

Revisión bibliográfica

Potencial biológico de especies medicinales del género *Cnidoscolus* (Euphorbiaceae)

Biological potential of medicinal species of *Cnidoscolus* genus

Maria Adelina Jiménez-Arellanes,¹ Ignacio García-Martínez,² Susana Rojas-Tomé³

¹Unidad de Investigación Médica en Farmacología, Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI, IMSS, México, D.F.

²Tecnológico de Estudios Superiores de Ecatepec, Estado de México

³Laboratorio de Neuropsicofarmacología, INN y N, México, D.F.

Resumen

Las plantas medicinales contribuyen en aliviar problemas de salud y la OMS estima que 80% de la población mundial las utiliza. Los extractos vegetales ofrecen oportunidades ilimitadas para obtener nuevos compuestos que pueden constituir principios activos de fármacos. En la medicina tradicional mexicana, *C. chayamansa* y *C. aconitifolius*, son muy empleadas para tratar diabetes, inflamación y obesidad. *C. aconitifolius* biosintetiza fenoles, saponinas, glucósidos cardiacos, flobataninos, ácidos grasos, esteroides, triterpenos, alcaloides, flavonoides, antraquinonas y taninos. *C. chayamansa* contiene flavonas, ácidos grasos, polifenoles y glucósidos cianogénicos. Las actividades biológicas reportada para ambas especies es el efecto hepatoprotector contra el daño provocado por paracetamol, etanol, tetracloruro de carbono y/o fármacos antituberculosos, también se describe su actividad antidiabética, antiinflamatoria, hipocolesterolemia y cardioprotectora; moderado efecto antioxidante y escasa actividad antimicrobiana.

Abstract

Medicinal plants are an alternative to alleviate health problems and the WHO estimates that more than 80% of the world population. Plant extracts offer unlimited opportunities for the development of new drugs and some pure compounds (alkaloids, flavonoids or phenolic compounds) are the active constituents of current drugs. In Mexican traditional medicine, *Cnidoscolus aconitifolius* and *C. chayamansa* are used to treat diabetes, inflammation and obesity. *C. aconitifolius* contain phenols, saponins, cardiac glycosides, phlobatannins, fatty acids, sterols, triterpenoids, alkaloids, flavonoids, anthraquinones and tannin. *C. chayamansa* contain flavoneids, fatty acids, polyphenols and cyanogenic glycosides. The main biological activity evaluated in *C. chayamansa* or *C. aconitifolius* is the hepatoprotective effect against the liver damage induced with paracetamol, ethanol and carbon tetrachloride or antituberculosis drugs, and significant antidiabetic, anti-inflammatory, hypocholesterolemic and cardioprotective activities. Also, the moderate antioxidant and low antimicrobial activities is reported.

Palabras clave: *Cnidoscolus*, medicina tradicional, *Cnidoscolus aconitifolius*, *Cnidoscolus chayamansa*.

Key words: *Cnidoscolus*, traditional medicine, *Cnidoscolus aconitifolius*, *Cnidoscolus chayamansa*.

Correspondencia:

Dra. Adelina Jiménez Arellanes
U.I.M. en Farmacología, Hospital de Especialidades
CMN Siglo XXI, IMSS
Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores 06720
Delegación Cuauhtémoc, México, D.F.
Tel. 56 27 69 00 ext 21367
Email: adelinajim08@prodigy.net.mx

Fecha de recepción: 01 de septiembre de 2014

Fecha de recepción de modificaciones:
13 de febrero de 2015

Fecha de aceptación: 26 de febrero de 2015

Introducción

El uso de las plantas medicinales (PM) se remonta a los inicios de la civilización humana; culturas antiguas como la China, la India y la Nor-africana han proporcionado evidencia sobre el uso de este recurso con fines curativos. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), una planta medicinal es aquella que contiene sustancias que pueden ser empleadas para propósitos terapéuticos y/o pueden servir como principios activos o como precursores para la semisíntesis de nuevos fármacos, y estima que más del 80% de la población mundial las utiliza de manera rutinaria para satisfacer sus principales necesidades de salud.¹⁻³

Las PM aún constituyen una alternativa muy importante para aliviar los principales problemas de salud en los países en vías de desarrollo y en los países industrializados. Entre algunos factores que contribuyen a esta tendencia están el alto costo y los efectos secundarios que provocan los medicamentos alópatas; así como el difícil acceso a la asistencia médica y farmacéutica; aunado a que la población considera que estas y los medicamentos elaborados a base de ellas son eficaces y más seguros.⁴

Es este sentido, las preparaciones herbolarias contienen varios componentes biológicamente activos; sin embargo, existen reportes clínicos sobre la interacción que se presenta al emplear hierbas combinadas con medicamentos.^{5,6} Por otro lado, los principios farmacológicamente activos o moléculas prototipos obtenidos de PM son utilizados para la síntesis de nuevos fármacos y en muchos casos sirven como materia prima o intermediarios en la semisíntesis de agentes terapéuticos, por ejemplo el fosfato de oseltamivir (Tamiflu) es un derivado de ácido siquímico que se emplea en el tratamiento y profilaxis del virus de la influenza A; otro ejemplo es la genisteína, isoflavona aislada de la soya (*Glycine max*) que es emplea como fitoestrógenos y el flavocoxid, empleado en el tratamiento de la osteoartritis, que es una mezcla de flavonoides (baicalina y catequina) aislado de *Scutellaria baicalensis* y *Acacia catechu*.⁷⁻⁹

Un reporte realizado en Estados Unidos en 1998, describe que alrededor del 25% de las prescripciones médicas contienen extractos y/o principios activos obtenidos de plantas.⁶ Aproximadamente 119 principios activos fueron obtenidos de 90 especies y el 74% de éstos fueron aislados mediante investigaciones químicas. Otro estudio realizado entre 1981-2002, describe que el 28% de las nuevos compuestos comercializadas son de origen vegetal o derivadas de éstos, como ejemplo está el taxol o vincristina.^{9,10}

Dentro de los componentes bioactivos más importantes de las plantas se encuentran los alcaloides, las lactonas sesquiterpénicas,

los taninos, los flavonoides y los compuestos fenólicos.^{8,9} Por ejemplo, la reserpina, aislada de *Rauvolfia serpentina*, se emplea en la medicina occidental como un agente antihipertensivo y tranquilizante. El taxol, un obtenido de *Taxus brevifolia*, se utiliza para el tratamiento del cáncer de ovario. La podofilotixina, un lignano aislado de *Podophyllum peltatum*, constituye la materia prima para la síntesis del etopósido, agente antineoplásico utilizado para tratar carcinomas testiculares refractarios y carcinomas de pulmón. La apomorfina, un derivado de la morfina aislada de *Papaver somniferum*, se usa para tratar la enfermedad de Parkinson. El bromuro de tiotropio, un derivado de atropina aislada de *Atropa belladonna*, se utiliza para el tratamiento del broncoespasmo asociado con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La nitisinona, un derivado de la β -tricetona conocida como leptospermona y que se obtiene de *Callistemon citrinus*, es utilizada para el tratamiento de la tirosinemia hereditaria tipo 1. El bromhidrato de galantamina es un alcaloide obtenido de *Galanthus nivalisque* utilizado tradicionalmente en Bulgaria y Turquía para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Dado la importancia de las plantas medicinales como fuente de principios activo, se desarrolló este manuscrito con el objetivo de recopilar la información científica reportada para las especies medicinales del género *Cnidoscolus* (*C. chayamansa*, *C. aconitifolius*, *C. urens* y *C. multilobus*) respecto a su composición química y actividad biológica.

Método

Se realizó una búsqueda exhaustiva sobre el uso etnomédico, la composición química y las actividades biológicas de *C. chayamansa*, *C. aconitifolius*, *C. urens* y *C. multilobus*. Los portales científicos principales que se consultaron incluyeron: Scopus, PubMed, Science Direct, Springer-Link, Wiley, Redalyc, Latin Index, Google Scholar, Web of Science, utilizando los términos “*Cnidoscolus chayamansa*”, “*Cnidoscolus aconitifolius*”, “*Cnidoscolus multilobus*” y “*Cnidoscolus urens*”, sin reducir o limitar los elementos de búsqueda, y el número total de publicaciones consultadas fue de 47.

Información etnobotánica del género *Cnidoscolus*

El género *Cnidoscolus* pertenece a la familia Euphorbiaceae y está compuesto por 50 especies, de las cuales 20 son endémicas de México. Se distribuyen en zonas tropicales y subtropicales, principalmente en regiones de selva baja caducifolia y en matorrales xerófilos de la República Mexicana. Se les reconoce por los pelos urticantes (tricomas urticantes simples o estrellados) presentes en toda la planta.^{11,12} Algunas especies de *Cnidoscolus* son de interés por su potencial nutricional y/o medicinal, siendo las mayor uso *C. urens*, *C. multilobus*, *C. aconitifolius* y *C. chayamansa*.

C. aconitifolius se emplea para tratar el alcoholismo, el insomnio, la gota, las picaduras de escorpión y para mejorar la visión.^{13,14} *C. chayamansa* es utilizada para tratar diabetes mellitus, obesidad, piedras en los riñones, hemorroides, acné y problemas de ojos, también para tratar arterosclerosis, para reducir colesterol, como diurético y laxante.¹⁵⁻¹⁷

En México, las especies más empleadas en la medicina tradicional son: *C. aconitifolius*, conocida como “chaya” y es utilizada para adelgazar, para tratar el cáncer, la gangrena, la presión alta, las úlceras, la diabetes mellitus y las afecciones de los riñones; *C. chayamansa*, también conocida popularmente como “chaya”, es empleada para curar la gripe, como diurético, antihipertensivo, hipoglucemiante y para tomar fuerza.^{15,18} En Morelos y Tabasco, esta especie se emplea para el dolor de riñones y para curar la diabetes mellitus, el reumatismo, los desórdenes gastrointestinales y la inflamación, así como para disminuir el colesterol en sangre y para tratar el alcoholismo; como laxante, diurético y para tratar la anemia.^{19,20}

C. multilobus, denominada tradicionalmente “ortiga”, es empleada para el mal aire, el dolor de muelas (látex), las mordeduras de perro, las enfermedades venéreas, las infecciones vaginales, el sarampión y la erisipela, como antirreumático y antihemorrágico, para evitar la ortigada y para producir leche materna y, por último, *C. urens*, cuyo nombre común es “mala mujer”, se utiliza para curar enfermedades venéreas, el dolor de espalda y para los piquetes de alacrán. En Hidalgo es utilizada para estimular la producción de leche materna, para bajar el colesterol y para combatir el alcoholismo. También se le atribuyen propiedades laxantes y diuréticas.²¹⁻²³

Investigación química del género *Cnidoscopus*

La investigación química del género es escasa y a la fecha solo se han investigado algunas especies, por ejemplo en el extracto EtOH de las hojas de *C. aconitifolius* se reportan fenoles, saponinas, flobataninos y glucósidos cardiacos.^{14,24-26} También se ha descrito la presencia de ácidos grasos (ácido palmítico, ácido esteárico, ácido mirístico, ácido oleico, entre otros), esteroides (β -sitosterol), triterpenos (β y α -amirina), alcaloides, flavonoides (kaempferol-3-O-glucósido y quercetina-3-O-glucósido), antraquinonas, terpenos (taraxasterona) y taninos.^{14,27-33} El análisis proximal de las hojas ha permitido determinar componentes como sodio, potasio, calcio, magnesio, zinc, cobre y hierro, por lo que la proponen como alimento complementario con alto valor nutritivo.^{29,30}

En las hojas de *C. chayamansa* se ha descrito la presencia de tiamina, niacina, riboflavina, vitamina A y C, minerales (calcio, hierro, fósforo, potasio, magnesio, sodio, manganeso, zinc y cobre); además, flavonoides como amentoflavona (diapigenina), astragalina (kaempferol-3-O-glucósido), kaempferol-3-O-rutinósido, dihidromirecetina y glucósidos cianogénicos.^{16,17,34,35}

En extractos MeOH de hojas de *C. chayamansa* se reporta la presencia ácido gálico, catequina, ácido protocatéquico y rutina.³⁶ En otra investigación realizada en *C. chayamansa* reportan la presencia de esteroides, ácido láurico, ácido mirístico y ácido palmítico en el extracto hexánico de las hojas secas; glucósidos cianogénicos en el extracto EtOH y escasa presencia de esteroides, cumarinas y flavonoides en el extracto AcOEt.¹⁹ A partir del extracto acetónico de las partes aéreas de *C. multilobus* aislaron el acetato de moretenilo, moretenona, acetato de lupeilo y β -sitosterol.³⁷

Investigación biológica del género *Cnidoscopus*

En la literatura científica se describen escasas investigaciones biológicas realizado para *C. aconitifolius* y *C. chayamansa*. El extracto EtOH al 70% de hojas de *C. aconitifolius* es moderadamente activo contra *Staphylococcus aureus* y *Salmonella typhi*,²⁴ pero no inhibe el desarrollo de bacterias multifármaco-resistentes,³⁸ mientras que el extracto MeOH de las hojas mostró actividad contra *Klebsiella pneumonia*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, y *S. aureus*.²⁹ Por otro lado, el extracto MeOH de las hojas frescas protege contra el daño renal y atenúa el estrés oxidativos que provoca la administración crónica de EtOH en ratas Wistar; los autores proponen que el extracto puede servir en la quimio prevención de la disfunción renal inducida por el EtOH.¹³ Este mismo extracto protege contra el daño hepático que provoca la administración crónica del EtOH en ratas, este efecto puede ser atribuido a la presencia de saponinas y flavonoides presentes en el extracto.¹⁴

Se ha demostrado también que el extracto EtOH al 70% de hojas secas protege del daño hepático y hematológico inducido con tetracloruro de carbono (CCl_4) en ratas Wistar. Este efecto se observa cuando los animales son pre-tratados con el extracto durante 7 días. Los autores mencionan que se restauran los parámetros de biometría hemática, química sanguínea, observándose un efecto protector contra la anemia microcítica hipocrómica, la trombocitopenia, la leucocitosis, la neutrofilia y la limfocitopenia que se presenta cuando se administra el CCl_4 .³⁹ En otro estudio se describen que este extracto protege también del daño hepático y renal provocado por paracetamol cuando las ratas son pre-tratadas durante 7 días.⁴⁰ En este caso, los autores señalan que los niveles séricos de alanina amino transferasa (ALT), fosfatasa alcalina (ALP), aspartato amino transferasa (AST), lipoproteína de baja densidad (LDL) y de nitrógeno ureico (BUN) disminuyen respecto a valores que presentan las ratas tratadas con paracetamol; atribuyendo el efecto hepatoprotector a la presencia de compuestos antioxidantes. También reportan el efecto hematopoyético y la reducción de la fragilidad osmótica de los eritrocitos en casos de malnutrición. Observaron que el extracto EtOH al 70% protege del daño hepático y renal provocado por dieta deficiente en proteínas.^{41,42} Por último, se ha descrito el efecto citotóxico de

los extractos MeOH de las hojas, tallos y corteza de la raíz de *C. aconitifolius*, sobre ranacuajos y sobre semillas de maíz,⁵ así como el efecto hepatoprotector y contra el linfoma ascítico de Dalton del extracto EtOH de las hojas, en ratones Swiss.^{16,17}

El extracto EtOH de las hojas de *C. aconitifolius* muestra importante actividad antidiabética en ratas Wistar diabetizadas con aloxana y protege del daño hematológico que ocasiona la diabetes pero no se observó protección sobre la morfometría del espermatozoide. Así mismo, este extracto reduce los niveles de glucosa en sangre, colesterol en suero y favorece el incremento del peso de ratas diabetizadas con aloxana y tratados con el extracto EtOH.^{25,26} Este mismo extracto mostro significativa actividad antiinflamatoria y analgésica en diferentes modelos tanto en ratas y ratones; el efecto observado fue similar a la indometacina.⁴³ En otra investigación también describen la propiedad insulínogénica del extracto acuoso de *C. aconitifolius* en ratones susceptibles a diabetes tipo 2, observaron también que el extracto protege al hígado y riñón.⁴⁴

Por otro lado, el extracto MeOH al 80% de las hojas de *C. chayamansa* reduce los niveles de glucosa y mejora el perfil lipídico de las ratas diabetizadas con aloxana. El efecto biológico observado se lo atribuyen a las flavonas dihidromirecetina y amentoflavona presentes en el extracto.⁴¹

El extracto EtOH de las hojas de *C. chayamansa* muestra un efecto hepatoprotector en ratas Wistar contra la daño hepático provocado con las mezcla de rifampicina e isoniazida, fármacos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis ya que aumenta los niveles de AST, ALT y ALP.¹⁷ El extracto acuoso mostro actividad hipocolesterolemia en ratones Balb/C,⁴² y el extracto MeOH tiene propiedades antioxidante, antimutagénica y antidiabética.^{35,36} Recientemente, investigaron la actividad biológica de los extractos hexánico, AcOEt y EtOH preparados con las hojas secas, demostrando que el extracto EtOH posee un efecto cardioprotector significativo en ratas Wistar con isquemia/reperfusión. Adicionalmente, concluyeron que los tres extractos presentan una moderada actividad antiinflamatoria *in vivo* y escasa actividad antioxidante. Estas actividades biológicas demostradas se lo atribuyen a la presencia de esteroides, flavonoides, coumarinas, saponinas y metales presentes en la especie medicinal, sin identificar específicamente los metabolitos secundarios activos.¹⁹ Otro estudio permitió demostrar las propiedades antioxidantes de las hojas de *C. chayamansa* al ser administradas en té, licuado al 6% y como extracto acuoso al 6%, en ratas Wistar diabetizadas con estreptozotocina.²⁰ Los resultados indicaron que el licuado y el extracto acuoso poseen mayor capacidad antioxidante y redujeron los niveles de glucosa en sangre; sin embargo, el té no altera ninguno de los parámetros evaluados. El autor concluye que el empleo de *C. chayamansa* durante la diabetes, puede resultar adecuado, ya que puede contribuir a reducir las complicaciones cardiovasculares generadas por esta enfermedad.

Por otro lado, la administración del extracto MeOH al 80% de hojas secas de *C. chayamansa* reduce los niveles de glucosa, colesterol y triglicéridos de manera dosis dependiente en ratas Wistar diabetizadas con aloxana al ser tratadas durante 30 días.⁴⁵ Así mismo, el extracto acuoso de las hojas de *C. chayamansa* redujo los niveles de colesterol en ratones Balb/C a la concentración de 50 y 100 mg/kg en un 27.9% y 31.1 %, respectivamente y mostro una $DL_{50} > 1$ g/mL contra *Artemia salina*.⁴⁶

Por último, estudios comparativos de los extractos acuosos de las hojas crudas y cocidas de *C. aconitifolius* y *C. chayamansa*, han demostrado que *C. aconitifolius* contiene más variedades de flavonoides glicosilados. En ambos casos, el contenido de fenoles totales y la capacidad antioxidante es mayor en las hojas crudas que en las hojas cocidas, siendo el kaempferol-3-O-glucósido y la quercetina-3-O-glucósido, los principales constituyentes.³⁰ El extracto acuoso de *C. multilobus* mostro importante actividad contra *Streptococcus mutans* y *Porphyromonas gingivalis* cuyo CMI fue 10.5-78.0 μ g/mL.⁴⁷

Conclusiones

C. aconitifolius y *C. chayamansa* son las especies más investigadas desde el punto de vista químico y biológico, destacando entre ellas la presencia de flavonoides, triterpenos y esteroides principalmente. Respecto a sus actividades biológicas descritas destaca la actividad hipoglucemiante, hepatoprotectora y cardioprotectora; sin embargo, a la fecha no se han descrito los compuestos responsables de estas actividades biológicas; de manera general algunos autores se lo atribuyen a la presencia de flavonoides. Dado que en México, estas dos especies son las más usadas en la medicina tradicional es necesario realizar investigación de tipo químico y biológico con el fin de aislar e identificar los principios responsables de las actividades biológicas (antidiabética, antiinflamatoria, antioxidante e hipocolesterolemia), ya que sus extractos acuosos y/o etanólicos han presentado importante actividad, por lo que pueden constituir fuente importante de principios activos.

Referencias

1. Bermúdez A, Oliveira-Miranda M, Velázquez D. La investigación etnobotánica sobre plantas medicinales: una revisión de sus objetivos y enfoques actuales. *Interciencia*. 2005; 30(8):453-459.
2. Parekh J, Chanda SV. *In vitro* antimicrobial activity and phytochemical analysis of some Indian medicinal plants. *Turk J Biol*. 2007; 31:53-58.
3. Phillipson JD. *Phytochemistry and medicinal plants*. *Phytochemistry*. 2001; 56:237-243.

4. Konaté K, Hilou A, François MJ, Nicaise LA, Souza A, Barro N, Datté JY, M'Batchi B, Germaine NO. Antimicrobial activity of polyphenol-rich fractions from *Sida alba* L. (Malvaceae) against cotrimoxazol-resistant bacteria strains. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2012; 11(5):1-6.
5. Ikpefan EO, Ayinde BA, Gita TD. In vitro Comparative cytotoxic and growth inhibitory effects of the methanol extracts of the leaf, stem and root barks of *Cnidoscopus aconitifolius* (MILL.) Johnston (Euphorbiaceae). *International Journal of Bioassays*. 2013; 2(2):445-449.
6. Matthews SC, Camacho A, Lawson K, Dimsdale JE. Use of herbal medications among 200 psychiatric outpatients: prevalence, patterns of use, and potential dangers. *General Hospital Psychiatry*. 2003; 25(1):24-26.
7. Balandrin MF, Kinghorn DA, Farnsworth NR. Plant Derived Natural Products in drug discovery and development Human Medicinal Agents from Plants. American Chemical Society, 1993; 2-12.
8. Salim AA, Chin YW, Kinghorn AD. Drug Discovery from Plants. In *Bioactive molecules and medicinal plants*. Ramawat K.G, Mérillon J.M. (eds). Cap 1. Springer, 2008 ISBN 978-3-540-74600-3.
9. Chin YW, Balunas MJ, Byung CH, Douglas K. A. Drug Discovery from Natural Sources. *AAPS J*. 2006; 8(2):E239-E253.
10. Laza LD, Rodríguez LI, Sardiña CG. Descubrimiento y desarrollo de agentes anticancerígenos derivados de plantas medicinales. *Rev Cubana Plant Med*. 2003; 8(3):1-10.
11. Steinmann VW. Diversidad y endemismo de la familia Euphorbiaceae en México. *Acta Botánica Mexicana*. 2002; 61:61-93.
12. Martínez GM, Jiménez RJ, Cruz DR, Juárez AE, García R, Cervantes A, Mejía HR. Los géneros de la familia Euphorbiaceae en México. *Anales del Instituto de Biología, Universidad Nacional Autónoma de México, Serie Botánica*. 2002; 73(2):155-281.
13. Adaramoye OA, Aluko A. Methanolic extract of *Cnidoscopus aconitifolius* attenuates renal dysfunction induced by chronic ethanol administration in Wistar rats. *Alcohol and Alcoholism*. 2011; 46(1): 4-9.
14. Adaramoye OA, Aluko A, Oyagbemi AA. *Cnidoscopus aconitifolius* Leaf Extract Protects against Hepatic Damage Induced by Chronic Ethanol Administration in Wistar Rats. *Alcohol and Alcoholism*. 2011; 46(4):451-458.
15. Andrade-Cetto A, Heinrich M. Mexican plants with hypoglycaemic effect used in the treatment of diabetes. *J Ethnopharmacol*. 2005; 99(3):325-348.
16. Kulathuran PK, Narayanan N, Chidambaranathan N, Halith MM, Jayaprakash S. Antitumor activity of ethanolic extract of *Cnidoscopus chayamansa* Mc. Vaugh against dalton's ascitic lymphoma in mice. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2012; 4(4):647-652.
17. Kulathuran PK, Chidambaranathan N, Mohamed H, Jayaprakash S, Narayanan N. Hepatoprotective activity of *Cnidoscopus chayamansa* against Rifampicin and Isoniazide Induced Toxicity in Wistar Rats. *Res J Pharm Biol Chem Sci*. 2012; 3(2):577-585.
18. Andrade-Cetto A. Ethnobotanical study of the medicinal plants from Tlachinol, Hidalgo, Mexico. *J Ethnopharmacol*. 2009; 122(1):163-171. doi: 10.1016/j.jep.2008.12.008.
19. García-Rodríguez RV, Gutiérrez-Rebolledo GA, Méndez-Bolaina E, Sánchez-Medina A, Maldonado-Saavedra O, Domínguez-Ortiz MA, Vázquez-Hernández M, Muñoz-Muñoz OD, Cruz-Sánchez JS. *Cnidoscopus chayamansa* Mc Vaugh, an important antioxidant, anti-inflammatory and cardioprotective plant used in Mexico. *J Ethnopharmacol*. 2014; 3(151):937-943. doi: 10.1016/j.jep. 2013.12.004.
20. Palos SG. Evaluación de la actividad antioxidante de la chaya (*Cnidoscopus chayamansa*) en un modelo experimental de diabetes en ratas Wistar. Tesis de Maestría en Tecnología avanzada, CICATA-Querétaro, IPN. 2007.
21. Aguilar A, Camacho JR, Chino S, Jacquez P, López ME. Plantas medicinales del Herbario del Instituto Mexicano del Seguro Social Editado por Instituto Mexicano del Seguro Social, 1994; México. Pp 80-81.
22. Aguilar-Contreras A, Camacho-Pulido JR, Chino-Vargas S. Plantas medicinales del Herbario IMSS. Su distribución por enfermedades Editado por IMSS-Roche, 1998; México, 1ª edición. (ISBN 968-824-742-1): 93.
23. BDMTM (Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana). Universidad Nacional Autónoma de México. <http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx>. Acceso Oct 2013.
24. Awoyinka OA. Phytochemical screening and in vitro bioactivity of *Cnidoscopus aconitifolius* (Euphorbiaceae). *J Med Plants Res*. 2007; 1(3):63-65.
25. Azeez OI, Oyagbemi AA, Oyeyemi MO, Odetola AA. Ameliorative effects of *Cnidoscopus aconitifolius* on alloxan toxicity in wistar rats. *Afr Health Sci*. 2010; 10(3):283-291.
26. Oyagbemi AA, Odetola AA, Azeez OI. Antidiabetic properties of ethanolic extract of *Cnidoscopus aconitifolius* on alloxan induced diabetes mellitus in rats. *Afr J Med Med Sci*. 2010a; 39:171-178.
27. Cifuentes R, Poll E, Bresanni R, Yurrita R. Caracterización botánica, molecular, agronómica y química de los cultivares de Chaya (*Cnidoscopus aconitifolius*) de Guatemala. *Revista del Valle de Guatemala*. 2010; 21:34-49.
28. Escalante-Erosa F, Ortigón-Campos I, Parra-Tabla V, Peña-Rodríguez L. Chemical Composition of the Epicuticular Wax of *Cnidoscopus aconitifolius*. *Rev Soc Quim Méx*. 2004; 48:24-25.

29. Fagbohun ED, Egbebi AO, Lawal OU. Phytochemical screening, proximate analysis and *in-vitro* antimicrobial activities of methanolic extract of *Cnidoscolus aconitifolius* leaves. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2012; 13(1):28-33.
30. Oyagbemi AA, Odetola AA, Azeez OI. Phytochemical investigation and proximate analysis on the leaves of *Cnidoscolus aconitifolius*. *J Med Food.* 2011; 14(3):322-324. doi: 10.1089/jmf.2008.0321.
31. Kuti JO, Konuru HB. Antioxidant capacity and phenolic content in leaf extracts of tree spinach (*Cnidoscolus spp*). *J Agric Food Chem.* 2004; 52(1):117-121.
32. Mordi JC. Antimicrobial Screening and Phytochemical Analysis of *Cnidoscolus aconitifolius* (Euphorbiaceae). *Adv Agric Sci Eng Res.* 2013; 3(3):713-717.
33. Ramírez GI, Villalobos D. Triterpenos aislados del *Cnidoscolus aconitifolius* (Mill.) I M Johnst *Ciencia.* 2008; 16(1):20-24.
34. Gonzalez-Laredo RF, Flores de la Hoya ME, Quintero-Ramos MJ, Karchesy JJ. Flavonoid and Cyanogenic Contents of Chaya (SpinachTree). *Plant Foods for Human Nutrition.* 2003; 58(3):1-8.
35. Spell L, Bressani R. Preparación y caracterización química y nutricional de la proteína foliar de chaya (*Cnidoscolus aconitifolius*). *Rev Univ Guatemala.* 2011; 23:1-7.
36. Loarca-Piña G, Mendoza S, Ramos GM, Reynoso R. Antioxidant, Antimutagenic, and Antidiabetic Activities of Edible Leaves from *Cnidoscolus chayamansa* Mc. Vaugh. *J Food Sci.* 2010; 75(2):68-72.
37. Delgado G, Hernández J, Ríos M, Aguilar M. Pentacyclic Triterpenes from *Cnidoscolus multilobus*. *Planta Med.* 1994; 60:389-390.
38. Oyagbemi AA, Ogunleye AO, Lawal TO, Azeez IO. The effect of *Cnidoscolus aconitifolius* on multidrug resistant microorganisms. *Afr J Med Med Sci.* 2011; 10(3):413-415.
39. Saba AB, Oyagbemi AA, Azeez OI. Amelioration of carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity and hemotoxicity by aqueous leaf extract of *Cnidoscolus aconitifolius* in rats. *Nig J Physiol Sci.* 2010; 25(2):139-147.
40. Oyagbemi AA, Odetola AA. Hepatoprotective effects of ethanolic extract of *Cnidoscolus aconitifolius* on paracetamol-induced hepatic damage in rats. *Pak J Biol Sci.* 2010; 13(4):164-169.
41. Oyagbemi AA, Odetola AA. Hepatoprotective and nephroprotective effects of *Cnidoscolus aconitifolius* in protein energy malnutrition induced liver and kidney damage. *Pharmacognosy Res.* 2013; 5(4):260-264. doi: 10.4103/0974-8490.118817.
42. Oyagbemi AA, Odetola AA, Azeez OI. Ameliorative effects of *Cnidoscolus aconitifolius* on anaemia and osmotic fragility induced by protein energy Malnutrition. *Afri J Biotechnol.* 2008; 7(11):1721-1726.
43. Onasanwo SA, Oyagbemi AA, Saba AB. Anti-inflammatory and analgesic properties of the ethanolic extract of *Cnidoscolus aconitifolius* in rats and mice. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2011; 22(1-2):37-41. doi: 10.1515/jbcpp.2011.010.
44. Oladeinde FO, Kinyua AM, Laditan AA, Michelin R, Bryant JL, Denaro F, Makinde JM, Williams AL, Kennedy AP, Bronner Y. Effect *Cnidoscolus aconitifolius* leaf extract on the blood glucose and insulin levels of inbred type 2 diabetic mice. *Cell Mol Biol.* 2007; 53(3):34-41.
45. Figueroa-Valverde L, Díaz-Cedillo F, Camacho-Luis A, López RM. Efectos inducidos por *Ruta graveolens* L., *Cnidoscolus chayamansa* McVaugh y *Citrus aurantium* L. sobre los niveles de glucosa, colesterol y triacilglicéridos en un modelo de rata diabética. *Rev Bras Farmacogn.* 2009; 19(4):898-907.
46. Miranda VL. Actividad hipocolesterolemica de plantas de uso etnobotánico en México. Tesis para obtener el grado de Doctor en Ciencias, con acentuación en Química de Productos Naturales. Facultad de Ciencias Biológicas, UANL. 2010; 1-60.
47. Rosas-Piñon Y, Mejía A, Díaz-Ruiz G, Aguilar MI, Sánchez-Nieto S, Rivero-Cruz JF. Ethnobotanical survey and antibacterial activity of plants used in the Altiplane region of Mexico for the treatment of oral cavity infectious. *J Ethnopharmacol.* 2012; 141(3):860-865. doi: 10.1016/j.jep.2012.03.020.