













Categoría: Health Sciences and Medicine

ORIGINAL

Cytoprotection of *Cecropia obtusifolia* Bertol (Cecropiaceae) extract on the normal adherent cell line of human fibroblasts Hs68

Citoprotección del extracto de *Cecropia obtusifolia* Bertol (Cecropiaceae) sobre la línea celular normal adherente de fibroblastos humanos Hs68

Edelia Claudina Villarreal-Ibarra¹  , Catalina Rivas-Morales²  , Catalina Leos-Rivas²  , Benigno Rivera Hernández¹  , Damianys Almenares López¹  

¹Universidad Popular de la Chontalpa. Tabasco, México.

²Universidad Autónoma de Nuevo León. Nuevo León, México.

Citar como: Villarreal-Ibarra EC, Rivas-Morales C, Leos-Rivas C, Rivera Hernández B, Almenares López D. Citoprotección del extracto de *Cecropia obtusifolia* Bertol (Cecropiaceae) sobre la línea celular normal adherente de fibroblastos humanos Hs68. Salud, Ciencia y Tecnología - Serie de Conferencias. 2024; 3:754. <https://doi.org/10.56294/sctconf2024754>

Enviado: 26-12-2023

Revisado: 23-03-2024

Aceptado: 08-05-2024

Publicado: 09-05-2024

Editor: Dr. William Castillo-González 

ABSTRACT

The study focuses on the therapeutic action of medicinal plants used in the treatment of chronic degenerative diseases. The ethanolic extract of the Mexican species *Cecropia obtusifolia* Bertol, traditionally used for diabetes, was evaluated. The cytoprotective effect was determined on the normal adherent human fibroblast cell line Hs68, and its toxicity was assessed on *Artemia salina*. The cytoprotective effect was determined using the neutral red (NR) assay, demonstrating a viability of 98 %, indicating a very low cytotoxic effect and no toxicity on *A. salina*. These assays have been routinely employed as screening methods for natural extracts and pure compounds with potential therapeutic effects against cancer.

Keywords: *Artemia Salina*; Cytoprotection; *Cecropia Obtusifolia*; Cancer; Diabetes.

RESUMEN

El estudio se enfoca en la acción terapéutica de plantas medicinales empleadas en el tratamiento de enfermedades crónico degenerativas. Se evaluó el extracto etanólico de la especie mexicana *Cecropia obtusifolia* Bertol, utilizada tradicionalmente para la diabetes. El efecto citoprotector, se determinó sobre la línea celular normal adherente de fibroblastos humanos Hs68 y su toxicidad sobre *Artemia salina*. El efecto citoprotector se realizó mediante el ensayo rojo neutro (RN) con las células antes mencionados con una viabilidad de un 98 %, por lo tanto, muy bajo efecto citotóxico y con nula toxicidad sobre *A. salina*. Estos ensayos han sido empleados de forma rutinaria como métodos de tamizaje de extractos naturales y compuestos puros con efecto potencial en la terapia contra el cáncer.

Palabras clave: *Artemia Salina*; Citoprotección; *Cecropia Obtusifolia*; Cáncer; Diabetes.

INTRODUCCIÓN

Los recientes avances en la búsqueda de nuevas terapias para la producción de medicinas botánicas o fitofármacos han reorientado la importancia de la medicina tradicional. Actualmente, las normas y protocolos basados en evidencia indican la necesidad de orientación hacia un enfoque de calidad, seguridad y eficacia comprobada. ^(1,2,3,4,5,6,7,8)

Estas medicinas, que engloban cualquier forma de planta o producto vegetal utilizado para el tratamiento, prevención, mejora o diagnóstico de enfermedades, contribuyen a adaptar los tratamientos existentes y desarrollar productos nuevos que aseguren el acceso de todas las personas a la atención de salud.^(9,10,11,12,13,14,15,16)

En este sentido, se han llevado a cabo evaluaciones de las propiedades biológicas de especies vegetales, sus extractos y compuestos relacionados, conocidos como metabolitos secundarios. Estos metabolitos secundarios son sustancias que interactúan y producen efectos biológicos benéficos para la salud. Entre ellos se encuentran los terpenoides, alcaloides, flavonoides y compuestos fenólicos, los cuales se han atribuido un potencial biológico significativo.^(17,18,19,20,21,22,23)

En los últimos años, se han llevado a cabo estudios fitoquímicos y farmacológicos en diversos países con el objetivo de validar la acción terapéutica de plantas medicinales utilizadas en el tratamiento de enfermedades crónicas degenerativas como el cáncer y la diabetes mellitus. Estas enfermedades son consideradas a nivel global como una de las principales causas de muerte.^(24,25,26,27,28,29,30,31,32)

Con este trabajo se pretende validar la especie *Cecropia obtusifolia* (guarumo), nativa de la región de la Chontalpa, debido a la escasez de información científica disponible en la zona y su posible aplicación en el ámbito farmacéutico y nutracéutico. Esto es especialmente relevante considerando la farmacorresistencia desarrollada en los fármacos utilizados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y el cáncer, así como el problema emergente de reacciones tóxicas asociadas al uso frecuente de fármacos en México.^(33,34,35) Por lo tanto, es necesario validar el uso de esta planta como una estrategia para desarrollar nuevas alternativas terapéuticas, lo que justifica la búsqueda de nuevos medicamentos de origen natural.^(36,37,38,39,40,41)

El objetivo de este trabajo fue evaluar la citotoxicidad y/o toxicidad, así como identificar las familias de metabolitos secundarios presentes en los extractos etanólicos de la especie mexicana cultivada en el estado de Tabasco. Para lograrlo, se realizaron pruebas químicas preliminares para detectar grupos funcionales, y como alternativa se estableció un método rápido, sencillo, reproducible y de bajo costo para evaluar la toxicidad general *in vivo* utilizando el organismo multicelular *Artemia salina* (un crustáceo de la subclase Branchiopoda).

Este pequeño camarón marino, cuyas larvas (nauplios) son sensibles a una amplia variedad de sustancias, se utilizó como modelo en el ensayo de toxicidad. Además, se empleó el ensayo de captación de rojo neutro, uno de los métodos más conocidos y validados para evaluar la citotoxicidad celular, el cual detecta alteraciones en las funciones celulares básicas que pueden indicar daño celular.

MÉTODOS

Se llevó a cabo una investigación experimental siguiendo la guía metodológica empleada para la investigación y evaluación de medicina herbal establecida por la Organización Mundial de la Salud.⁽⁴²⁾

La selección de la planta evaluada en este estudio se realizó considerando los siguientes criterios: características etnofarmacológicas, es decir, su relevancia en la medicina tradicional; reportes previos de actividad biológica que respaldaran su potencial terapéutico; y disponibilidad en la zona de estudio.^(43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54)

Área de Estudio

Basado en la tradición oral y conocimientos etnobotánicos, se llevó a cabo la recolección de ejemplares de la especie *Cecropia obtusifolia* Bertol, conocida comúnmente como guarumo, durante las estaciones de primavera y verano. Los ejemplares fueron recolectados en la localidad de Malpasito, ubicada en el municipio de Huimanguillo, en la zona serrana del estado de Tabasco, México. La comunidad se encuentra en la cuenca del río Grijalva, dentro de la región de la Chontalpa, en las coordenadas 17° 20' 51" y 17° 20' 34" N y 95° 35' 40" y 95° 35' 10" O, con una altitud que varía de 400 a 1000 metros sobre el nivel del mar.

El clima predominante en la zona es cálido y húmedo, con lluvias a lo largo de todo el año, de acuerdo con la clasificación de Köppen. Este tipo de clima es característico de las selvas altas, donde las temperaturas oscilan entre 25,4 °C y 26,9 °C. La región de la Chontalpa se destaca por su amplia diversidad y actividad agrícola.

La especie se recolectó en su ambiente natural utilizando técnicas convencionales para estudios florísticos,^(55,56) y se le asignó una clave de colecta. Con el fin de confirmar su identidad, se recolectaron tres especímenes que fueron llevados al herbario del CSAT (Colegio de Postgraduados, Campus Tabasco) para su herborización y posterior identificación taxonómica. Se contó con el apoyo de expertos, quienes utilizaron bibliografía especializada y realizaron comparaciones visuales con ejemplares del Herbario CSAT.

Preparación del extracto

Se recolectó material de la especie, eliminando el exceso de tierra y otros materiales extraños. Para separar la parte vegetativa de la reproductiva, se realizó un corte transversal en la parte media de cada planta. Las hojas se cortaron en trozos más pequeños y se secaron en un deshidratador de alimentos a una temperatura de 40 °C. Una vez secas, se trituraron en un molino Oskar (Wiley, México) con una malla de 2 µm.

La planta seca y molida se colocó por separado en matraces Erlenmeyer y se procedió a realizar la extracción

por maceración con etanol (EtOH CTR Scientific) a temperatura ambiente durante 48 horas, con agitación continua en un agitador (Dual, Shaker Lab-Line). Luego de finalizado el tiempo de extracción, se filtró utilizando papel filtro Watman #2 (Whatman International LTD, England). Este proceso de extracción se repitió dos veces más.

El volumen obtenido de las tres extracciones se concentró a presión reducida utilizando un rotavapor (Büchi 461) a una temperatura de 40 °C y una velocidad de rotación de 60 rpm. El extracto etanólico resultante se llevó a sequedad, se determinó el rendimiento y se almacenó a -4 °C hasta su uso.⁽⁵⁷⁾

Tamizaje fitoquímico

El extracto crudo de las hojas de *C. obtusifolia*, se sometió a diversas pruebas químicas para identificar la presencia de los grupos funcionales de cada familia de metabolitos secundarios. Se realizó la caracterización por duplicado, mediante las siguientes pruebas químicas: prueba de Salkowski (esteroides), prueba de Shinoda (compuestos de tipo flavonoide), prueba de ácido sulfúrico (sesquiterpenlactonas), prueba de Dragendorff: modificación de Munier y Machelobuf (alcaloides), prueba de Permanganato de potasio (dobles enlaces), prueba de cloruro férrico (oxhidrilos fenólicos), prueba de 2,4-Dinitrofenilhidracina (grupos carbonilo) y prueba de Molish (azúcares).

Evaluación del efecto citoprotector mediante el ensayo Rojo Neutro (RN)

El ensayo de RN se llevó a cabo en la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL). Se utilizó un cultivo de la línea celular normal adherente de fibroblastos humanos Hs68 (ATCC: CRL-2522) que se mantuvo en medio MEM (Minimum Essential Medium Eagle, Cellgro, Herndon, VA) suplementado con un 10 % de Suero Bovino Fetal inactivado.

Se utilizaron cultivos confluentes del 80 % de la línea celular y se sembraron 5 000 células por pozo (contadas en un hemocitómetro) en una microplaca de 96 pozos. Las células se incubaron durante 24 horas a 37 °C en una atmósfera húmeda con un 5 % de CO₂. Después de la incubación, se agregaron las diferentes soluciones de los extractos en estudio a concentraciones de 10 y 5 µg/mL, así como peróxido de hidrógeno como agente oxidante (Laboratorios Jaloma, Guadalajara, Méx) a concentraciones de 20, 10 y 5 µM. También se incluyeron mezclas de los extractos en estudio con H₂O₂ y Tritón X-100 al 2 % en Solución salina buffer de fosfato de Dulbecco (PBS) como control positivo, y células con solo medio de cultivo como control negativo. Todos los compuestos se agregaron en volúmenes de 100 µL por pozo, y se incubaron durante 24 horas bajo las mismas condiciones.

Después de la incubación, se retiró el medio de cultivo que contenía las muestras y se sustituyó con 100 µL de una solución de RN (Sigma Chemical Co, USA) en medio MEM al 0,5 %. Las células se incubaron durante 1 hora y luego se retiró la solución de RN. Se realizaron dos lavados con PBS y posteriormente se agregó la solución desteñidora, que consistía en ácido acético glacial al 1 % (CTR Scientific), agua destilada al 49 % y alcohol etílico al 50 % (Sigma Chemical Co, USA). La microplaca se incubó durante 15 minutos y finalmente se realizó la lectura de absorbancia en un lector de microplacas a 540 nm.

Los resultados se expresaron como porcentaje de citoprotección. Un aumento en el porcentaje de citoprotección de las mezclas de los extractos en estudio y el agente oxidante en comparación con los porcentajes de las muestras individuales indica citoprotección.

El ensayo de letalidad sobre *Artemia salina*

El ensayo de letalidad se llevó a cabo siguiendo el protocolo descrito por Meyer⁽⁵⁸⁾ y McLaughlin⁽⁵⁹⁾, con algunas modificaciones realizadas por el autor. Se utilizó un Eclosionador Portátil con Iluminación LED, donde se colocaron 0,1 g de quistes de *A. salina* en 300 mL de agua de mar artificial (Instant Ocean). Se mantuvo una aireación continua utilizando una bomba de acuario ELITE 799, y se proporcionó un régimen continuo de luz blanca a una distancia de 20 cm del eclosionador. Una vez cerrado, el eclosionador se incubó a temperatura ambiente durante 48 horas.

En el segundo estadio de crecimiento, se recolectaron 10 nauplios y se transfirieron a los pozos de una microplaca, utilizando no más de 100 µL de agua de mar. Luego, se agregaron concentraciones de 10, 100 y 1000 ppm de los extractos a probar en un volumen de 100 µL. Se utilizó dicromato de potasio a 400 ppm como control positivo de mortalidad, y agua de mar como control negativo. Cada dilución se probó por triplicado.

Los nauplios de *A. salina* estuvieron expuestos a las soluciones de extracto durante 24 horas bajo las mismas condiciones. Después de este tiempo, se evaluaron los resultados. Se determinó el número de nauplios recolectados y agregados a la placa utilizando un microscopio estereoscópico (Lieder MC.720X). Luego, se agregaron 50 µL de etanol (CTR Scientific) para sacrificar el resto de los nauplios y realizar un recuento total, obteniendo así el número de nauplios vivos en cada pozo.

Para considerar el experimento válido, el porcentaje de mortalidad en los controles (pozos preparados e incubados en las mismas condiciones, pero en ausencia de extracto) no debía exceder el 10 %.⁽⁶⁰⁾ Los resultados se expresaron como CL50 (Concentración letal que causa la muerte del 50 % de los nauplios de una población).

El criterio de toxicidad utilizado fue el establecido por Déciga-Campos ⁽⁶¹⁾. El compuesto y/o extracto se consideró no tóxico si la CL50 era mayor a 1000 µg/mL, moderadamente tóxico si la CL50 era igual o menor a 500 µg/mL, y tóxico si la CL50 era menor a 500 µg/mL.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De acuerdo con la búsqueda bibliográfica relacionada con el género *Cecropia*, el cual está compuesto por al menos 60 especies, ampliamente distribuidas en América Latina, se han encontrado informes de su amplio uso en la medicina tradicional. Estos informes señalan que la planta tiene propiedades febrífugas, analgésicas y cicatrizantes. Además, se ha utilizado en el tratamiento de la tos, el asma, la bronquitis, la presión arterial alta, la inflamación, las enfermedades del corazón y como diurético. ^(62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72)

Tamizaje fitoquímico

Una vez recolectado el material vegetativo de *Cecropia obtusifolia* Bertol y realizado la extracción de las hojas mediante maceración con etanol a temperatura ambiente, se obtuvo un rendimiento del 6,05 %. Los resultados del análisis fitoquímico preliminar del extracto etanólico de las hojas de *C. obtusifolia* se presentan en la tabla 1. Se observa la presencia de oxhidrilos fenólicos, esteroides, triterpenos y carbohidratos, lo cual es consistente con los hallazgos reportados por Rivera-Mondragón ⁽⁶²⁾ en extractos de hojas y corteza de la planta, donde se encontraron alcaloides, glicósidos cardiotónicos, flavonoides, taninos, triterpenos y glicósidos saponínicos.

Las especies *C. membranacea* y *C. metensis* muestran una similitud significativa en términos de los tipos de metabolitos secundarios, como terpenos y esteroides, aislados de *C. adenopus* y *C. pachystachya*. ⁽⁷³⁾ Además, se detectaron flavonoides y taninos en este estudio, que también han sido encontrados en estas especies. En el caso de *C. obtusifolia*, se han identificado varias moléculas mediante HPLC en el extracto acuoso, siendo los principales constituyentes el ácido clorogénico, ⁽⁷⁴⁾ o la isoorientina. ⁽⁷⁵⁾ Estos compuestos le confieren actividad hipoglucémica atribuible a la presencia de alcaloides, glicósidos y polisacáridos.

Tabla 1. Análisis fitoquímico preliminar de *Cecropia obtusifolia*

Grupos de Metabolitos	Resultado
Oxidrilos fenólicos (taninos vegetales)	+
Esteroides y triterpenos	+
Saponinas	-
Flavonoides	-
Carbohidratos	+
Coumarinas	-
Alcaloides	-
Sesquiterpenlactonas	-
Quinonas	-
Leyenda: (+ = presencia; - = ausencia).	

Por otra parte, se han obtenido compuestos tipo flavonoide a partir de la fracción acetato de etilo de algunas especies vegetales con actividad antiparasitaria *in vitro* frente a *P. falciparum*, se reporta actividad antimalárica en las fracciones de acetato de etilo de especies del género *Cecropia*, al presentar compuestos del tipo esteroides, terpenos y flavonoides, responsables de la actividad antiplasmódica observada.

Citotoxicidad

Estos ensayos han sido ampliamente utilizados como métodos de tamizaje de extractos naturales y compuestos puros con potencial terapéutico contra el cáncer. En el ensayo de Rojo Neutro realizado en fibroblastos humanos de la línea celular normal adherente (Hs68), se evaluó la citotoxicidad del extracto etanólico de la hoja de *C. obtusifolia* en concentraciones de 5, 10 y 100 µg. Los resultados indican que el porcentaje de citoprotección oscila entre el 97 % y el 99 % para los extractos probados (ver tabla 2).

Aunque se observa una ligera disminución del efecto citoprotector al 97 %, se considera que el extracto es seguro, lo cual indica un bajo efecto citotóxico para la especie en estudio. Estudios previos realizados en otra especie de *Cecropia*, *Cecropia peltada*, durante la evaluación de la citotoxicidad de sus extractos sobre la línea celular tumoral humana A549, mostraron una concentración citotóxica media (CC50) superior a 100 µg/mL en células tumorales. ⁽⁷⁶⁾

Muestra (n = 4)	Citoprotección (%)
Control (Tritón X-100 al 2 %)	100,00 ± 0,00
<i>Cecropia obtusifolia</i>	
5 µg	99,00 ± 1,00
10 µg	97,66 ± 2,33
100 µg	99,48 ± 0,52

Los estudios de evaluación de citotoxicidad de extractos de plantas sobre células tumorales son fundamentales en la búsqueda de nuevos compuestos con potencial antitumoral. En el presente trabajo, los resultados generales son prometedores, ya que el extracto etanólico de *C. obtusifolia* no mostró citotoxicidad. Es importante destacar que esta especie ha sido poco evaluada en cuanto a sus efectos citotóxicos en células tumorales.

Además, se observó nula letalidad sobre *A. salina*, lo cual concuerda con estudios previos que utilizaron órganos de la planta y solventes diferentes a los empleados en este estudio. Estos factores pueden ser determinantes en la ausencia de toxicidad de esta especie.

Estos hallazgos respaldan la relevancia de continuar investigando los efectos citotóxicos y las propiedades medicinales de *C. obtusifolia*, ya que podría tener potencial como fuente de compuestos con actividad antitumoral.⁽⁷⁷⁾

Toxicidad

En cuanto a la toxicidad de *Cecropia* (ver tabla 3), la información disponible indica que las hojas pueden causar picor y provocar la aparición de urticaria o ronchas.^(78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88) Se ha destacado la importancia de los usos etnomédicos respaldados por estudios basados en marcadores químicos,⁽⁶⁶⁾ para el control de calidad de las materias primas de varias especies de *Cecropia*. Sin embargo, hasta ahora, son limitados los métodos que aseguran su calidad, inocuidad y posibles efectos citotóxicos o antitumorales.

En el presente estudio, se evaluó la actividad de los extractos etanólicos en *Artemia salina* a concentraciones de 10, 100 y 1000 ppm. Estos ensayos con *Artemia salina* son comúnmente utilizados como un método de detección inicial para evaluar la toxicidad aguda de sustancias y proporcionar indicaciones preliminares sobre su actividad biológica. El estudio evidenció la actividad de los extractos etanólicos probados en *Artemia salina* a las concentraciones mencionadas.

Concentración ppm	N° de nauplios añadidos	N° de nauplios muertos
10	30	29
100	30	29
1000	30	28
Control	30	30

La concentración letal media (CL50) obtenida para *C. obtusifolia* indica una nula toxicidad, ya que es mayor a 1000 ppm en el extracto crudo.^(89,90) En el caso de las hojas, los resultados son consistentes con estudios similares de toxicidad en otras especies, como es el caso de *Cecropia peltata*, que muestra una toxicidad moderada (CL50 = 794,3 µg/mL).^(60,91,92) En especies menores, donde se determinó la dosis efectiva mínima en ratones para el extracto acuoso y etanólico, también se observó nula toxicidad aguda.

En estudios realizados en ratas, se administró el extracto etanólico de las hojas por vía oral a una dosis diaria de 75 mg/kg durante 24 días, y se realizó la autopsia de los animales en el día 25. Se observó una marcada reducción en el peso de los testículos y la próstata. Además, se indica la acción antiespermatogénica en ratas de la fracción de alcaloides totales de las hojas por vía intraperitoneal.

El ensayo de letalidad en larvas de *A. salina* ha sido utilizado de manera efectiva para detectar componentes con acción citotóxica,⁽⁹³⁾ y ha demostrado una buena correlación al evaluar extractos de plantas en la toxicidad aguda oral en ratones.⁽⁹⁴⁾ Estos hallazgos refuerzan la importancia de utilizar este ensayo como una prueba alternativa de toxicidad, permitiendo correlacionar la acción tóxica mostrada por los extractos de plantas con otras actividades biológicas o con la presencia de ciertos componentes químicos. Varios autores reportan una clasificación de la toxicidad según el valor de CL50 del extracto. Aunque estas clasificaciones pueden variar entre sí, todas coinciden en agrupar los extractos con CL50 inferiores a 100 µg/mL en categorías de mayor toxicidad, mientras que aquellos con valores superiores a 1000 µg/mL se clasifican como no tóxicos.⁽⁶¹⁾

El propósito final de la investigación estriba en la detección de extractos en especies con potencial antitumoral o hipoglucemiante; sin embargo, de resultar especies con fuerte acción citotóxica de un extracto vegetal o la demostración de toxicidad *in-vivo* constituyen limitaciones relevantes para la búsqueda, lo que permite considerar la posibilidad de continuar con los estudios de actividad de la especie evaluada.^(95,96,97,98,99,100)

CONCLUSIONES

El presente estudio establece el efecto citoprotector del extracto etanólico *C. obtusifolia* superior al 97 %, con bajo efecto citotóxico y nula toxicidad sobre *Artemia salina*, por ende los resultados generados del presente trabajo son favorables ante el hecho de que el extracto evaluado se considera seguro y podría ser considerada su inclusión para futuras determinaciones de actividad hipoglucémica como especie de interés medicinal, al brindar información con base científica y permitir validar el uso etnobotánico de las plantas que utilizan tradicionalmente las comunidades contra la diabetes.

Agradecimientos

La presente investigación se realizó en el marco de los proyectos realizados por el Cuerpo Académico en Consolidación Aprovechamiento Integral Agroalimentario y de Recursos Bióticos, División de Ciencias Básicas e Ingeniería de la Universidad Popular de la Chontalpa y el Cuerpo Académico Consolidado Química-Biológica, Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lim C, Raju C, Mahboob T, Kayesth S, Gupta K, Jain G, Dhobi M, Nawaz M, Wilairatana P, Pereira M, Patra J, Paul A, Rahmatullah M, Nissapatorn V. Precision and Advanced Nano-Phytopharmaceuticals for Therapeutic Applications. *Nanomaterials*. 2022;12:238. <https://doi.org/10.3390/nano12020238>
2. Rajagopal M, Paul A, Lee M, Joykin A, Por C, Mahboob T, Salibay C, Torres M, Guiang M, Rahmatullah M, Jahan R, Jannat K, Wilairatana P, Pereira M, Lim C, Nissapatorn V. Phytochemicals and Nano-Phytopharmaceuticals Use in Skin, Urogenital and Locomotor Disorders: Are We There? *Plants*. 2022;11:1265. <https://doi.org/10.3390/plants11091265>
3. Zimmermann-Klemd A, Reinhardt J, Winker M, Gründemann C. Phytotherapy in Integrative Oncology—An Update of Promising Treatment Options. *Molecules*. 2022;27:3209. <https://doi.org/10.3390/molecules27103209>
4. Gonzalez-Argote J, Castillo-González W. Actualización sobre el uso de recursos educativos gamificados en el desarrollo de habilidades cognitivas. *AG Salud*. 2024. 18 ;2:41. <https://doi.org/10.62486/agsalud202441>
5. Trovat V, Ochoa M, Hernández-Runque E, Gómez R, Jiménez M, Correia P. Calidad de vida laboral en trabajadores con discapacidad de empresas manufactureras y de servicios. *AG Salud*. 2024. 18 ;2:43. <https://doi.org/10.62486/agsalud202443>
6. do Espírito Santo LH, Zhang K, Kitabatake TT, Gallon Pitta M, de Mello Rosa GH, de Oliveira Guirro EC, de Araujo JE. Mejora del comportamiento motor en jerbos isquémicos mediante la activación de receptores colinérgicos y entrenamiento en cinta rodante. *Interdisciplinary Rehabilitation / Rehabilitacion Interdisciplinaria*. 2024;4:69. <https://doi.org/10.56294/ri202469>
7. Cherradi M. Data Lakehouse: Next Generation Information System. *Seminars in Medical Writing and Education*. 2024; 3:67. <https://doi.org/10.56294/mw202467>
8. Gonzalez-Argote J, Castillo-González W. Performance of ChatGPT tool in the resolution of residency exams in Argentina. *Seminars in Medical Writing and Education*. 2024; 3:56. <https://doi.org/10.56294/mw202456>
9. Schuhlader K, Roether J, Boccaccini A. Bioactive glasses meet phytotherapeutics: The potential of natural herbal medicines to extend the functionality of bioactive glasses. *Biomaterials*. 2019;217:119288. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.119288>
10. Kaur J, Famta P, Famta M, Mehta M, Satija S, Sharma N, Vyas M, Khatik G, Chellappan D, Dua K, Khurana N. Potential Anti-epileptic Phytoconstituents: An Updated Review. *Journal of ethnopharmacology*. 2020;113565. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113565>
11. Sahiner M, Yilmaz A, Gungor B, Sahiner N. A Review on Phyto-Therapeutic Approaches in Alzheimer's

Disease. *Journal of Functional Biomaterials*. 2023;14:50. <https://doi.org/10.3390/jfb14010050>

12. Alarcon Vargas FA, Zamora Murillo JF. Actuación constitucional del procedimiento disciplinario colombiano contenido en la ley 1952 de 2019, a los pronunciamientos jurisprudenciales de la Corte Constitucional. *AG Managment*. 2024. 16 ;2:21. <https://doi.org/10.62486/agma202421>

13. De Pablos WJ, Guillén AJ, Blanco MB, Hernández-Runque E. Liderazgo en la gestión de seguridad y salud en el trabajo en empresas Courier. *AG Salud*. 2024. 19 ;2:44. <https://doi.org/10.62486/agsalud202444>

14. Pacheco Salles FL, Feitanin Basso M, Leonel A. Uso de teléfonos inteligentes: implicaciones para los síntomas musculoesqueléticos y características sociodemográficas en estudiantes. *Interdisciplinary Rehabilitation / Rehabilitacion Interdisciplinaria*. 2024;4:72. <https://doi.org/10.56294/ri202472>

15. Cherradi M. Exploración de documentos científicos mediante técnicas de segmentación basadas en aprendizaje no supervisado. *Seminars in Medical Writing and Education*. 2024; 3:68. <https://doi.org/10.56294/mw202468>

16. Eslava Zapata R, Chacón Guerrero E, Esteban Montilla R. Tecnologías Emergentes en Educación: Un Análisis Bibliométrico de la Inteligencia Artificial y sus Aplicaciones en Ciencias de la Salud. *Seminars in Medical Writing and Education*. 2024; 3:49. <https://doi.org/10.56294/mw202449>

17. Yeshi K, Crayn D, Ritmejerytė E, Wangchuk P. Plant Secondary Metabolites Produced in Response to Abiotic Stresses Has Potential Application in Pharmaceutical Product Development. *Molecules*. 2022;27:313. <https://doi.org/10.3390/molecules27010313>

18. Jan R, Asaf S, Numan M, L, Kim K. Plant Secondary Metabolite Biosynthesis and Transcriptional Regulation in Response to Biotic and Abiotic Stress Conditions. *Agronomy*. 2021;11:968. <https://doi.org/10.3390/AGRONOMY11050968>

19. Elhamouly N, Hewedy O, Zaitoon A, Miraples A, Elshorbagy O, Hussien S, El-Tahan A, Peng D. The hidden power of secondary metabolites in plant-fungi interactions and sustainable phytoremediation. *Frontiers in Plant Science*. 2022;13:1044896. <https://doi.org/10.3389/fpls.2022.1044896>

20. Espinosa-Jaramillo MT. El control interno en las empresas desde la perspectiva del COSO. *AG Managment*. 2024. 13 ;2:28. <https://doi.org/10.62486/agma202428>

21. Barrera Polo LF. Efectos del estrés en los colaboradores. *AG Salud*. 2023. 19 ;1:31. <https://doi.org/10.62486/agsalud202331>

22. Ríos NB, Arteaga CM, González Arias Y, Martínez AA, Nogawa MH, Quinteros AM, Canova Barrios CJ. Automedicación en estudiantes de Enfermería. *Interdisciplinary Rehabilitation / Rehabilitacion Interdisciplinaria*. 2024;4:71. <https://doi.org/10.56294/ri202471>

23. Asencios-Trujillo L, Asencios-Trujillo L, La Rosa-Longobardi C, Gallegos-Espinoza D, Piñas-Rivera L. Nivel de estrés en profesionales de enfermería de un centro hospitalario durante la pandemia del COVID-19. *Health Leadership and Quality of Life*. 2024 ;3:45. <https://doi.org/10.56294/hl202445>

24. Kumar A, Aswal S, Semwal R, Chauhan A, Joshi S, Semwal D. Role of plant-derived alkaloids against diabetes and diabetes-related complications: a mechanism-based approach. *Phytochemistry Reviews*. 2019;18:1277-1298. <https://doi.org/10.1007/s11101-019-09648-6>

25. Ansari P, Akther S, Hannan J, Seidel V, Nujat N, Abdel-Wahab Y. Pharmacologically Active Phytomolecules Isolated from Traditional Antidiabetic Plants and Their Therapeutic Role for the Management of Diabetes Mellitus. *Molecules*. 2022;27:4278. <https://doi.org/10.3390/molecules27134278>

26. Guo W, Cao P, Wang X, Hu M, Feng Y. Medicinal Plants for the Treatment of Gastrointestinal Cancers From the Metabolomics Perspective. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:909755. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.909755>

27. Ahmed F, Ijaz B, Ahmad Z, Farooq N, Sarwar M, Husnain T. Modification of miRNA Expression through plant extracts and compounds against breast cancer: Mechanism and translational significance. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*. 2020;68:153168. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153168>

28. Sánchez González M, Gascón Pérez A. Propuesta de acciones para mejorar la accesibilidad en el Hotel Las Yagrumas, Artemisa. *AG Managment*. 2024. 16 ;2:25. <https://doi.org/10.62486/agma202425>

29. Amaya Amado DP, Cárdenas Diaz FA, Cabrera Pantoja R del P, Bastidas Sanchez LM. Beneficios de la Inteligencia Artificial y su Innovación en las Organizaciones. *AG Multidisciplinar*. 2023. 13 ;1:15. <https://doi.org/10.62486/agmu202315>

30. Palacios Zumba EM, Aguinda Cajape VA, Serrano Aguilar JL, Villagomez Arias LE, Realpe Zambrano ZE, Ramírez Guamán JR, Posso Pacheco RJ. Inteligencia Artificial en el deporte: análisis de datos para mejorar el entrenamiento. *Interdisciplinary Rehabilitation / Rehabilitacion Interdisciplinaria*. 2024;4:85. <https://doi.org/10.56294/ri202485>

31. Cruz Puerto MS, Sandín Vázquez M. Intersección entre Autismo, Trastorno del Espectro Autista (TEA) e Inmigración: una revisión de alcance. *Interdisciplinary Rehabilitation / Rehabilitacion Interdisciplinaria*. 2024;4:77. <https://doi.org/10.56294/ri202477>

32. Hernández Martínez MC, González Medina MA. Impacto del Consumo de Sustancias Tóxicas en la Calidad de Vida de Adolescentes. *Health Leadership and Quality of Life*. 2024 ;3:42. <https://doi.org/10.56294/hl202442>

33. Blahova J, Martiniakova M, Babikova M, Kovacova V, Mondockova V, Omelka R. Pharmaceutical Drugs and Natural Therapeutic Products for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Pharmaceuticals*. 2021;14. <https://doi.org/10.3390/ph14080806>

34. Vasan N, Baselga J, Hyman D. A view on drug resistance in cancer. *Nature*. 2019;575:299-309. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1730-1>

35. Morales-Ríos O, Cicero-Oneto C, García-Ruiz C, Villanueva-García D, Hernández-Hernández M, Olivares-López V, Jiménez-Juárez R, Jasso-Gutiérrez L. Descriptive study of adverse drug reactions in a tertiary care pediatric hospital in México from 2014 to 2017. *PLoS ONE*. 2020;15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230576>

36. Rodríguez Saavedra MO. Revaluación de Activo Fijo bajo el criterio de la NIC 16: Propiedad Planta y Equipo. *AG Managment*. 2023. 23 ;1:11. <https://doi.org/10.62486/agma202311>

37. Luz Rodríguez A. Análisis del emprendimiento asociativo como estrategia territorial en el municipio de Mesetas, Meta. *AG Managment*. 2023. 15 ;1:15. <https://doi.org/10.62486/agma202315>

38. Martínez Diaz DP. Rotación de personal en las compañías. *AG Managment*. 2023. 15 ;1:16. <https://doi.org/10.62486/agma202316>

39. Crispin-Rodríguez D, Crispin-Castellanos D, Ledesma-Céspedes N, Reyes-Cortiña G, Lamorú-Pardo AM, Ivonnet-Gutiérrez E. Estrategia de atención integral en el Centro Penitenciario El Guayabo. *Community and Interculturality in Dialogue*. 17 de febrero de 2024; 4:126. <https://doi.org/10.56294/cid2024126>

40. Bracho Mosquera AS. Applications of augmented reality in museums, impact on cultural heritage. *Gamification and Augmented Reality*. 2024; 2:34. <https://doi.org/10.56294/gr202434>

41. Machuca-Contreras F, Oscar Lepez C, Canova-Barríos C. Influence of virtual reality and augmented reality on mental health. *Gamification and Augmented Reality*. 2024; 2:25. <https://doi.org/10.56294/gr202425>

42. World Health Organization. Programme on Traditional Medicine. Pautas generales para las metodologías de investigación y evaluación de la medicina tradicional. Organización Mundial de la Salud. 2002. <https://iris.who.int/handle/10665/67719>

43. Kadir M, Kadir M, Sayeed M, Sayeed M, Setu N, Mostafa A, Mia M. Ethnopharmacological survey of medicinal plants used by traditional health practitioners in Thanchi, Bandarban Hill Tracts, Bangladesh. *Journal of ethnopharmacology*. 2014;155(1):495-508. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.05.043>
44. Howes M, Houghton P. Plants used in Chinese and Indian traditional medicine for improvement of memory and cognitive function. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2003;75:513-527. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(03\)00128-X](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(03)00128-X)
45. Süntar I. Importance of ethnopharmacological studies in drug discovery: role of medicinal plants. *Phytochemistry Reviews*. 2019;19:1199-1209. <https://doi.org/10.1007/s11101-019-09629-9>
46. Villarreal-Ibarra EC, García-López E, López PA, Palma-López DJ, Lagunes-Espinoza LC, Ortiz-García CF, et al. Plantas útiles en la medicina tradicional de Malpasito-Huimanguillo, Tabasco, México. *Polibotánica*. 2014; 37: 109-134. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-27682014000100007&lng=es&tlng=es
47. Gama Espinosa JC, Leiva Sánchez LM, Fajardo Pereira MA. Beneficios de la Inteligencia Artificial en la gestión del talento Humano. *AG Multidisciplinar*. 2023. 17 ;1:14. <https://doi.org/10.62486/agmu202314>
48. Cañón Solano AV, Cardona Arboleda LD, Coral García CC, Carmona Dominguez CD. Beneficios de la inteligencia artificial en las empresas. *AG Managment*. 2023. 16 ;1:17. <https://doi.org/10.62486/agma202317>
49. Arismendi Samanez MM. Meritocracia y certificación en la calidad de la gestión pública. *AG Managment*. 2023. 22 ;1:8. <https://doi.org/10.62486/agma20238>
50. Araneo J, Escudero FI, Muñoz Arbizu MA, Trivarelli CB, Van Den Dooren MC, Lichtensztejn M, et al. Campaña de Educación Sanitaria de Bienestar y Salud Integral por estudiantes de Licenciatura en Musicoterapia. *Community and Interculturality in Dialogue*. 2023; 4:117. <https://doi.org/10.56294/cid2024117>
51. González Rodríguez MA, Murcia Lesmes DD, Sánchez Castillo V. Identification of rural contexts associated with cane cultivation Panelera: Santa Rita farm, Vereda Aguas Claras, Municipality of Albania, Caquetá. *Southern perspective / Perspectiva austral*. 2024; 2:24. <https://doi.org/10.56294/pa202424>
52. Arias Osorio C, Álvarez Londoño C. The expert opinion in the administrative contentious jurisdiction in accordance with law 2080 of 2021. *Southern perspective / Perspectiva austral*. 2024; 2:22. <https://doi.org/10.56294/pa202422>
53. Vilca Malaver YY, Meneses Claudio BA, Zapana Ruiz JA. Quality of service and user satisfaction of a police station in a district of northern Lima. *Southern perspective / Perspectiva austral*. 2024; 2:20. <https://doi.org/10.56294/pa202420>
54. Álvarez García D, Cruz Cerón DY, Sánchez Castillo V. Analysis of farmers' imaginary around the transition and adoption of the new livestock reconversion model in the municipality of Cartagena del Chairá. *Southern perspective / Perspectiva austral*. 2024; 2:27. <https://doi.org/10.56294/pa202427>
55. Lot A, Chiang F. *Manual de herbario: administración y manejo de colecciones, técnicas de recolección y preparación de ejemplares botánicos*. México: Consejo Nacional de la Flora de México; 1986.
56. Albuquerque UP, Lucena RFP, Monteiro JM, Florentino ATN, Almeida C de FCBR. Evaluating Two Quantitative Ethnobotanical Techniques. *Ethnobotany Research and Applications*. 2006. 31;4:051-60. <https://ethnobotanyjournal.org/index.php/era/article/view/101>
57. Villarreal-Ibarra EC, Cadenas-González MT, Méndez-Morales F, Bolio-López GI, Hernández-Villegas MM, Rivera-Torres NE, Almenares-López D, Rivas Morales C. Validación del potencial antioxidante de *Citrus aurantium* en Tabasco, México. *Revista de Investigaciones Universidad del Quindío*. 2023;35(1). <https://doi.org/10.33975/riuj.vol35n1.1157>
58. Meyer BN, Ferrigni NR, Putnam JE, Jacobsen LB, Nichols DE, McLaughlin JL. Brine shrimp: a convenient general bioassay for active plant constituents. *Planta Medica*. 1982;45(5):31-34. [https://doi.org/10.1016/0032-0793\(82\)90001-0](https://doi.org/10.1016/0032-0793(82)90001-0)

org/10.1055/s-2007-971236

59. McLaughlin JL. Crown gall tumors on potato disc and brine shrimp lethality: two simple bioassays for higher plant screening and fractionation. In: Dey PM, Harborne JB, Hostettmann K, editors. *Methods in Plant Biochemistry*. 1991: 47-69. <https://www.scienceopen.com/document?vid=24c5df89-6990-4501-8b10-42be36904677>

60. Fernández-Calienes Valdés A, Mendiola Martínez J, Monzote Fidalgo L, García Parra M, Sariego Ramos I, Acuña Rodríguez D, Scull Lizama R, Gutiérrez Gaitén Y. Evaluación de la toxicidad de extractos de plantas cubanas con posible acción antiparasitaria utilizando larvas de *Artemia salina* L. *Revista Cubana de Medicina Tropical*. 2009;61(3):254-258. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602009000300009&lng=es&tlng=es

61. Déciga-Campos M, Rivero-Cruz I, Arriaga-Alba M, Castañeda-Corral G, Angeles-López GE, Navarrete A, Mata R. Acute toxicity and mutagenic activity of Mexican plants used in traditional medicine. *Journal of ethnopharmacology*. 2007;110(2):334-342. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.10.001>

62. Rivera-Mondragón A, Ortíz O, Gupta M, Caballero-George C. Pharmacognostic Evaluation of Ten Species of Medicinal Importance of *Cecropia*: Current Knowledge and Therapeutic Perspectives. *Planta Medica*. 2021; 87:764-779. <https://doi.org/10.1055/a-1495-9785>

63. Lobo T, Mori S, Blanchard F, Peckham H, Charles-Dominique P. *Cecropia* as a food resource for bats in French Guiana and the significance of fruit structure in seed dispersal and longevity. *American Journal of Botany*. 2003;90(3):388-403. <https://doi.org/10.3732/ajb.90.3.388>

64. Gutiérrez-Valencia J, Chomicki G, Renner S. Recurrent breakdowns of mutualisms with ants in the neotropical ant-plant genus *Cecropia* (Urticaceae). *Molecular Phylogenetics and Evolution*. 2017; 111:196-205. <https://doi.org/10.1016/j.ympev.2017.04.009>

65. Ortíz O, Rivera-Mondragón A, Pieters L, Foubert K, Caballero-George C. *Cecropia telenitida* Cuatrec. (Urticaceae: Cecropieae): Phytochemical diversity, chemophenetic implications and new records from Central America. *Biochemical Systematics and Ecology*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.bse.2019.103935>

66. Rivera-Mondragón A, Ortíz O, Bijttebier S, Vlietinck A, Apers S, Pieters L, Caballero-George C. Selection of chemical markers for the quality control of medicinal plants of the genus *Cecropia*. *Pharmaceutical Biology*. 2017; 55:1500-1512. <https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1307421>

67. Treiber E, Zalamea P, Torres M, Madriñán S, Weiblen G. Molecular Systematics, Species Concepts, and Myrmecophytism in *Cecropia* (Cecropieae: Urticaceae): Insights from Restriction-Site Associated DNA. *Systematic Botany*. 2022; 47:457-466. <https://doi.org/10.1600/036364422X16512564801605>

68. Botero Gómez LV, Nova Guevara DA. Análisis de la diferencia los hechos jurídicamente relevantes de los hechos indicadores. *AG Multidisciplinar*. 2023. 21 ;1:17. <https://doi.org/10.62486/agmu202317>

69. Ríos-Quispe CF. Análisis de los Sistemas de Costos ABC. *AG Managment*. 2023. 22 ;1:12. <https://doi.org/10.62486/agma202312>

70. Pregowska A, Osial M, Gajda A. ¿Cómo será la educación del futuro? ¿Cómo han afectado el metaverso y la realidad extendida a los sistemas de enseñanza superior? *Metaverse Basic and Applied Research*. 2023 ;3:57. <https://doi.org/10.56294/mr202457>

71. Palacios Zumba EM, Herrera Toledo MJ, Villacrés Correa MF, Jácome Achi SS, Moreta Maldonado PA, Vélez Monroy SG, et al. Aulas hospitalarias como espacios de oportunidad hacia la educación inclusiva. *Community and Interculturality in Dialogue*. 2024; 4:130. <https://doi.org/10.56294/cid2024130>

72. Céspedes-Proenza I, La-O-Rojas Y, García-Bacallao Y, Leyva-Samuel L, Padín-Gámez Y, Crispin-Rodríguez D. Educational intervention on oral cancer in high-risk patients over 35 years of age. *Community and Interculturality in Dialogue*. 2024; 4:127. <https://doi.org/10.56294/cid2024127>

73. Costa GM, Schenkel EP, Reginatto FH. Chemical and pharmacological aspects of the genus *Cecropia*. *Natural product communications*. 2011;6(6):913-920. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21815438/>

74. Cadena-Zamudio JD, Nicasio-Torres P, Monribot-Villanueva JL, Guerrero-Analco JA, Ibarra-Laclette E. Integrated Analysis of the Transcriptome and Metabolome of *Cecropia obtusifolia*: A Plant with High Chlorogenic Acid Content Traditionally Used to Treat Diabetes Mellitus. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(20):7572. <https://doi.org/10.3390/ijms21207572>

75. Andrade-Cetto A, Heinrich M. Mexican plants with hypoglycaemic effect used in the treatment of diabetes. *Journal of Ethnopharmacol*. 2005;99(3):325-348. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.04.019>

76. Díaz García A, Rodríguez Sánchez H, Scull Lizama R. Citotoxicidad de extractos de plantas medicinales sobre la línea celular de carcinoma de pulmón humano A549. *Revista Cubana de Farmacia*. 2011;45(1):101-108. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152011000100011&lng=es&tlng=es

77. Naik S, Deshpande S. Cytotoxicity of stem extracts of selected cassia species against hela and breast cancer cell lines in vitro. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2017;10:80-82. <https://doi.org/10.22159/AJPCR.2017.V10I3.11991>

78. Machado C, Klider L, Tirloni C, Marques A, Lorençone B, Batista L, et al. Ethnopharmacological investigations of the leaves of *Cecropia pachystachya* Trécul (Urticaceae): A native Brazilian tree species. *Journal of ethnopharmacology*. 2020;113740. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113740>

79. Duarte-Alonso A, Cu-Cañetas T, Avila-Nava A, Sansores-España D, Acevedo-Fernández J, Sandoval-Peraza M, et al. A *Cecropia peltata* ethanolic extract reduces insulin resistance and hepatic steatosis in rats fed a high-fat diet. *Journal of ethnopharmacology*. 2020;113087. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113087>

80. Fernandes M, Conegundes J, Pinto N, Oliveira L, Aguiar J, Souza-Fagundes E, et al. *Cecropia pachystachya* Leaves Present Potential to Be Used as New Ingredient for Antiaging Dermocosmetics. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*. 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/8263934>

81. Alves G, Souza R, Rogez H, Masaki H, Fonseca M. *Cecropia obtusa* extract and chlorogenic acid exhibit anti-aging effect in human fibroblasts and keratinocytes cells exposed to UV radiation. *PLoS ONE*. 2019;14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216501>

82. Rivera-Mondragón A, Tuentler E, Bijttebier S, Cos P, Apers S, Caballero-George C, et al. Two new antiplasmodial flavonolignans from the leaves of *Cecropia obtusifolia*. *Phytochemistry Letters*. <https://doi.org/10.1016/J.PHYTOL.2019.03.019>

83. Pereira E, Silva J, Carvalho P, Grivicich I, Picada J, Júnior I, et al. In vivo and in vitro toxicological evaluations of aqueous extract from *Cecropia pachystachya* leaves. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 2020;83:659-671. <https://doi.org/10.1080/15287394.2020.1811817>

84. Caillagua C, Tenelema H, Toasa D, Tovar D. Análisis de la calidad del agua potable en el sector Belisario Quevedo, barrio Cuatro Esquinas, durante el periodo de mayo a septiembre de 2023. *AG Multidisciplinar*. 2023. 25 ;1:21. <https://doi.org/10.62486/agmu202321>

85. Uwhejevwe-Togbolo SE, Festus Elugom FE, Iguemedere Ofomaja N. Uso ético de los datos en el metaverso para la responsabilidad social de las empresas. *Metaverse Basic and Applied Research*. 2024 ;3:61. <https://doi.org/10.56294/mr202461>

86. Diseiye O, Ejiro Ukubeyinje S, Oladokun BD, Kakwagh VV. Tecnologías emergentes: Aprovechar la alfabetización digital para la autosuficiencia de los profesionales de las bibliotecas. *Metaverse Basic and Applied Research*. 2023 ;3:59. <https://doi.org/10.56294/mr202459>

87. Montano-Silva RM, Abraham-Millán Y, Reyes-Cortiña G, Silva-Vázquez F, Fernández-Brefre T, Diéguez-Mayet Y. Educational program “Healthy smile” for education preschool infants: knowledge on oral health. *Community and Interculturality in Dialogue*. 2024; 4:123. <https://doi.org/10.56294/cid2024123>

88. Mitchell AEP, Butterworth S. Designing an accessible and equitable conference and the evaluation of the barriers to research inclusion for rare disease communities. *Community and Interculturality in Dialogue*. 2024; 4:106. <https://doi.org/10.56294/cid2024106>

89. Yogarajalakshmi P, Poonguzhali T, Ganesan R, Karthi S, Senthil-Nathan S, Krutmuang P, et al. Toxicological screening of marine red algae *Champia parvula* (C. Agardh) against the dengue mosquito vector *Aedes aegypti* (Linn.) and its non-toxicity against three beneficial aquatic predators. *Aquatic toxicology*. 2020;222:105474. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2020.105474>

90. Abutaha N, Al-Mekhlafi F, Farooq M. Target and Nontarget Toxicity of Cassia fistula Fruit Extract Against *Culex pipiens* (Diptera: Culicidae), Lung Cells (BEAS-2B) and Zebrafish (*Danio rerio*) Embryos. *Journal of Medical Entomology*. 2019;57:493-502. <https://doi.org/10.1093/jme/tjz174>

91. Wolff F, Broering M, Jurcevic J, Zermiani T, Bramorski A, Vitorino J, et al. Safety assessment of Piper cernuum Vell. (Piperaceae) leaves extract: Acute, sub-acute toxicity and genotoxicity studies. *Journal of ethnopharmacology*. 2019;230:109-116. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.10.035>

92. Mourão P, Gomes R, Costa C, Moura O, Sousa H, Júnior G, Ferreira D, Filho A, Freitas J, Rai M, Lima F, Santana A, Chaves M, Alves W, Uchôa V. *Cecropia pachystachya* Trécul: identification, isolation of secondary metabolites, in silico study of toxicological evaluation and interaction with the enzymes 5-LOX and α -1-antitrypsin. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 2022;85:827-849. <https://doi.org/10.1080/15287394.2022.2095546>

93. OECD, Test Guidelines Programme. Final Report of the OECD Workshop on Harmonisation of Validation and Acceptance Criteria of Alternative Toxicological Test Methods. Paris: OECD Publications Office, 1996. <https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecdguidelinesforthetestingofchemicals.htm>

94. Arencibia, Arrebola DF Rosario-Fernández LA, Curveco-Sánchez DL. Principales ensayos para determinar la citotoxicidad de una sustancia, algunas consideraciones y su utilidad. *Revista de Toxicología en línea*. 2003: 40-52. https://www.researchgate.net/profile/Daniel-Arencibia/publication/26844511_Principal_assays_that_to_determine_the_citotoxicity_of_a_substance_some_considerations_and_their_utility/links/0046353861a8c045f8000000/Principal-assays-that-to-determine-the-citotoxicity-of-a-substance-some-considerations-and-their-utility.pdf

95. Bracho Mosquera AS, Román-Mireles A, Rodríguez-Álvarez AM, Carbache Mora C, Ormaza Esmeraldas E del C, Vera Barrios BS, et al. La ciencia como puente hacia el conocimiento científico: revisión de literatura. *AG Multidisciplinar*. 2023. 31 ;1:20. <https://doi.org/10.62486/agmu202320>

96. González Vallejo R. El rol de los avatares para aprender idiomas en el metaverso. *Metaverse Basic and Applied Research*. 2024 ;3:62. <https://doi.org/10.56294/mr202462>

97. Sidiq M, Chahal A, Gupta S, Vajrala KR. Avance, utilización y perspectivas futuras de la Inteligencia Artificial para la fisioterapia clínica en la India: Una visión general. *Interdisciplinary Rehabilitation / Rehabilitacion Interdisciplinaria*. 2023 ;4:73. <https://doi.org/10.56294/ri202473>

98. Pacheco Salles FL, Feitanin Basso M, Leonel A. Uso de teléfonos inteligentes: implicaciones para los síntomas musculoesqueléticos y características sociodemográficas en estudiantes. *Interdisciplinary Rehabilitation / Rehabilitacion Interdisciplinaria*. 2024;4:72. <https://doi.org/10.56294/ri202472>

99. VR Almeida R, Fontes-Pereira AJ. Availability of retracted Covid-19 papers on Internet research-sharing platforms. *Seminars in Medical Writing and Education*. 2024; 3:54. <https://doi.org/10.56294/mw202454>

100. Persia, F., Troncoso, M., Rinaldini, E., Simirgiotis, M., Tapia, A., Bórquez, J., Mackern-Oberti, J., Hapon, M., & Gamarra-Luques, C. (2020). UHPLC-Q/Orbitrap/MS/MS fingerprinting and antitumoral effects of *Prosopis strombulifera* (LAM.) BENTH. aqueous extract on allograft colorectal and melanoma cancer models. *Heliyon*, 6. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03353>

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Edelia Claudina Villarreal Ibarra, Catalina Rivas Morales, Catalina Leos Rivas, Damianys Almenares López, Benigno Rivera Hernández.

Curación de datos: Edelia Claudina Villarreal Ibarra, Catalina Rivas Morales, Catalina Leos Rivas, Damianys Almenares López, Benigno Rivera Hernández

Análisis formal: Edelia Claudina Villarreal Ibarra, Catalina Rivas Morales, Catalina Leos Rivas.

Investigación: Edelia Claudina Villarreal Ibarra, Catalina Rivas Morales, Catalina Leos Rivas, Benigno Rivera Hernández.

Metodología: Edelia Claudina Villarreal Ibarra, Catalina Rivas Morales, Catalina Leos Rivas, Damianys Almenares López, Benigno Rivera Hernández

Administración del proyecto: Edelia Claudina Villarreal Ibarra, Catalina Rivas Morales.

Recursos: Edelia Claudina Villarreal Ibarra, Catalina Rivas Morales.

Supervisión: Edelia Claudina Villarreal Ibarra, Catalina Rivas Morales.

Validación: Edelia Claudina Villarreal Ibarra, Catalina Rivas Morales.

Visualización: Edelia Claudina Villarreal Ibarra, Catalina Rivas Morales, Catalina Leos Rivas, Damianys Almenares López, Benigno Rivera Hernández

Redacción-borrador original: Edelia Claudina Villarreal Ibarra, Catalina Rivas Morales.

Redacción-revisión y edición: Edelia Claudina Villarreal Ibarra, Catalina Rivas Morales, Catalina Leos Rivas, Damianys Almenares López, Benigno Rivera Hernández.