing potential of *Bixa orellana* L. in cutaneous wounds: a study in an experimental model. Arq Bras Med Vet Zootec. 2016;68(1):104-112. doi:10.1590/1678-4162-8374.
49. Rojo de la Vega M, Zhang DD, Wondrak GT. Topical bixin confers NRF2-dependent protection against photodamage and hair graying in mouse skin. Front Pharmacol. 2018;9:287. doi:10.3389/fphar.2018.00287.
50. Patil SS, Khulbe P, Nitalikar MM, et al. Development of topical silver nano gel formulation of bixin. Saudi Pharm J. 2024;32:102125. doi:10.1016/j.jsps.2024.102125.
51. Qiu Z, Yu Z, Xu T, et al. Bixin prevents colorectal cancer development through AMPK-activated endoplasmic reticulum stress. Biomed Res Int. 2022;2022:9329151. doi:10.1155/2022/9329151.
52. Haque MU, Alam AHKM, Shovon MTI, et al. Unveiling the apoptotic potential of *Bixa orellana* L. leaf extract against Ehrlich ascites carcinoma: *in vitro*, *in vivo*, and *in silico* investigations. Heliyon. 2024;10:e38885. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e38885.
53. Santos AM, Carvalho HO, Gonçalves DES, Gomes LP, Colares NND, Santos AVTLT, et al. Synergistic pain-reducing effects of *Bixa orellana* (Chronic® and Chronic In®) and cannabidiol-rich *Cannabis sativa* extracts in experimental pain models. Pharmaceuticals (Basel). 2024;17(12):1710. doi:10.3390/ph17121710.
54. Pranto TI, Khastagir S, Ullah MR, Uddin MN, Baroi JA, Tanni RN, et al. An investigation of analgesic and anti-inflammatory activity of *Bixa orellana* Linn. leaves. Asian J Adv Res Rep. 2025;19(5):160-169. doi:10.9734/ajarr/2025/v19i51008.
55. Dorce LS, do Couto MVS, da Silva WV, et al. Mitigation of cold stress in goldfish (*Carassius auratus*) by dietary supplementation with annatto (*Bixa orellana* L.). Aquac Int. 2025;33:100. doi:10.1007/s10499-024-01596-w.
56. Al-Saeedi MKI, Noor AS, Al-Jebory HH. Effect of *in ovo* injection of annatto seed extract on hatched chicks' quality and physical traits of broiler chicks (Ross 308). Int J Biosci Biochem. 2025;7(1):1-4. doi:10.33545/26646536.2025.v7.i1a.89.
57. Macedo-Santiago LÂ, de Sousa Cartágenes MDS, Carvalho RC, de Sousa EM. *Bixa orellana* ethyl acetate fraction and its main constituent ellagic acid attenuate MIA-induced osteoarthritis in rat knees. Biomed Pharmacother. 2023;168:115644. doi:10.1016/j.biopha.2023.115644.
58. Hermida Bruno L, Mandetta ARH, Sobral APT, et al. Assessment of photodynamic therapy with annatto and LED for the treatment of halitosis in mouth-breathing children: randomized controlled clinical trial. PLoS One. 2024;19(9):e0307957. doi:10.1371/journal.pone.0307957.
59. Gonçalves MLL, da Mota ACC, Deana AM, et al. Photodynamic therapy with *Bixa orellana* extract and LED for the reduction of halitosis: study protocol for a randomized, microbiological and clinical trial. Trials. 2018;19:590. doi:10.1186/s13063-018-2913-z.
60. Barbosa Martins LF, Sena LR, Paula DM, Feitosa VP, Horliana ACRT, Fernandes KPS, et al. Antimicrobial photodynamic therapy as an adjunct for management of deep caries lesions: study protocol for a randomized, controlled clinical trial. Research Square [preprint]. 2022. doi:10.21203/rs.3.rs-1808429/v1.
61. Chew JT, Xu JJ, Goff TAJ, Fogarty KA, Symes MJ, Sivakumar BS, et al. Topical *Bixa orellana* for postoperative wound healing: a prospective randomized controlled trial. Foot Ankle Orthop. 2025;10(2):1-8. doi:10.1177/24730114251345821.
62. Andréo-Filho N, Bim AVK, Kaneko TM, Kitice NA, Haridass IN, Abd E, et al. Development and evaluation of lipid nanoparticles containing natural botanical oil for sun protection: characterization and *in vitro* and *in vivo* human skin permeation and toxicity. Skin Pharmacol Physiol. 2018;31(1):1-9. doi:10.1159/000481691.
63. Galvis-Pérez Y, Pineda K, Zapata J, Aristizabal J, Estrada A, Fernández ML, et al. Annatto-enriched egg improves the perception of satiety in healthy adults—randomized clinical trial: EGGANT study. Foods. 2024;13(5):731. doi:10.3390/foods13050731.
64. Conte L, Somacal S, Nichelle SM, Rampelotto C, Robalo SS, Roehrs M, et al. Short-term bixin supplementation of healthy subjects decreases the susceptibility of LDL to Cu^{2+}-induced oxidation *ex vivo*. J Nutr Metab. 2019;2019:9407069. doi:10.1155/2019/9407069.
65. Cervantes Palomino AB, Iglesia Peña JL, Filio Rojas AR, Velázquez Ávila Y, Tirabasso Bier C. Tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata con

suplemento nutricional Dprost. Rev Salud Desarro. 2024;8(2):e707. doi:10.55717/EKUL7454.

66. Álvarez-Salas LM, Bonilla-Restrepo K, Trujillo-Vargas L. Preliminary screening of secondary metabolites from five medicinal food plants from Caribbean Darien. Trop Subtrop Agroecosyst. 2025;28(104):1-15. doi:10.56369/tsaes.5806.
67. Houël E, Ginouves M, Azas N, et al. Treating leishmaniasis in Amazonia, part 2: multi-target evaluation of widely used plants to understand medicinal practices. J Ethnopharmacol. 2022. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874122000885
68. Oliveira Carvalho H, et al. Intramuscular compatibility of an injectable anti-inflammatory nanodispersion from a standardized *Bixa orellana* oil (Chronic®): a toxicological study in Wistar rats. Inflammopharmacology. 2023. doi:10.1007/s10787-023-01162-8.
69. Domínguez-Oliva A, Hernández-Ávalos I, Martínez-Burnes J, Olmos-Hernández A, Verduzco-Mendoza A, Mota-Rojas D. The importance of animal models in biomedical research: current insights and applications. Animals (Basel). 2023;13(7):1223. doi:10.3390/ani13071223.
70. MacRae CA, Peterson RT. Zebrafish as a mainstream model for *in vivo* systems pharmacology and toxicology. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2023;63(1):43-64. doi:10.1146/annurev-pharmtox-051421-105617.
71. Kazi DS, Elkind MS, Deutsch A, Dowd WN, Heidenreich P, Khavjou O, et al. Forecasting the economic burden of cardiovascular disease and stroke in the United States through 2050: a presidential advisory from the American Heart Association. Circulation. 2024;150(4):e89-e101. doi:10.1161/CIR.0000000000001258.
72. Wei Tan SCW, Zheng BB, Tang ML, Chu H, Zhao YT, Weng C. Global burden of cardiovascular diseases and its risk factors, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. QJM. 2025;118(6):411-422. doi:10.1093/qjmed/hcaf022.
73. Schmallenbach L, Bley M, Bärnighausen TW, Sugimoto CR, Lerchenmüller C, Lerchenmueller MJ. Global distribution of research efforts, disease burden, and impact of US public funding withdrawal. Nat Med. 2025;31(9):3101-3109. doi:10.1038/s41591-025-03923-0.
74. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet. 2022;399(10325):629-655. doi:10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
75. Shang X, Dai L, Cao X, Ma Y, Gulnaz I, Miao X, et al. Natural products in antiparasitic drug discovery: advances, opportunities and challenges. Nat Prod Rep. 2025;42(9):1419-1458. doi:10.1039/d5np00007f.
76. Ho CS, Wong CTH, Aung TT, et al. Antimicrobial resistance: a concise update. Lancet Microbe. 2025;6(1):100947. doi:10.1016/j.lanmic.2024.07.010.
77. Liang H, Chen S, Shi M, Zhang Y, Wang X, Liu Y. Global epidemiology and burden of osteoporosis among postmenopausal women: insights from the Global Burden of Disease Study 2021. NPJ Aging. 2025;11:269. doi:10.1038/s41514-025-00269-2.
78. COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. Lancet. 2021;398(10312):1700-1712. doi:10.1016/S0140-6736(21)02143-7.
79. GBD 2021 Nervous System Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet Neurol. 2024;23(4):344-381. doi:10.1016/S1474-4422(24)00038-3.
80. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. J Hepatol. 2019;70(1):151-171. doi:10.1016/j.jhep.2018.09.014.
81. Balde A, Ramya CS, Abdul Nazeer R. A review on current advancement in zebrafish models to study chronic inflammatory diseases and their therapeutic targets. Heliyon. 2024;10(11):e31862. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e31862.
82. Chavda VP, Feehan J, Apostolopoulos V. Inflammation: the cause of all diseases. Cells. 2024;13(22):1906. doi:10.3390/cells13221906.
83. GBD 2021 Diseases and Injuries Collaborators. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet. 2024;403(10440):2133-2161. doi:10.1016/S0140-6736(24)00757-8.
84. Raju SK, Chandrasekar S, Vengadhajalapathy P, Sundaram R, Periyasamy S, Chinnaraj T, et al. Review on phytochemical composition and phar-

macological activities of *Bixa orellana* L. J Pharm Biol Sci. 2023;10(2):57-67.

85. Mukherjee P, Roy S, Ghosh D, Nandi SK. Role of animal models in biomedical research: a review. Lab Anim Res. 2022;38:18. doi:10.1186/s42826-022-00128-1.
86. Shadisvaaran K, Subramaniam S, Sulaiman SF. Therapeutic potential of bixin on inflammation. Front Nutr. 2023;10:1209248. doi:10.3389/fnut.2023.1209248.
87. Maria MF, Thangam T, Prakashini RS, Hemamalani AU, Parthasarathy K, Phoebe M. Evaluating nanoparticle-induced cytotoxicity: mechanisms and methods. Nano Biomed Eng. 2025;17(4). doi:10.26599/NBE.2025.9290129.
88. Stohs SJ. Safety and efficacy of *Bixa orellana* (achiote, annatto) leaf extracts. Phytother Res. 2014;28(7):956-960. doi:10.1002/ptr.5088.
89. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific opinion on the re-evaluation of annatto extracts (E 160b) as a food additive. EFSA J. 2016;14(8):4544. doi:10.2903/j.efsa.2016.4544.
90. Qaderi MM, Martel AB, Strugnell CA. Environmental factors regulate plant secondary metabolites. Plants (Basel). 2023;12(3):447. doi:10.3390/plants12030447.

Si desea citar nuestro artículo:
Efectos farmacológicos y seguridad de *Bixa orellana*: evidencia en modelos *in vivo* y estudios clínicos
Sandra Liliana Hernández-Salón, Miguel Artavia Solís
An Real Acad Farm (Internet).
An. Real Acad. Farm. Vol. 92. nº 3 (2026) · pp. 297-314
DOI:http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2026.92.03.04