

# Exponiendo la hepatotoxicidad de las plantas medicinales: una revisión de palo amargo (*Hintonia latiflora*)

María Eugenia Cervantes Valencia<sup>a,‡</sup>, Marcela Rojas Lemus<sup>a,§</sup>, Nelly López Valdez<sup>a,Δ</sup>, Teresa I. Fortoul van der Goes<sup>a,¶,\*</sup>

## Resumen

Se estima que el 80% de la población mundial utiliza diversas plantas medicinales para el tratamiento o control de diversas enfermedades, ya sean agudas o crónicas, debido a su accesibilidad y bajo costo, observándose en los últimos años un aumento en el consumo sin una observación médica adecuada. México es considerado como el segundo país más importante del mundo en cuanto al conocimiento de la medicina tradicional, solo después de china. El uso de las plantas medicinales se ha reportado desde tiempos prehispánicos como una opción terapéutica, sin embargo, el único enfoque que se tiene es la parte curativa y no se ha reflexionado en que las plantas poseen metabolitos secun-



Hintonia

darios (compuestos químicos producidos por las plantas con actividad biológica en los seres vivos) que, además de tener efectos terapéuticos poseen efectos tóxicos en las personas que las consumen, observándose en algunos casos efectos reversibles después de suspender su consumo. El copalchi o palo amargo es una planta medicinal que proviene de la corteza del árbol de *Hintonia latiflora* (sin. *Coutarea latiflora*), la cual ha sido utilizada principalmente como tratamiento alternativo para pacientes con diabetes tipo 2, ya que se ha demostrado que tiene efecto hipoglucemiante. Sin embargo, se han reportado casos de hepatotoxicidad aguda con un incremento en las transaminasas hepáticas (ALT y AST) por el consumo continuo de dicha corteza, no obstante el procesamiento de las plantas medicinales utilizando medios físicos (calentar o hervir) puede alterar la actividad farmacológica de los constituyentes orgánicos, los cuales pueden verse

<sup>a</sup> Departamento de Biología Celular y Tisular. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.

\* Autor para correspondencia: Teresa I. Fortoul.

Correo electrónico: fortoul@unam.mx

ORCID ID

<sup>‡</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3492-9689>

<sup>§</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5613-146X>

<sup>Δ</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0525-1074>

<sup>¶</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3507-1365>

Recibido: 10-mayo-2022. Aceptado: 25-agosto-2022.

también afectados en su concentración dependiendo de los factores ambientales de cultivo, localización del suelo, humedad y temperatura ambiental, así como la temporada de cosecha (tallos, hojas, flores, raíces, semillas). El consumo de esta planta medicinal es por medio de infusiones calientes o en cápsulas con extracto.

**Palabras clave:** *Productos naturales; Hintonia latiflora; hipoglicemia; antimalaria; hepatotóxico.*

### Exposing the Hepatotoxicity of Medicinal Plants: A Review of Copalchi Stem Bark (*Hintonia latiflora*)

#### Abstract

Approximately 80% of the world's population uses various medicinal plants for the treatment or control of various diseases, whether acute or chronic, due to their accessibility and low cost, observing in recent years an increase in consumption without proper medical observation. Mexico is considered the second most important country in the world in terms of traditional medicine knowledge, only after China. The use of medicinal plants has been reported since pre-Hispanic times as a therapeutic option; however, the only focus is on the curative part and it has not been considered that plants have secondary metabolites (chemical compounds produced by plants with biological activity in living beings) that, besides having therapeutic effects, have toxic effects in people who consume them, and in some cases reversible effects are observed after suspending their consumption. Copalchi or palo amargo is a medicinal plant obtained from the bark of the *Hintonia latiflora* tree (syn. *Coutarea latiflora*), which has been used mainly as an alternative treatment for patients with type 2 diabetes, since it has been shown to have a hypoglycemic effect. However, cases of acute hepatotoxicity have been reported with an increase in hepatic transaminases (ALT and AST) by the continuous consumption of this bark. However, the processing of medicinal plants using physical means (heating or boiling) can alter the pharmacological activity of the organic constituents, which can also be affected in their concentration depending on the environmental factors of cultivation, soil location, humidity, and environmental temperature, as well as the harvesting season (stems, leaves, flowers, roots, seeds). The consumption of this medicinal plant is by means of hot infusions or in capsules with extract.

**Keywords:** *Natural products; toxicity; Hintonia latiflora; hypoglycemia; antimalarial; hepatotoxic.*





## INTRODUCCIÓN

Las plantas medicinales han sido utilizadas en todo el mundo desde antiguas civilizaciones; en México los reportes históricos indican que desde tiempos prehispánicos en Mesoamérica ya se tenía un avanzado conocimiento en el uso de plantas medicinales que eran utilizadas con fines mágicos, religiosos o curativos. Durante el periodo de la Conquista, en las cartas de relación a España, se informó de la existencia de jardines botánicos, uno de ellos el de Moctezuma Ilhicamina, en Huaxtepetl (1440-1468) siendo uno de los primeros en su clase, donde las plantas fueron clasificadas por su fragancia y usos medicinales<sup>1</sup>. El primer reporte de uso de plantas medicinales aparece en el *Códice Florentino* de Bernardino de Sahagún (siglo VXI), en el cual se reporta el uso de numerosas plantas para propósitos religiosos y curativos<sup>2</sup>. En la actualidad, México es reconocido como el segundo país del mundo más importante en términos de conocimiento de medicina tradicional, solo después de China.

En México hay cerca de 4,000 especies de plantas con propiedades medicinales, lo cual equivale

al 15% de la flora total, sin embargo, se estima que solamente se ha llevado a cabo la validación química, farmacológica y biomédica de tan solo el 5% de las especies<sup>3,4</sup>, lo que conlleva a que no se conozca realmente si tienen efectos tóxicos en el organismo por su consumo. En el presente, la OMS ha estimado que un 80% de la población a nivel mundial utiliza plantas medicinales como fuente primaria para el cuidado de la salud, debido a que la mayoría de la medicina alópata es inaccesible para la población de bajos recursos económicos en las áreas rurales<sup>5</sup>. En los países desarrollados, el uso de productos naturales principalmente es para atender enfermedades de forma más natural, lo cual ha aumentado de manera considerable con una prevalencia de entre 18.6 y 37%<sup>6</sup>.

Las plantas medicinales son materia prima esencial de muchos químicos para medicamentos, por ejemplo: medicamentos antimaláricos, antidiabéticos y terapias contra el cáncer; ya que poseen numerosos componentes químicos activos como ácidos grasos, esteroides, alcaloides, flavonoides, glicósidos, saponinas, taninos y terpenos, así como metabolitos



secundarios; los cuales pueden tener una actividad biológica en humanos provocando diversos efectos o respuestas en el organismo, ya sean positivas o negativas. Algunos de los efectos negativos que se llegan a presentar son: reacciones alérgicas que van de leves a severas, sinergismo o antagonismo con medicamentos alópatas o alimentos, interferencias en los estudios de laboratorio, intoxicaciones y hepatitis<sup>7-9</sup>.

## GENERALIDADES DE LA HINTONIA LATIFLORA

*Hintonia latiflora* (Sessé & Moc. ex. DC) Bullock (sin. *Coutarea latiflora* [Sesse et Mociño ex DC], *Coutarea pterosperma* [S. Watson] Standl., *Hintonia latiflora* var. *leiantha* Bullock, y *Portlandia pterosperma*), forma parte de un complejo de plantas medicinales conocida como “complejo copalchi”<sup>10</sup>. Algunos estudios morfológicos han sugerido que *H. standleyana* es sinónimo de *H. latiflora*, pero se ha demostrado por medio de secuencia de ADN que hay baja divergencia, lo que significa que son dos especies diferentes<sup>11</sup>.

La *H. latiflora* pertenece a la familia Rubiaceae, la cual está conformada por 13,673 especies vegetales, con una distribución principalmente en ambientes tropicales y subtropicales<sup>12</sup>, algunos de los productos comerciales derivados de esta especie incluyen a la quinina (*Cinchona*), el café (*Coffea*) y la ipecacuana (*Carapichea ipecacuana*, *Ronabea emética*). La *H. latiflora* es una planta medicinal nativa de México, de uso común en la zona de la depresión del Balsas, la costa del Pacífico y la Sierra Madre del Sur; también es frecuente en las costas de Sonora, la Sierra Madre Occidental, alcanzando su límite sur en Chiapas. Habita en climas cálidos, semicálidos, semisecos y templados entre los 80 y los 1200 msnm. Es una planta arbórea de hasta 8 m de alto con tallo de color grisáceo, hojas caducifolias en pares de color verde brillante las cuales están cubiertas de vello en el reverso, posee flores bisexuales, solitarias con pedicelos de 1-2.5 cm de largo. Tiene frutos con cápsulas obovadas y puntiagudas en la base, las semillas son elípticas de color pardusco. La floración se da entre los meses de febrero a marzo, observándose una floración extemporánea en el

En México hay cerca de 4,000 especies de plantas con propiedades medicinales, lo que equivale al 15% de la flora total, sin embargo, se estima que solamente se ha realizado la validación química, farmacológica y biomédica de tan solo el 5%, lo que conlleva a que no se conozca realmente si tienen efectos tóxicos. La OMS ha estimado que un 80% de la población mundial usa plantas medicinales, debido a que la mayoría de la medicina alópata es inaccesible para la población de bajos recursos económicos en las áreas rurales. En los países desarrollados, su uso ha aumentado de manera considerable con una prevalencia de entre 18.6 y 37%.

mes de junio, las hojas están presentes de febrero a octubre<sup>13-15</sup>.

## Nombres comunes

Los nombres con los que se le conoce a la corteza de *H. latiflora* dependerán de la zona geográfica donde se encuentre, algunos de los nombres comúnmente usados son: copalquin, copalchile, palo copalche, copalchi, cáscara sagrada, palo amargo, palo amargoso y quina amarilla<sup>16</sup>.

## Usos medicinales de *H. latiflora*

En el *Códice Florentino* de San Bernardino de Sahagún (siglo XVI) aparece el primer reporte de uso medicinal de *H. latiflora* como diurético y eupéptico, donde es nombrado como *chichicpatli* (náhuatl) que significa ‘medicina amarga’, lo cual es muy característico de esta corteza. Otros usos medicinales que se le han atribuido son: como febrífugo asociado con el paludismo, antidiabético, anticálculos biliares, purgante, antiséptico, tratamiento de la bilis, la dispepsia, el dolor de estómago y la úlcera gástrica<sup>17,18</sup>. A principio del siglo XX, investigadores del Instituto Médico Nacional en la Ciudad de México descubrieron las propiedades hipoglucémicas y diuréticas que se le atribuían a la corteza de *H.*

En el *Códice Florentino* de San Bernardino de Sahagún aparece el primer reporte de uso medicinal de *H. latiflora* como diurético y eupéptico. Otros usos medicinales que se le han atribuido son: como febrífugo asociado con el paludismo, antidiabético, anticálculos biliares, purgante, antiséptico, tratamiento de la bilis, la dispepsia, el dolor de estómago y la úlcera gástrica. A principio del siglo XX, se descubrieron sus propiedades hipoglicémicas y diuréticas. En la actualidad, uno de sus principales usos es como tratamiento para diabetes tipo 2; las investigaciones han demostrado que provoca una disminución de la hemoglobina glicosada.

*latiflora*, esto derivado de su uso en Europa, principalmente en Alemania y Francia<sup>19</sup>. En la actualidad, uno de sus principales usos es como tratamiento para diabetes tipo 2; las investigaciones han demostrado que el extracto provoca una disminución de la hemoglobina glicosada (A<sub>1</sub>C) al menos en un 0.5% en ensayos controlados de al menos 3 meses de duración<sup>20,21</sup>.

Los estudios realizados se centran en la corteza; sin embargo, se ha demostrado que las hojas de *H. latiflora* poseen efectos hipoglicémicos, antihiperglicémicos y gastroprotectivos similares a los extractos orgánicos<sup>22,23</sup>. La búsqueda del uso de hojas como alternativa, es debido a que muchas especies medicinales silvestres de la cuenca del Balsas se encuentran en peligro de extinción, entre ellas en el tercer lugar se encuentra *H. latiflora*<sup>24</sup>.

Otro de los usos medicinales que se ha reportado es como tratamiento contra el paludismo, estudios recientes han demostrado que la administración oral del extracto metanólico de la corteza de *H. latiflora* (HlMeOHe) en ratones CD1 infectados con *Plasmodium yoelii yoelii* disminuye la replicación parasitaria durante el periodo de patencia y aumenta el tiempo de supervivencia de los ratones infectados<sup>25</sup>.

## Posología

La administración de esta planta es por vía oral, siendo los extractos alcohólicos, las infusiones y los comprimidos de corteza micronizada las presentaciones más comunes. Las dosis que se utilizan en humanos van de 4 a 6 comprimidos por día (cada comprimido contiene 400 mg de corteza micronizada)<sup>26,27</sup>.

## Principios activos de *H. latiflora* y toxicidad reportada

Los principios activos que se han reportado hasta el momento son: flavonoides, fenilestireno, alcaloides, glicósidos, cumarinas, sesquiterpenlactonas, cucurbitacinas y glucocucurbitacinas, de los cuales los que están involucrados en las propiedades antidiabéticas son 4-fenilcumarinas, glicósidos y dihidrocucurbitacina F<sup>14,28-30</sup>.

Se ha documentado, como en la mayoría de las plantas medicinales, que los principios activos que poseen varían de acuerdo a la zona geográfica y las condiciones medioambientales, incluido el cambio climático; por lo que la eficacia terapéutica se ve alterada<sup>31-33</sup>. Para el caso de *H. latiflora* no se ha reportado una temporada o fecha específica para la cosecha de corteza, por consiguiente, la recolecta siempre ha sido excesiva, siendo la corteza interna (feodermis, floema secundario y cámbium vascular), y en ocasiones hasta la albura (xilema funcional) las partes aprovechadas como medicinales, ocasionando la muerte del espécimen<sup>14</sup>. Pero para el caso de la cosecha de hojas de *H. latiflora*, de acuerdo a investigaciones recientes, se recomienda que sea entre las etapas de renovación y senescencia de las hojas, evitando el periodo floración; sin embargo, no se reportan diferencias significativas entre poblaciones de diferentes zonas geográficas hasta el momento<sup>34</sup>.

Las cumarinas son fitoquímicos activos secundarios de las plantas, las cuales se ha reportado que tienen efectos hepatotóxicos y genotóxicos<sup>35</sup>. Sin embargo, en los años 90 un estudio realizado en ratones utilizando extracto acuoso-etanólico no mostró efectos visibles de toxicidad aguda (24 h, dosis de 200 y 500 mg/kg/d/ratón) y crónica (87 días, dosis de 50 y 500 mg/kg/d/ratón)<sup>36</sup>. Déciga-Campos

et al. (2007) reportaron que el extracto orgánico de la corteza de *H. latiflora* no es tóxico en ratones de acuerdo con los criterios de Lorke ( $DL_{50}$  2852 mg/kg) en un periodo de 14 días, tampoco presentó mutagenicidad de acuerdo con la prueba de Ames; así como no fue tóxico para el ensayo de *Artemisa salina* ( $CL_{50}$  719.45 µg/ml). No obstante, en un estudio realizado por Rivera et al. (2014) reportan signos de toxicidad de manera dosis-dependiente (500, 1000 y 2000 mg/kg) en ratones CD1, sugiriendo que podría verse afectado el sistema nervioso central; se observaron signos como piloerección, hipereixitabilidad, disnea, anoxia, midriasis, taquicardia, hacinamiento, disminución en el tono muscular, comportamiento de enterramiento y movimientos ambulatorios. Por otro lado, también reportaron una disminución en la temperatura corporal de los ratones, minutos después de administrar *HI-MeOHe*, lo cual puede estar relacionado con los flavonoides. Asimismo, observaron un aumento significativo en el número de micronúcleos ( $4.8 \pm 0.24$   $P < 0.05$ ) de los animales tratados con 1,200 mg/kg de *HI-MeOHe* comparado con el grupo control positivo (*N*-ethyl-*N*-nitrosourea), aunque la viabilidad celular era similar al grupo control (96%). El ensayo de micronúcleos es reconocido debido a su robustez, sensibilidad y poder estadístico para evaluar las roturas de ADN que pueden considerarse distintivos de mutagenicidad<sup>38,39</sup>. A pesar de que hay discordancia en diferentes reportes sobre la toxicidad de *H. latiflora*, es necesario comparar perfiles cromatográficos de los extractos utilizados, para así, poder confirmar o descartar posibles efectos tóxicos que podría provocar el consumo no controlado de esta planta. En la **tabla 1** se hace un resumen de los estudios *in vivo* realizados con extractos de *H. latiflora* donde se indica: tipo de extracto utilizado, parte de la planta, animales experimentales, vía de administración, dosis, tiempo de tratamiento, efectos tóxicos reportados, así como las pruebas de toxicidad realizadas.

### Estudios y reportes clínicos

En un estudio clínico donde probaron cápsulas de Sucrontal™ D (cada cápsula contiene 100 mg de concentrado seco de corteza) en individuos dieté-



Pereś/Karolina Grabowska

Tabla 1. Resumen de estudios in vivo realizados con animales usando diferentes tipos de extractos de <i>Hintonia latiflora</i>									
Tipo de extracto	Parte de planta utilizada	Animales cepa	Vía de administración	Dosis	Tiempo de tratamiento	Indicación	Efecto tóxico	Prueba de toxicidad	Reference
Extracto acuoso-etanólico	Corteza	Ratón macho CBA/J.R.Zgb 26 ±3g	per os (tubo estomacal)	200 and 500 mg/mouse	24 h	Antimalárico	Ninguno	Aguda	Noster and Kraus, 1990 <sup>36</sup>
				50 and 500 mg/d/mouse	87 d	Antimalárico	Ninguno	Crónica	
Extracto de metanol	Corteza	Ratón *	per os	800 mg/kg	3 d	Antimalárico	Ninguno	Ninguno	Argotte-Ramos et al, 2006 <sup>40</sup>
Extracto de etilacetato				500 mg/kg					
Extracto de etanol y diclorometano (1:1)	Corteza	Ratón macho ICR 25-30g	Intragástrico	10, 100 and 1000 mg/kg	14 d	**	Ninguno	Aguda	Déciga-Campos et al, 2007 <sup>37</sup>
				1600, 2900 and 5000 mg/kg			Ninguno	Método Lorke	
Extracto metanólico	Corteza	Rata macho normoglicémico Edad: 55-60 días 180-220 g	per os	50 and 100 mg/kg	30 d	Hipoglicémico	Ninguno	Ninguno	Guerrero-Analco et al, 2007 <sup>30</sup>
Extracto acuoso	Hojas	Rata Wistar 180-220 g	Intragástrico	100 and 300 mg/kg	Una dosis	Hipoglicémico	Ninguno	Ninguno	Cristians et al 2009 <sup>29</sup>
		Ratón macho ICR 25-30 g		10, 100 and 1000 mg/kg 1600, 2900 and 500 mg/kg		Prueba de toxicidad	Ninguno	Aguda	
Extracto acuoso	Corteza y hojas	Ratón macho ICR 25-30 g	Intragástrico	10, 100 and 1000 mg/kg	14 d	Prueba de toxicidad	Ninguno	Aguda	Cristianset al, 2013 <sup>22</sup>
		Rata Wistar macho 200-250 g	per os	30, 100, 177 and 300 mg/kg	2 h	Protector gástrico	Ninguno	Ninguno	
Extracto acuoso	Hojas	Ratón macho ICR 25-30 g	per os	100, 300 and 500 mg/kg	Una dosis	antidiabético	Ninguno	Ninguno	Cristians et al, 2014 <sup>34</sup>
Extracto metanólico	Corteza	Ratón macho CD1 26g	Sonda oral	1200, 600 and 300 mg/kg	4 d	Antimalárico	Incremento de micronúcleos	DL	Rivera et al, 2014 <sup>25</sup>
Extracto metanólico-acuoso	Corteza	Conejo Nueva Zelanda adulto	Sonda oral	200 mg/kg***	Una dosis	Efecto vasodilatador	Ninguno	Ninguno	Vierling et al, 2014 <sup>41</sup>
Extracto metanólico	Corteza	Ratón macho CD1 28 g	Sonda oral	1000 mg/kg	4 d	Antimalárico	Ninguno	Ninguno	Carrasco-Ramírez et al, 2017 <sup>42</sup>

\*No especifica la cepa. DL: determinación de dosis letal. \*\* Estudio específico de toxicidad. \*\*\*Disuelto en macrogol 300.



ticamente estabilizados que presentaban diabetes tipo 2 por un periodo de 6 meses, observaron que los niveles de azúcar en sangre disminuían significativamente, así como los niveles de colesterol y triglicéridos estaban ligeramente disminuidos y no observaron cambios en los valores hepáticos<sup>43</sup>. Sin embargo, se han reportado efectos tóxicos en el hígado por el uso de dicha planta para controlar los niveles de glucosa en sangre, observándose un ligero aumento en los niveles de transaminasas aspartato-transaminasa y alanina-aminotransferasa (AST y ALT). El hígado es el principal órgano implicado en el metabolismo de dicha sustancia, el aumento en la actividad de las transaminasas en el suero, suele ser el resultado de células dañadas, sobre todo en donde existe un grado significativo de daño hepático<sup>44</sup>. Bruguera et al. (2007), García-Cortés et al. (2008) y Hernández Marcos et al. (2015) han sido, hasta el momento, los únicos autores que han reportado casos de personas que desarrollaron hepatitis aguda durante el tratamiento complementario con Copalchi, observándose un restablecimiento de las transaminasas al suspender el consumo<sup>26,27,45</sup>. Por otro lado, en un estudio realizado con ratones CD1 macho tratados con dosis de 200 mg/kg de extracto metanólico de *H. latiflora* durante 28 días, reportaron daño en el hígado observando degeneración hidrotópica, hepatitis y necrosis, mientras que a dosis de 1000 mg/kg reportan en riñón necrosis tubular y en páncreas degeneración hidrópica de los islotes pancreáticos<sup>46</sup>.

## CONCLUSIONES

El uso de las plantas medicinales ha sido y será una alternativa para la prevención y control de un amplio abanico de enfermedades que afectan a la población, tanto en países desarrollados como subdesarrollados. El conocimiento que se tiene, hasta el momento, sobre el posible efecto tóxico del consumo prolongado de *Hintonia latiflora*, aún sigue siendo insuficiente. Son pocos los reportes sobre la posible hepatotoxicidad provocada por el consumo de esta planta, esto se debe a que el hígado es el principal órgano afectado por ser el lugar donde sucede la biotransformación y desintoxicación de fármacos y xenobióticos. Es importante tomar en





consideración que el efecto de todas las plantas medicinales es dosis-tiempo dependiente, por esta razón es importante realizar más estudios citotóxicos, genotóxicos e histopatológicos relacionados con los efectos de las plantas medicinales, para contar con suficiente información sobre el tiempo y dosis que se deben utilizar para minimizar sus efectos tóxicos.

## AGRADECIMIENTOS

María Eugenia Cervantes-Valencia es becaria posdoctoral de DGAPA-UNAM. ●

## REFERENCIAS

1. Velasco Lezama R, Tapia Aguilar R, Vega Avila E. Aspectos históricos para el uso de las plantas medicinales. *Contacto S*. 2004;51:11-20.
2. Dibble CE, Anderson AJO. History of the things of new Spain: Book 11, earthly things. Salt Lake City: The University of Utah; 1963.
3. Huerta C. La herbolaria: mito o realidad. *CONABIO Biodiversitas*. 1997;12:1-7.
4. Cruz, Pérez A, Barrera, Ramos J, Bernal, Ramírez LA, Bravo, Avilez D, Rendón, Aguilar B. Actualized inventory of medicinal plants used in traditional medicine in Oaxaca, Mexico. *J Ethnobiol Ethnomed*. 2021;17(1):1-15.
5. Aware CB, Patil DN, Suryawanshi SS, Mali PR, Rane MR, Gurav RG, et al. Natural bioactive products as promising therapeutics: A review of natural product-based drug development. *South African J Bot*. Mayo 2022.
6. Wheaton AG, Blanck HM, Gizlice Z, Reyes M. Medicinal herb use in a population-based survey of adults: Prevalence and frequency of use, reasons for use, and use among their children. *Ann Epidemiol*. 2005;15(9):678-85.
7. Raimi IO, Kopaopa BG, Mugivhisa LL, Lewu FB, Amoo SO, Olowoyo JO. An appraisal of documented medicinal plants used for the treatment of cancer in Africa over a twenty-year period (1998-2018). *J Herb Med* [Internet]. 2020;23(May):100371. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2020.100371>
8. Taylor S, Berridge V. Medicinal plants and malaria: an historical case study of research at the London School of Hygiene and Tropical Medicine in the twentieth century. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006;100(8):707-14.
9. Cefalu WT, Stephens JM, Ribnick DM. Diabetes and Herbal (Botanical) Medicine. In: *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. 2nd. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2011.
10. Tomlinson PB. Rubiaceae. *Bot Mangroves*. 2016;4(2):356-9.
11. Stranzinger S, Stranzinger S, Szentpéteri JL, Szentpéteri JL, Borhidi A, Borhidi A. Sequence differentiation between some DNA regions of *Hintonia latiflora* and *Hintonia standleyana*. *Acta Bot Hung*. 2006;48(3-4):435-40.
12. The Plant List [Internet]. Version 1.1. Published on the Internet. 2013 [citado: 2021 May 27]. Disponible en: <http://www.theplantlist.org/>
13. UNAM. BIBLIOTECA DIGITAL de la Medicina Tradicional Mexicana [Internet]. 2009 [citado: 2018 Jan 14]. Disponible en: <http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/index.php>
14. Beltrán-Rodríguez L, Romero-Manzanares A, Luna-Cavazos M, Vibrans H, Manzo-Ramos F, Cuevas-Sánchez J, et al. Historia natural y cosecha de corteza de quina amarilla *Hintonia latiflora* (Rubiaceae). *Bot Sci*. 2015;93(2):38-126.
15. Cristians S. Investigación farmacológica y química de las hojas de *Hintonia latiflora* (sessé et Mocino ex DC.) Bullock (Rubiaceae): Una contribución para la elaboración de su monografía tipo OMS. UNAM; 2009.
16. BDMTM. Biblioteca digital de la Medicina Tradicional Mexicana. [Internet]. Universidad Nacional Autónoma de México. 2009 [citado: 2021 Jul 19]. Disponible en: <http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/apmtm/termino.php?l=3&t=hintonia-latiflora>
17. Guerrero-Analco JA. Compuestos antihiperlipidémicos y antinociceptivos de la especie *Hintonia standleyana* Bullock (Rubiaceae). Una contribución a la determinación de los parámetros de inocuidad, calidad y eficacia de la droga cruda. Universidad Nacional Autónoma de México; 2007.
18. Cristians S, Bye R, Navarrete A, Mata R. Gastroprotective effect of *Hintonia latiflora* and *Hintonia standleyana* aqueous extracts and compounds. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2013;145(2):530-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2012.11.025>
19. Mata R, Figueroa M, Navarrete A, Rivero-Cruz I. Chemistry and Biology of Selected Mexican Medicinal Plants. Vol. 108, Progress in the chemistry of organic natural products. 2019. 1-142 p.
20. Andrade-Cetto A, Heinrich M. Mexican plants with hypoglycaemic effect used in the treatment of diabetes. *J Ethnopharmacol*. 2005;99(3):325-48.
21. Grossman LD, Roscoe R, Shack AR. Complementary and Alternative Medicine for Diabetes. *Can J Diabetes* [Internet]. 2018;42:S154-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2017.10.023>
22. Cristians S, Bye R, Navarrete A, Mata R. Gastroprotective effect of *Hintonia latiflora* and *Hintonia standleyana* aqueous extracts and compounds. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2013;145(2):530-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2012.11.025>
23. Cruz PB, Barbosa AF, Zeringóta V, Melo D, Novato T, Fidelis QC, et al. Acaricidal activity of methanol extract of *Acmella oleracea* L. (Asteraceae) and spilanthal on *Rhipicephalus microplus* (Acari: Ixodidae) and *Dermacentor nitens* (Acari: Ixodidae). *Vet Parasitol* [Internet]. 2016;228:137-43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2016.08.026>
24. Beltrán-Rodríguez L, Manzo-Ramos F, Maldonado-Al-

- manza B, Martínez-Ballesté A, Blancas J. Wild Medicinal Species Traded in the Balsas Basin, Mexico: Risk Analysis and Recommendations for Their Conservation. *J Ethnobiol*. 2017;37(4):743.
25. Rivera N, López PY, Rojas M, Fortoul TI, Reynada DY, Reyes AJ, et al. Antimalarial efficacy, cytotoxicity, and genotoxicity of methanolic stem bark extract from *Hintonia latiflora* in a *Plasmodium yoelii yoelii* lethal murine malaria model. *Parasitol Res*. 2014;113(4):1529-36.
  26. A. HM, M. RF, Sierra Bergua B, Rubio Gómez M, Sáenz Abad D. Malestar e ictericia. Hepatitis tóxica por Copalchi. *Semer - Med Fam* [Internet]. 2016;42(3):204-5. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1138359315001343>
  27. Bruguera M, Herrera S, Lázaro E, Madurga M, Navarro M, de Abajo FJ. Hepatitis aguda asociada al consumo de Copalchi. A propósito de 5 casos. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;30(2):2005-7.
  28. Ramírez- Carrillo I. Evaluación fitoquímica, antioxidante e hipoglucemiante del extracto de corteza de *Hintonia latiflora* en ratones tratados con estreptozotocina [Internet]. Instituto Politécnico Nacional; 2017. Disponible en: [https://tesis.ipn.mx/bitstream/handle/123456789/25798/RAMÍREZ\\_CARRILLO\\_IVONNE1.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://tesis.ipn.mx/bitstream/handle/123456789/25798/RAMÍREZ_CARRILLO_IVONNE1.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
  29. Cristians S, Guerrero-Analco JA, Pérez-Vásquez A, Palacios-Espinosa F, Ciangherotti C, Bye R, et al. Hypoglycemic activity of extracts and compounds from the leaves of *hintonia standleyana* and *H. latiflora*: Potential alternatives to the use of the stem bark of these species. *J Nat Prod*. 2009;72(3):408-13.
  30. Guerrero-Analco J, Medina-Campos O, Brindis F, Bye R, Pedraza-Chaverri J, Navarrete A, et al. Antidiabetic properties of selected Mexican copalchis of the Rubiaceae family. *Phytochemistry*. 2007;68(15):2087-95.
  31. Mudge E, Applequist WL, Finley J, Lister P, Townesmith AK, Walker KM, et al. Variation of select flavonols and chlorogenic acid content of elderberry collected throughout the Eastern United States. *J Food Compos Anal* [Internet]. 2016;47:52-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfca.2015.12.003>
  32. Soni U, Brar S, Gauttam VK. Effect of Seasonal Variation on Secondary Metabolites of Medicinal Plants. *Int J Pharm Sci Res* [Internet]. 2015;6(9):3654-62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.6>
  33. Shen T, Yu H, Wang YZ. Assessing the impacts of climate change and habitat suitability on the distribution and quality of medicinal plant using multiple information integration: Take *Gentiana rigescens* as an example. *Ecol Indic* [Internet]. 2021;123:107376. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ecolind.2021.107376>
  34. Cristians S, Mata R, Bye R. Phenological and geographical influence in the concentration of selected bioactive 4-phenylcoumarins and chlorogenic acid in *Hintonia latiflora* leaves. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2014;152(2):308-13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2013.12.054>
  35. Abraham K, Wöhrlin F, Lindtner O, Heinemeyer G, Lampen A. Toxicology and risk assessment of coumarin: Focus on human data. *Mol Nutr Food Res*. 2010;54(2):228-39.
  36. Noster S, Kraus L. In vitro antimalarial activity of *coutarea latiflora* and *exostema caribaeum* extracts on *plasmodium falciparum*. *Planta Med*. 1990;56(1):63-5.
  37. Déciga-Campos M, Rivero-Cruz I, Arriaga-Alba M, Castañeda-Corral G, Angeles-López GE, Navarrete A, et al. Acute toxicity and mutagenic activity of Mexican plants used in traditional medicine. *J Ethnopharmacol*. 2007; 110(2):334-42.
  38. Araldi RP, de Melo TC, Mendes TB, de Sá Júnior PL, Nozima BHN, Ito ET, et al. Using the comet and micronucleus assays for genotoxicity studies: A review. *Biomed Pharmacother*. 2015;72:74-82.
  39. ICH. ICH Topic Q2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. *Int Conf Harmon* [Internet]. 2012;77(110):1-35. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/s2r1-genotoxicity-testing-and-data-interpretation-pharmaceuticals-intended-human-use>
  40. Argotte-Ramos R, Ramírez-Avila G, Rodríguez-Gutiérrez MDC, Ovilla-Muñoz M, Lanz-Mendoza H, Rodríguez MH, et al. Antimalarial 4-phenylcoumarins from the stem bark of *Hintonia latiflora*. *J Nat Prod*. 2006;69(10):1442-4.
  41. Vierling C, Baumgartner CM, Bollerhey M, Erhardt WD, Stampfl A, Vierling W. The vasodilating effect of a *Hintonia latiflora* extract with antidiabetic action. *Phytomedicine* [Internet]. 2014;21(12):1582-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2014.07.009>
  42. Carrasco-Ramírez E, López-Camacho PY, Zepeda-Rodríguez A, Rivera-Fernández N. Stage-Specific Changes on *Plasmodium yoelii yoelii* Following Treatment with *Hintonia latiflora* Stem Bark Extract and Phytochemical-Antioxidant Evaluation. *Pharmacol Pharm*. 2017;(8):381-95.
  43. Korecova M, Hladikova M. Treatment of mild and moderate type-2 diabetes: Open prospective trial with *Hintonia latiflora* extract. *Eur J Med Res*. 2014;19(1):1-6.
  44. Leung CC, Young KK. Clinical aspects of hepatic disease. *Anaesth Intensive Care Med* [Internet]. 2018;19(1):4-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2017.10.009>
  45. García-Cortés M, Borraz Y, Lucena MI, Peláez G, Salmerón J, Diago M, et al. Hepatotoxicidad secundaria a "productos naturales": Análisis de los casos notificados al Registro Español de Hepatotoxicidad. *Rev Esp Enfermedades Dig*. 2008;100(11):688-95.
  46. Flores-Jiménez NG, Rojas-Lemus M, Fortoul TI, Zepeda-Rodríguez A, López-Camacho PY, Anacleto-Santos J, et al. Histopathological alterations in mice under sub-acute treatment with *Hintonia latiflora* methanolic stem bark extract. *Histol Histopathol*. 2018;33(12):1299-309.