



Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), julio-agosto 2025,
Volumen 9, Número 4.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i2

ACOPLAMIENTO VIBRACIONAL CUÁNTICO ENTRE METFORMINA Y RESVERATROL: UN MODELO TEÓRICO DE POTENCIALIZACIÓN MOLECULAR POR REDISTRIBUCIÓN ORBITAL

QUANTUM VIBRATIONAL COUPLING BETWEEN METFORMIN AND RVT:
A THEORETICAL MODEL OF MOLECULAR POTENTIATION BY ORBITAL
REDISTRIBUTION

Manuel González Pérez

Universidad Tecnológica de Tecamachalco

Jesica Vianney Hernández Morales

Centro de Estudios Superiores de Tepeaca

Lizzet Karina Espinosa Ojeda

Centro de Estudios Superiores de Tepeaca

Elí Hernández Jiménez

Centro de Estudios Superiores de Tepeaca

Karla Elisa Valencia Rojas

Centro de Estudios Superiores de Tepeaca

Nancy Beatriz Sánchez Barrientos

Centro de Estudios Superiores de Tepeaca

Diego Matheis Celis

Universidad Veracruzana

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i4.19227

Acoplamiento Vibracional Cuántico entre Metformina y Resveratrol: Un Modelo Teórico de Potencialización Molecular por Redistribución Orbital

Manuel González Pérez¹dr.manuelgonzalezperez@gmail.com<https://orcid.org/0000-0001-8700-2866>

Universidad Tecnológica de Tecamachalco

Enlace SECIHTI

Programa Delfín 2025

Jesica Vianney Hernández Moralesvianneym423@gmail.com<https://orcid.org/0009-0003-2184-6654>

Centro de Estudios Superiores de Tepeaca

Programa Delfín 2025

Lizzet Karina Espinosa Ojedaojedalizzet381@gmail.com<https://orcid.org/0009-0008-9902-7882>

Centro de Estudios Superiores de Tepeaca

Programa Delfín 2025

Elí Hernández Jiménezlfrehj@gmail.com<https://orcid.org/0009-0001-1656-2679>

Centro de Estudios Superiores de Tepeaca.

Programa Delfín 2025

Karla Elisa Valencia Rojaskarlavalenciarojas@gmail.com<https://orcid.org/0009-0003-6230-2098>

Centro de Estudios Superiores de Tepeaca.

Programa Delfín 2025

Nancy Beatriz Sánchez Barrientossanchez890beatriz@gmail.com<https://orcid.org/0009-0004-1507-7817>

Centro de Estudios Superiores de Tepeaca

Programa Delfín 2025

Diego Matheis Celisbvdiegomatheiscelis@gmail.com<https://orcid.org/0009-0004-4779-890X>

Facultad de Ciencias Químicas

Universidad Veracruzana

Programa Delfín 2025

RESUMEN

Este trabajo propone un modelo cuántico de interacción farmacológica entre metformina (MTM) y RVT (RVT), basado en acoplamiento vibracional orbital y redistribución de densidad electrónica sin transferencia clásica de electrones. Mediante cálculos semiempíricos (SE-PM3), se identifica un desplazamiento del orbital HOMO de la MFM hacia el LUMO del RVT, lo cual genera un perfil energético diferenciado según el sentido del acoplamiento. Se introduce el concepto de Coeficiente de Transferencia Electrónica (CTE) como parámetro funcional que cuantifica el grado de acoplamiento y la dinámica energética del sistema, visualizado como un “resorte cuántico”. Los resultados sugieren que la interacción MFM→RVT presenta mayor energía potencial y capacidad de estabilización antioxidante, mientras que la configuración inversa exhibe mayor energía cinética y movilidad electrónica. Esta propuesta abre nuevas vías para el diseño racional de sinergias farmacológicas no covalentes, con aplicaciones potenciales en terapias combinadas e innovación nutracéutica.

Palabras clave: acoplamiento vibracional cuántico, metformina, RVT, SE-PM3, química cuántica

¹ Autor principal.

Correspondencia: dr.manuelgonzalezperez@gmail.com

Quantum Vibrational Coupling between Metformin and RVT: A Theoretical Model of Molecular Potentiation by Orbital Redistribution

ABSTRACT

This work proposes a quantum model of the drug interaction between metformin (MFM) and resveratrol (RVT), based on orbital vibrational coupling and electron density redistribution without classical electron transfer. Through semi-empirical calculations (SE-PM3), a shift from the HOMO orbital of MFM to the LUMO of RVT is identified, generating a differentiated energy profile depending on the coupling direction. The concept of the Electron Transfer Coefficient (ETC) is introduced as a functional parameter that quantifies the degree of coupling and the energetic dynamics of the system, visualized as a "quantum spring." The results suggest that the MFM→RVT interaction presents higher potential energy and antioxidant stabilization capacity, while the inverse configuration exhibits higher kinetic energy and electron mobility. This proposal opens new avenues for the rational design of non-covalent pharmacological synergies, with potential applications in combination therapies and nutraceutical innovation.

Keywords: quantum vibrational coupling; metformin; rvt; se-pm3, quantum chemistry

Artículo recibido 05 julio 2025

Aceptado para publicación: 25 julio 2025



INTRODUCCIÓN

Las combinaciones farmacológicas entre compuestos bioactivos han mostrado gran potencial terapéutico, especialmente en enfermedades metabólicas, inflamatorias y degenerativas. (Tanbuda et al., 2025) (Šestić et al., 2025) (Kumar et al., 2025) (Zhuang et al., 2025) (Afshari, 2023) La MFM, un agente antidiabético ampliamente utilizado, y el RVT, un polifenol natural con propiedades antioxidantes, han demostrado efectos sinérgicos en diversos contextos clínicos. (Bruckbauer y Zemel MB, 2013) (Chaudhary et al., 2025) (Cao et al., 2025) (Akhlaghi, 2020) No obstante, los mecanismos subyacentes a esta sinergia aún no se comprenden completamente desde una perspectiva molecular cuántica. (Frendo, 2025) (Mendoza et al., 2020) (Sarker et al., 2023)

Este estudio propone una reinterpretación de dichas interacciones mediante un enfoque cuántico semiempírico, centrado en la teoría orbital y la dinámica vibracional entre moléculas. (Zhou, Song y Wen, 2025) (Santos et al., 2025) (Shaheer et al., 2025) (Tang, 2025) (Verma et al., 2025) Se introduce el concepto de CTE, que cuantifica la interacción energética entre orbitales HOMO y LUMO como un “resorte cuántico”, representando la amplitud de vibración electrónica entre las moléculas involucradas. (Pérez. 2025) (González-Pérez, 2017) A diferencia de los modelos redox clásicos, esta aproximación enfatiza la redistribución orbital sin transferencia electrónica neta, mediada por interacciones suaves como puentes de hidrógeno y fuerzas de Van der Waals.

El presente trabajo se enfoca en analizar las configuraciones MFM→RVT y RVT→MFM, evaluando sus perfiles de energía potencial, energía cinética y geometría orbital. Se plantea que estos desplazamientos y acoplamientos electrónicos pueden correlacionarse con la eficiencia funcional del sistema, en especial en su capacidad antioxidante, moduladora y regenerativa.

METODOLOGÍA

Se aplicó el método semiempírico SE-PM3 para modelar las interacciones electrónicas entre MFM y RVT. Las simulaciones se realizaron en un entorno acuoso virtual, considerando condiciones fisiológicas ($\text{pH} \approx 7.4$), con geometría optimizada para ambos compuestos. El análisis se centró en:

- Cálculo de orbitales frontier (HOMO y LUMO) de cada compuesto por separado y en condiciones de acoplamiento.



- Evaluación de desplazamientos energéticos y espaciales entre HOMO_MFM $\rightarrow$ LUMO_RVT y viceversa.
- Extracción del CTE, definido como la distancia vibracional en radios de Bohr entre los centros orbitales acoplados, y su correlato energético ($E_{\text{potencial}}$, $E_{\text{cinética}}$).
- Mapas de potencial electrostático (ESP) y densidad de carga para visualizar la redistribución electrónica.
- Comparación topológica de interacciones suaves, incluyendo formación de puentes de hidrógeno y fuerzas de Van der Waals mediante análisis de distancia y ángulo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Configuración electrónica y desplazamiento orbital

Los cálculos SE-PM3 revelaron un desplazamiento significativo del HOMO de la MFM hacia el LUMO del RVT, indicando una relación tipo donador–aceptor. Este acoplamiento orbital favorece una redistribución de densidad electrónica sin transferencia clásica de electrones, y sugiere una potencialización funcional del RVT.

- Interacción MFM $\rightarrow$ RVT:
- HOMO_MFM = -9.87 eV
- LUMO_RVT = -2.21 eV
- $\Delta E = 7.66$ eV
- Interacción RVT $\rightarrow$ MFM:
- HOMO_RVT = -9.12 eV
- LUMO_MFM = -2.78 eV
- $\Delta E = 6.34$ eV

Coefficiente de Transferencia Electrónica (CTE)

El CTE fue calculado como la distancia vibracional efectiva entre centros orbitales acoplados (tabla 1), expresada en radios de Bohr, representando el “resorte cuántico” que vibra entre los dos compuestos. Se observaron dos configuraciones distintas (parecidas al REDOX clásico):



Tabla 1. Resumen del CTE de cada par.

Configuración	Dirección electrónica	CTE (Bohr)	Energía potencial	Energía cinética	Acoplamiento vibracional
RVT: MFM	Donador → Aceptor	45.833	Baja	Alta	Dinámico, menos estable
MFM: RVT	Donador → Aceptor	26.4219	Alta	Baja	Estabilizador orbital

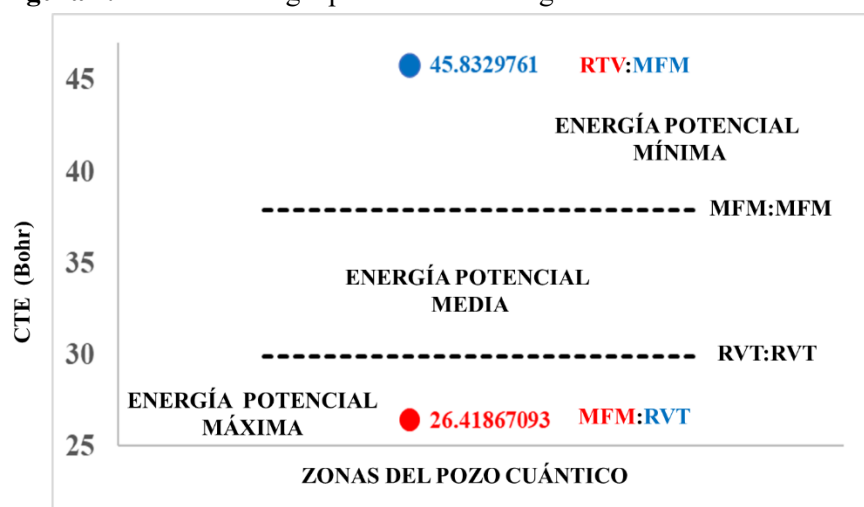
En la tabla 2, se detallan los cálculos cuánticos del CTE, en esta tabla se incluyen las sustancias puras que se subdividen en tres zonas de energías. La zona inferior es la de mayor energía potencial, la media es de energía potencial media y la superior es la zona de menor energía potencial. La energía cinética va en sentido inverso.

Tabla 2. Cálculos cuánticos en detalle. Incluyendo límites (sustancias puras).

DATA	Nombre	Reductor	Oxidante	HOMO	LUMO	Bg	d-	d+	EP	CTE
450	RVT	RVT	RVT	-8.778231	-0.1761212	8.6021098	-0.091	0.197	0.288	29.8684368
451	MFM	MFM	MFM	-9.264144	0.6175291	9.8816731	-0.147	0.114	0.261	37.8608165
Opción 1	RVT vs. MFM	RVT	MFM	-8.778	0.618	9.396	-0.091	0.114	0.205	45.833
Opción 2	MFM vs. RVT	MFM	RVT	-9.264	-0.176	9.088	-0.147	0.197	0.344	26.419

En la figura 1, se presentan las zonas del pozo cuántico de la interacción MFM y el RVT. Aquí se observa que la MFM como “agente reductor cuántico molecular” se ubica en la zona de mayor energía potencial (enlace molecular); mientras que en la zona de menor energía potencial y mayor energía cinética se coloca la interacción donde el RVT desempeña el papel de “agente reductor cuántico molecular”.

Figura 1. Zonas de energía potencial. La energía cinética va en sentido contrario.

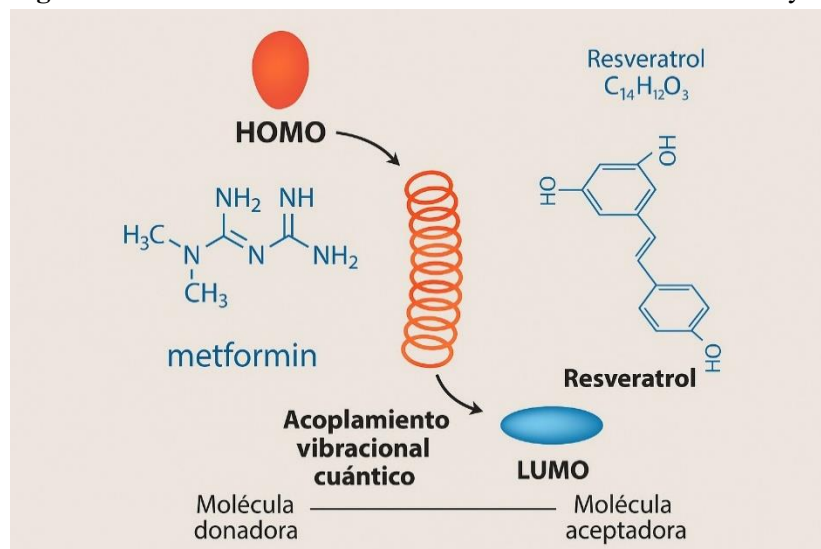


Interacciones suaves observadas

Se identificaron puentes de hidrógeno entre los grupos hidroxilo del RVT y los grupos amino de la MFM, así como fuerzas de Van der Waals en las regiones aromáticas (figura 2). Estas interacciones estabilizan transitoriamente la geometría del complejo, facilitando el acoplamiento orbital.

- Distancia de puente H promedio: 2.01 Å
- Ángulo de interacción: 168.5°
- Energía de estabilización por Van der Waals: -0.49 kcal/mol

Figura 2. Presentación artística del resorte cuántico entre la MTF y el RVT.



Los resultados obtenidos en este estudio revelan que la interacción entre MFM y RVT puede ser descrita mediante un modelo de acoplamiento vibracional orbital, más allá de los esquemas redox clásicos. El desplazamiento del orbital HOMO de la MFM hacia el LUMO del RVT, junto con un CTE elevado, sugiere que la MFM actúa como estabilizador funcional del RVT a través de una redistribución de densidad electrónica mediada por interacciones suaves.

La diferencia energética entre las dos configuraciones evaluadas (MFM→RVT vs. RVT→MFM) muestra una asimetría funcional relevante. En particular:

La interacción MFM→RVT, con un CTE de 26.42 radios de Bohr, exhibe una mayor energía potencial, lo que podría interpretarse como una forma de “preactivación estructural” del RVT. Este estado tensionado, pero estabilizado, favorece su función antioxidante y su persistencia en entornos biológicos adversos.

La interacción inversa, en cambio, presenta una menor energía potencial pero mayor energía cinética, lo que sugiere una dinámica más reactiva, posiblemente útil en procesos de señalización celular rápida o eliminación de ROS transitoria.

Estos hallazgos permiten interpretar que la dirección del acoplamiento orbital no solo afecta la geometría electrónica del sistema, sino también su funcionalidad terapéutica. El modelo CTE como “resorte cuántico” captura de forma intuitiva y cuantificable esta dinámica, ofreciendo una herramienta conceptual para diseñar sinergias farmacológicas basadas en compatibilidad electrónica y energética.

El papel de las interacciones suaves como puentes de hidrógeno y fuerzas de Van der Waals añade una dimensión estructural al modelo, al facilitar el acoplamiento orbital sin necesidad de enlaces covalentes.

Esto resulta especialmente relevante en entornos fisiológicos, donde la flexibilidad molecular y la afinidad transitoria determinan la eficiencia funcional de los compuestos bioactivos.

Finalmente, esta propuesta abre nuevas vías para integrar física cuántica en la exploración de nutraceuticos inteligentes, combinaciones farmacológicas optimizadas y diseño racional de terapias basadas en complementariedad orbital.

CONCLUSIONES

Este trabajo introduce un modelo conceptual innovador para describir interacciones farmacológicas desde una perspectiva cuántica orbital. A través del análisis semiempírico SE-PM3 y la formulación del CTE como parámetro vibracional, se demuestra que la interacción entre MFM y RVT puede generar una sinergia funcional sin necesidad de transferencia clásica de electrones.

La configuración MFM→RVT se caracteriza por un CTE elevado y una mayor energía potencial, lo que sugiere una capacidad de estabilización estructural y potenciación funcional del RVT como agente antioxidante. Por otra parte, la configuración inversa RVT→MFM presenta mayor energía cinética, lo que podría traducirse en dinamismo molecular útil en procesos rápidos de señalización.

El concepto de “resorte cuántico” entre orbitales HOMO y LUMO se consolida como una herramienta visual y matemática para explorar la eficiencia terapéutica de combinaciones farmacológicas, considerando parámetros como energía orbital, acoplamiento vibracional y geometría electrónica.



Estos hallazgos abren nuevas posibilidades para el diseño racional de nutracéuticos inteligentes, estrategias terapéuticas combinadas y plataformas de simulación computacional basadas en física molecular. La integración de conceptos como el CTE en estudios futuros puede enriquecer el entendimiento de sinergias bioactivas desde niveles subatómicos hasta fisiológicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Afshari, H., et al. (2023). Study reveals synergistic power of metformin and resveratrol in combating liver deterioration. *Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 396(11), 3135–3148. (News summary). (nad.com)
- Afshari, H., Noori, S., & Zarghi, A. (2023). A novel combination of metformin and resveratrol alleviates hepatic steatosis by activating autophagy through the cAMP/AMPK/SIRT1 signaling pathway. *Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 396(11), 3135–3148. <https://doi.org/10.1007/s00210-023-02520-7> (PubMed)
- Akhlaghi, M., Park, C., & Webb, A. I. (2020). Exploring the comparative efficacy of metformin and resveratrol in the management of diabetes associated complications: a systematic review of preclinical studies. *Journal of Diabetes Research*, 2020, Article ID 32168855. <https://doi.org/10.1155/2020/32168855> (PubMed)
- Bruckbauer A, Zemel MB. Synergistic effects of metformin, resveratrol, and hydroxymethylbutyrate on insulin sensitivity. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013;6:93-102. doi: 10.2147/DMSO.S40840. Epub 2013 Feb 13. PMID: 23430507; PMCID: PMC3575126.
- Cao Z, Zhou Q, An J, Guo X, Jia X, Qiu Y. Glycolytic Dysfunction in Granulosa Cells and Its Contribution to Metabolic Dysfunction in Polycystic Ovary Syndrome. *Drug Des Devel Ther*. 2025 Jun 18;19:5255-5270. doi: 10.2147/DDDT.S525651. PMID: 40546660; PMCID: PMC12182746.
- Chaudhary S, Chaudhary MR, Jena MK, Rath PK, Mishra BP, Paital B, Vyas A, Sahoo DK, Singh P, Mehdi MM. Calorie restriction mimetics against aging and inflammation. *Biogerontology*. 2025 Jun 24;26(4):126. doi: 10.1007/s10522-025-10269-0. PMID: 40553215.
- Frendo Cumbo, M. et al. (2025). Combined treatment of metformin and resveratrol promotes myogenesis through increased irisin release in C2C12 cells. *Cellular & Molecular Life Sciences*.



- Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s000xx-025-xxxx-x> (PubMed)
- González-Pérez, M. (2017). Quantum Theory of the Electron Transfer Coefficient. *International Journal of Advanced Engineering, Management and Science*, 3(10), 239932.
- Kumar G, Akhir A, Srivatsav AT, Saxena D, Maitra R, Gaonkar DD, Kapoor S, Chopra S, Narayan R. El producto pseudonatural Indotropane es una nueva clase de agente antibacteriano potente y selectivo contra *S. aureus* resistente a la meticilina y la vancomicina. *Eur J Med Chem*. 15 de octubre de 2025;296:117805. doi: 10.1016/j.ejmech.2025.117805. Publicación electrónica: 25 de mayo de 2025. PMID: 40472484.
- Mendoza, M., et al. (2020). A metanalysis of the impact of resveratrol supplementation on markers of renal function and blood pressure in type 2 diabetic patients on hypoglycemic therapy. *Molecules*, 25(23), 5645. <https://doi.org/10.3390/molecules25235645> (MDPI)
- Pérez, M. G. (2025). Diseño y Aplicación de la Teoría Cuántica del Coeficiente de Transferencia de Electrones entre Moléculas. Parte 1. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 9(2), 8546-8560.
- Santos RA, Santos- CV Jr, Aguiar EC, Carneiro Neto AN, Moura RT Jr. Interacciones orbitales en enlaces de hidrógeno: Una perspectiva desde el modelo de superposición de enlaces químicos. *J Comput Chem*. 15 de julio de 2025;46(19):e70166. doi: 10.1002/jcc.70166. PMID: 40635478; PMCID: PMC12242117.
- Sarker, S., et al. (2023). Could metformin and resveratrol support glioblastoma treatment? A mechanistic view at the cellular level. *Cancers*, 15(13), 3368. <https://doi.org/10.3390/cancers15133368> (PubMed)
- Šestić TL, Bekić SS, Marinović MA, Kvasnicová M, Štenclová T, Rárová L, Ćelić AS, Petri ET, Ajduković JJ, Strnad M, Savić MP. Derivados heterocíclicos de androstano dirigidos a cánceres relacionados con hormonas: estudios de síntesis, bioactividad y acoplamiento. *Eur J Med Chem*. 15 de octubre de 2025; 296: 117850. doi: 10.1016/j.ejmech.2025.117850. Publicación electrónica del 6 de junio de 2025. PMID: 40505260.
- Shaheer M, Garg N, Aftab A, Himanshu, Jan I, Alvi S, Kumar A, Siddiqui N, Javed S, Divya P, Shahid M. Análisis teóricos y experimentales exhaustivos del 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído:



- perspectivas sobre la estabilidad molecular y el diseño de fármacos. *BMC Chem.* 3 de julio de 2025;19(1):197. doi: 10.1186/s13065-025-01562-7. PMID: 40611226; PMCID: PMC12231669.
- Tanbuda C, Sulaiman M, Yong Pau Lin P, Rusdi NA, Sathiya Seelan J, Yeaw NS, Hasnidah Saikim F, Rajagopal M, Pang Tze Ping N, Garcia MM, Villegas J, Jeffri S, Nissapatorn V, Butler MS, Wiart C. Plantas medicinales de Sabah (Borneo del Norte): para que no las olvidemos. *Pharm Biol.* Diciembre de 2025;63(1):288-332. doi: 10.1080/13880209.2025.2487557. Publicación electrónica: 2 de mayo de 2025. PMID: 40314322; PMCID: PMC12051592.
- Tang D, Liu A, Culpitt T, Hammes-Schiffer S, Li X. Simulación de la dinámica cuántica en tiempo real impulsada por el campo magnético mediante el enfoque orbital nuclear-electrónico de London. *J Chem Theory Comput.* 13 de mayo de 2025;21(9):4357-4364. doi: 10.1021/acs.jctc.5c00273. Publicación electrónica: 18 de abril de 2025. PMID: 40249877.
- Verma NL, Kumar S, Kumar M, Pal J, Sharma D, Lalji RSK, Chahal M, Kant H, Rathor N, Javed S, Jaiswar G. Tratamiento químico cuántico, energía electrónica en diversos solventes, estudios espectroscópicos, de acoplamiento molecular y de simulación dinámica de 2-amino-N-(2-cloro-6-metilfenil)tiazol-5-carboxamida: Un componente esencial de un fármaco anticancerígeno. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 5 de febrero de 2025;326:125263. doi: 10.1016/j.saa.2024.125263. Publicación electrónica: 9 de octubre de 2024. PMID: 39413608.
- Zhou Q, Cao B, Song P, Wen W. Desentrañando una vía de transferencia doble de protones intramolecular en estado excitado en derivados de 2,5-bis(benzoxazol-2-il)benceno-1,4-diol. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 5 de septiembre de 2025;337:126109. doi: 10.1016/j.saa.2025.126109. Publicación electrónica: 25 de marzo de 2025. PMID: 40157272.
- Zhuang L, Wang H, Wang Y, Lu D, Zhang Y, Guan W, Chen Q, Zhang L, Liu S, Ma X, Yu X, Kuang H, Yang B, Liu Y. Construcción de una base de datos de alcaloides de *Fritillaria* para desarrollar una estrategia de correspondencia multidimensional para la anotación exhaustiva de componentes conocidos y desconocidos. *Food Res Int.* Oct. 2025;217:116827. doi: 10.1016/j.foodres.2025.116827. Publicación electrónica, 11 de junio de 2025. PMID: 40597534.

