

AUTORIZACIÓN Y DECLARACIÓN JURADA DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD

Yo, Cledovina Enrique Bautista, con DNI 47058982, en mi condición de autor(a) de la tesis/ trabajo de investigación/ trabajo académico presentada para optar el Título Profesional de “Químico Farmacéutico”, AUTORIZO a la Universidad María Auxiliadora (UMA) para reproducir y publicar de manera permanente e indefinida en su repositorio institucional, bajo la modalidad de acceso abierto, el archivo digital que estoy entregando, en cumplimiento a la Ley N°30035 que regula el Repositorio Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación de acceso abierto y su respectivo Reglamento.

Asimismo, DECLARO BAJO JURAMENTO¹ que dicho documento es ORIGINAL con un porcentaje de similitud de 10 % y que se han respetado los derechos de autor en la elaboración del mismo. Además, recalcar que se está entregado la versión final del documento sustentado y aprobado por el jurado evaluador.

En señal de conformidad con lo autorizado y declarado, firmo el presente documento a los 03 días del mes de noviembre del año 2022.

Cledovina Enrique Bautista
47058982

MSc. Gerson Cordova Serrano
45276376

¹ Se emite la presente declaración en virtud de lo dispuesto en el artículo 8°, numeral 8.2, tercer párrafo, del Reglamento del Registro Nacional de Trabajos conducentes a Grados y Títulos – RENATI, aprobado mediante Resolución de Consejo Directivo N° 033-2016-SUNEDU/CD, modificado por Resolución de Consejo Directivo N° 174-2019-SUNEDU/CD y Resolución de Consejo Directivo N° 084-2022-SUNEDU/CD.

AUTORIZACIÓN Y DECLARACIÓN JURADA DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD

Yo, Lily Yessenia Vargas Almestar, con DNI 46565943, en mi condición de autor(a) de la tesis/ trabajo de investigación/ trabajo académico presentada para optar el Título Profesional de "Químico Farmacéutico", AUTORIZO a la Universidad María Auxiliadora (UMA) para reproducir y publicar de manera permanente e indefinida en su repositorio institucional, bajo la modalidad de acceso abierto, el archivo digital que estoy entregando, en cumplimiento a la Ley N°30035 que regula el Repositorio Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación de acceso abierto y su respectivo Reglamento.

Asimismo, DECLARO BAJO JURAMENTO² que dicho documento es ORIGINAL con un porcentaje de similitud de 10 % y que se han respetado los derechos de autor en la elaboración del mismo. Además, recalcar que se está entregado la versión final del documento sustentado y aprobado por el jurado evaluador.

En señal de conformidad con lo autorizado y declarado, firmo el presente documento a los 03 días del mes de noviembre del año 2022.



Lily Yessenia Vargas Almestar
46565943



MSc. Gerson Cordova Serrano
45276376

² Se emite la presente declaración en virtud de lo dispuesto en el artículo 8°, numeral 8.2, tercer párrafo, del Reglamento del Registro Nacional de Trabajos conducentes a Grados y Títulos – RENATI, aprobado mediante Resolución de Consejo Directivo N° 033-2016-SUNEDU/CD, modificado por Resolución de Consejo Directivo N° 174-2019-SUNEDU/CD y Resolución de Consejo Directivo N° 084-2022-SUNEDU/CD.

Aplagio tesis1

INFORME DE ORIGINALIDAD

10% INDICE DE SIMILITUD	9% FUENTES DE INTERNET	3% PUBLICACIONES	1% TRABAJOS DEL ESTUDIANTE
-----------------------------------	----------------------------------	----------------------------	--------------------------------------

FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.uma.edu.pe Fuente de Internet	9%
2	Submitted to tec Trabajo del estudiante	1%
3	www.researchgate.net Fuente de Internet	1%

Excluir citas Activo

Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 1%



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUIMICA**

**ASPECTOS FITOQUÍMICO, FARMACOLÓGICO Y
TOXICOLÓGICO DE LAS PLANTAS MEDICINALES DE LA
FAMILIA *EUPHORBIACEAE* ENDÈMICAS EN EL PERÚ: UNA
REVISIÓN SISTEMÁTICA “ENERO DE 2011 HASTA JUNIO
DEL 2021**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE QUÍMICO
FARMACÉUTICO**

AUTORES:

Bach. ENRIQUE BAUTISTA, CLEDOVINA
CODIGO ORCID: 0000-0002-8202-1010

Bach. VARGAS ALMESTAR, LILY YESSENIA
CODIGO ORCID: 0000-0002-4448-6941

ASESOR:

MSc. CÓRDOVA SERRANO, GERSON
CODIGO ORCID: 0000-0002-5591-0322

LIMA - PERÚ

2022

DEDICATORIA

Esta tesis está dedicada a Dios y a mis padres quienes me han brindado la oportunidad de una educación de las mejores instituciones y apoyo a lo largo de mi vida.

Cledovina

A mí querida madre que siempre me apoya emocionalmente con la oración, el amor y la paciencia. Eres el mayor espíritu para mí.

A mi pequeña hija, que cuando veo sus ojos inspiradores, todas las dificultades de mi vida se vuelven fáciles.

Lily Yessenia

AGRADECIMIENTO

Una inmensa gratitud, reconocemos el apoyo y la ayuda de nuestra Licenciada Universidad María Auxiliadora. Al personal administrativo por su excelente trato, diálogo y empatía que enriquecieron la calidad de nuestra persona. La culminación de cinco años de aprendizaje nos han proporcionado un entorno muy estimulante en lo que respecta a la extraordinaria calidad de su personal académico, y esa experiencia dejará huellas más allá de esta tesis.

Agradecemos a nuestro asesor el MSc. Córdova Serrano, Gerson por el apoyo durante la investigación de la tesis y los consejos generales que nos brindó acerca de la redacción académica, la publicación, el desarrollo profesional y la vida en el camino de la tenencia. Esperamos la continua colaboración en publicaciones, investigaciones y más.

Estamos realmente agradecidas a los maestros, por su apoyo y paciencia. Sin ustedes, no habríamos logrado prosperar en los estudios de pregrado o equilibrar la investigación con todo lo demás. Gracias por acompañarnos en esta aventura académica. No podríamos lograr esta hazaña sin sus enseñanzas.

Nuestro profundo agradecimiento a los profesionales Químicos Farmacéuticos que nos han ayudado durante la redacción de este informe final y sería imposible mencionarlos a todos. Gracias también por guiarnos, a menudo con grandes dosis de paciencia, a través de las sutilezas de la escritura científica.

Cledovina

Lily Yessenia

ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTO	iii
ÍNDICE DE TABLAS	v
ÍNDICE DE FIGURAS	vi
ÍNDICE ANEXOS	vii
RESUMEN	viii
ABSTRACT	ix
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MATERIALES Y MÉTODOS	6
2.1. Enfoque y diseño de investigación	6
2.2. Población, muestra y muestreo	6
2.3. Variable de investigación	7
2.4. Técnica e instrumento de recolección de datos	7
2.5. Proceso de recolección de datos	7
2.6. Métodos de análisis estadísticos	9
2.7. Aspectos éticos	9
III. RESULTADOS	10
IV. DISCUSIÓN	35
4.1. Discusión	35
4.2. Conclusiones	38
4.3. Recomendaciones	39
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
ANEXOS	51

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Diagrama de criterios de inclusión y exclusión durante la revisión sistemática	8
Tabla 2. Base de extracción de datos relacionados a los constituyentes fitoquímicos aislados de la familia <i>Euphorbiaceae</i>	10
Tabla 3. Base de extracción de datos relacionados a la actividad farmacológica de la familia <i>Euphorbiaceae</i>	14
Tabla 4. Base de extracción de datos relacionados a la actividad toxicológica de la familia <i>Euphorbiaceae</i>	21

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Especies de la familia <i>Euphorbiaceae</i>	25
Figura 2. Compuestos diterpenos de la familia <i>Euphorbiaceae</i>	27
Figura 3. Diterpenos de tipo clerodano del género <i>Croton</i>	28
Figura 4. Diterpenos de la especie <i>Jatropha curcas</i>	28
Figura 5. Triterpenos de la familia <i>Euphorbiaceae</i>	29
Figura 6. Alcaloides, monoterpenos y sesquiterpenos identificados de la familia <i>Euphorbiaceae</i>	30
Figura 7. Especies del género <i>Croton</i> , estudio de la actividad antimicrobiana y antioxidante	31
Figura 8. Actividad farmacológica del género <i>Tragia</i>	32
Figura 9. Actividad farmacológica de <i>Cnidoscolus chayamansa</i>	32
Figura 10. Actividad farmacológica del género <i>Jatropha</i>	33
Figura 11. Actividad farmacológica de <i>Sebastiania hispida</i>	33
Figura 12. Actividad larvicida de <i>Manihot glaziovii</i>	34

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo A: Operacionalización de la variable	52
Anexo B: Algoritmo de la estrategia de búsqueda en bases de datos	53

RESUMEN

Objetivo: Revisar exhaustivamente el perfil fitoquímico, farmacológico y toxicológico de la familia *Euphorbiaceae*. **Métodos:** Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura en las principales bases de datos electrónicas en los motores de búsqueda web Google y Google Scholar, así como en las bases de datos de PubMed, Proquest y Scielo, en artículos publicados desde enero del 2011 hasta junio del 2021. **Resultados:** Los fitoquímicos con más frecuencia fueron los aminoácidos, diterpenoides, triterpenoides, aceites esenciales, alcaloides, cumarinas, flavonoides y péptidos cíclicos. Los estudios farmacológicos han demostrado estudio *in vivo* e *in vitro* efectos antibacterianos, antioxidantes, antiinflamatoria y antiproliferativo. Se encontró que la mayoría de los extractos de plantas tenían perfiles aceptables de toxicidad aguda con concentraciones citotóxicas mínima de 25 µg/mL y 200 µg/mL, larvicidas de 420 ppm y dosis superiores a 1500 mg/kg a nivel experimental. **Conclusiones:** Aunque se han aislado, identificado y caracterizado una gran cantidad de metabolitos secundarios con multitud de atributos farmacológicos, la mayoría de las investigaciones farmacológicas se basan en extractos de la familia *Euphorbiaceae*. Se deben realizar más estudios para aclarar el mecanismo y descubrir el principio activo detrás de la actividad farmacológica.

Palabras clave: Actividad farmacológica, alcaloides, *Euphorbiaceae*, fitoquímicos, triterpenoides.

ABSTRACT

Objective: To comprehensively review the phytochemical, pharmacological and toxicological profile of the family *Euphorbiaceae*. **Materials and methods:** A comprehensive literature search was conducted in major electronic databases on Google and Google Scholar web search engines, as well as PubMed, Proquest and Scielo databases, for articles published from January 2011 to June 2021. **Results:** The most frequently reported phytochemicals were amino acids, diterpenoids, triterpenoids, essential oils, alkaloids, coumarins, flavonoids and cyclic peptides. Pharmacological studies have shown in vivo and in vitro antibacterial, antioxidant, anti-inflammatory and antiproliferative effects. Most plant extracts were found to have acceptable acute toxicity profiles with minimum cytotoxic concentrations of 25 µg/mL and 200 µg/mL, larvicidal concentrations of 420 ppm and doses above 1500 mg/kg at the experimental level. **Conclusions:** Although a large number of secondary metabolites with a multitude of pharmacological attributes have been isolated, identified and characterised, most pharmacological research is based on extracts from the Euphorbiaceae family. Further studies are needed to elucidate the mechanism and discover the active principle behind the pharmacological activity.

Keywords: Pharmacological activity, alkaloids, *Euphorbiaceae*, phytochemicals, triterpenoids.

I. INTRODUCCIÓN

Los productos naturales, especialmente los derivados de plantas, se han utilizado para ayudar a la humanidad a mantener la salud desde los albores de la medicina. La medicina tradicional existe desde tiempos inmemoriales y ha sido bien aceptada y utilizada por la población a lo largo de la historia. Asimismo, desde la antigüedad, las plantas son una fuente ejemplar de medicamentos ¹.

En el panorama farmacéutico, las plantas con una larga historia de uso en etnomedicina pueden ser una valiosa fuente de sustancias para el tratamiento de diversas dolencias y enfermedades infecciosas. Las plantas medicinales se consideran un depósito de numerosos tipos de compuestos bioactivos que poseen diversas propiedades terapéuticas que podrían ser valiosos como sustitutos de los fármacos alopáticos o considerados como análogos en el desarrollo de fármacos ². Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), una variedad de medicamentos se obtienen de diferentes plantas medicinales y aproximadamente el 80% de la población en desarrollo del mundo depende de la medicina tradicional para sus necesidades de atención primaria de salud ³.

La medicina tradicional es común en muchas regiones del mundo, incluida América Latina. Según Borja (2010), en Chile alrededor del 71% de la población usa la medicina tradicional y en Colombia es cercano del 40% de la población ⁴. En el Perú, la medicina tradicional se ha convertido en un interés nacional. Dado que el 45% de la población peruana es indígena, la medicina tradicional ha tenido un gran impacto en la atención médica peruana. Sin embargo, en esta coexistencia y a pesar del enriquecimiento bidireccional mencionado, las culturas indígenas han estado siempre subyugadas, dominadas o aisladas en territorios recónditos⁵.

La etnobotánica, como campo de investigación de la ciencia, se ha utilizado ampliamente para la documentación del conocimiento indígena sobre el uso de plantas y para proporcionar un inventario de plantas útiles de la flora local en los pueblos. Las plantas que se utilizan para la medicina tradicional a base de hierbas en diferentes países son una parte importante de estos estudios. Sin embargo, en algunos países en los últimos años, los estudios etnobotánicos se han

utilizado para el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos⁶. En el futuro, las plantas medicinales seguirán desempeñando un papel importante como sustancias activas, moléculas modelo para el descubrimiento y la validación de objetivos farmacológicos. Un enfoque multidisciplinario para el descubrimiento de fármacos que implica la generación de diversidad molecular verdaderamente novedosa a partir de fuentes de productos naturales, combinado con metodologías sintéticas totales y combinatorias, proporciona la mejor solución para aumentar la productividad en el descubrimiento y desarrollo de fármacos⁷.

En general, el descubrimiento de fármacos a partir de hierbas debe implicar principalmente la síntesis y el cultivo de plantas medicinales. Cabe señalar que los medicamentos derivados de plantas han atraído la atención de científicos de todo el mundo durante muchos años debido a sus mínimos efectos secundarios y efectos positivos sobre la salud⁸.

La documentación adecuada de la medicina tradicional y las plantas utilizadas en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades constituye una tarea importante no solo para preservar los valiosos conocimientos indígenas y la biodiversidad, sino también para mejorar el acceso de la comunidad. También es crucial para estimular la investigación futura sobre la seguridad y eficacia de las plantas medicinales y la identificación de entidades químicas que podrían desarrollarse en nuevas fitomedicinas estandarizadas⁹. En cambio, la investigación fitoquímica, farmacológica y toxicológica de las plantas autóctonas de la familia *Euphorbiaceae* se encuentra todavía en una etapa rudimentaria en el Perú. Además, la evidencia de investigación disponible sobre plantas medicinales endémicas está muy fragmentada, lo que subraya la seria necesidad de una recopilación y síntesis sistemáticas.

La familia *Euphorbiaceae* consta de más de 8000 especies, incluidas hierbas, arbustos perennes y árboles. Son evolutivamente diversos y tienen varios rasgos que les permiten adaptarse a condiciones ambientales dinámicas. Con la creciente demanda de alimentos, materias primas industriales, plantas ornamentales y hierbas medicinales. Existe muchas especies de las *Euphorbiaceae* que se han cultivado ampliamente, como *Ricinus communis*

(ricino), *Manihot esculenta* (mandioca), *Jatropha curcas* (nuez) y *Hevea brasiliensis* (árbol de goma)¹⁰.

Por otro lado, la familia *Euphorbiaceae* es reconocida en el Perú por mostrar 61 géneros y 323 especies, en su mayoría arbustos y árboles. Se ha reconocido 47 especies y dos variedades como endemismos peruanos en 19 géneros. El género *Croton* es el más numeroso en especies endémicas. Los taxones endémicos ocupan varias regiones, entre ellas bosques húmedos amazónicos y mesoandinos, entre los 110 y 3200 metros de altitud. Los géneros endémicos del Perú identificados tenemos: *Acalypha*, *Croton*, *Euphorbia*, *Jatropha*, *Manihot*, *Plukenetia*, entre otros¹¹.

Las *Euphorbiaceae* presentan una diversidad extrema de componentes secundarios. Esta variabilidad de compuestos puede explicar los diferentes usos de las plantas de esta familia como antiproliferativo, antimicrobiano, citotóxico, antiinflamatorio, entre otros¹². Además, el látex producido por estas plantas se ha utilizado como medicamento para las enfermedades de la piel y para la curación de la piel; por ejemplo, los géneros *Euphorbia* y *Croton*, se han utilizado para tratar la sarna y otras enfermedades de la piel¹³. Cabe señalar que muchas especies contienen un jugo lechoso que es tóxico, especialmente para los animales de sangre fría, y puede producir una dermatitis similar a la hiedra venenosa¹⁴.

Hachem et al. (2020), realizaron el objetivo de revisar las características fitoquímicas y los usos de *Salvia argentea* (Lamiaceae). Entre los resultados de la revisión sistémica se halló los fitoquímicos: alcaloides, flavonoides y azúcares reductores. Los investigadores concluyeron que *Salvia argentea* es una planta medicinal muy utilizada por la población local de Argelia¹⁵. Al igual que, Nabatanzi et al. (2020), desarrollaron el objetivo de recopilar datos sobre los usos tradicionales y farmacológicos de *Kigelia africana* (Bignoniaceae). Los resultados de un total de 125 fuentes de literatura relevan que *K. africana* tiene fitoquímicos biológicamente activos, muchos de los cuales han sido aislados. Los autores concluyeron que existe la necesidad de realizar más investigaciones, validar científicamente a nivel farmacológico y aislar nuevos fitoquímicos bioactivos¹⁶. De igual forma, Aguilar y Montalvo (2019), en Amazonas (Perú), realizaron el

objetivo de identificar mediante un estudio etnofarmacológico, las plantas medicinales con mayor uso significativo en la comunidad del centro poblado Tambolic distrito de Jamalca, Utcubamba – Amazonas. Los resultados reportaron 31 plantas con usos medicinales, distribuidas en 23 familias, siendo la más representativa la familia Lamiaceae con tres especies: *Rosmarinus officinalis* L, *Mentha pulegium* L. y *Ocimum basilicum* L. Los autores concluyeron que las especies medicinales con mayor uso significativo son: *Mentha pulegium* L, *Plantago mayor* L. y *Verbena officinalis* L¹⁷. Así como, Chen et al. (2018), ejecutaron el objetivo de revisar la farmacología y fitoquímica de plantas Convolvulaceae con eficacia en el sistema nervioso central (SNC). Según el resultado, de 54 especies y 67 compuestos de Convolvulaceae muestran la eficacia sobre el SNC. Los estudiosos concluyeron que se necesita más investigación exploratoria¹⁸. Del mismo modo, Alebie et al. (2017), desarrollaron el objetivo de compilar evidencia de investigación etnomedicinal sobre plantas medicinales contra la malaria en Etiopía. Los resultados identificaron 200 especies de plantas diferentes utilizadas para el tratamiento tradicional de la malaria en diferentes partes de Etiopía. Los académicos concluyeron que existe una diversidad de plantas medicinales autóctonas contra la malaria con en Etiopía¹⁹. Finalmente Zhang et al. (2017), realizaron el objetivo de proporcionar una revisión sistemática sobre la fitoquímica de *Zanthoxylum bungeanum* (Rutaceae). Los resultados identificaron más de 140 compuestos de *Z. bungeanum*, incluidos alcaloides y terpenoides. Los académicos concluyeron que se debe estudiar más a fondo la investigación de los compuestos químicos²⁰.

El desarrollo de esta investigación es importante para informar sobre el estudio fitoquímico, farmacológico y toxicológico de la familia *Euphorbiaceae*, que en el Perú está infravalorada y no evidenciada. Asimismo, la población rural todavía depende de las plantas medicinales tradicionales para combatir una serie de enfermedades. Cabe destacar que la evidencia de investigación disponible sobre plantas autóctonas está dividida, lo que subraya la gran necesidad de una recopilación y síntesis sistemática.

En cuanto a la justificación teórica del estudio, hoy en día el debate sobre la idoneidad de las plantas medicinales ha creado controversia entre los

profesionales sanitarios. Algunos profesionales sanitarios creen que estos agentes ofrecen beneficios a ciertos pacientes, mientras que otros creen que estos agentes carecen de eficacia. Adicionalmente aún existen mecanismos desconocidos para la industrialización de plantas medicinales, incluida la purificación de compuestos activos de hierbas, la combinación de varios fitoquímicos para mejorar su eficacia en este caso, las actividades farmacológicas, la toxicidad y la interacción hierba/alimento/fármaco deben investigarse completamente.

En relación a la justificación práctica, los hallazgos del presente estudio facilita la investigación del profesional Químico Farmacéutico de un vasto reservorio de especies seleccionadas que aún permanece sin explotar en términos de componentes fitoquímicos, así como farmacotológico y esta es la brecha de investigación para estudios futuros. Los hallazgos permitirán que los profesionales Químicos Farmacéuticos con educación continua, tenga conocimientos sobre las propiedades de importancia farmacéutica de la familia *Euphorbiaceae*.

En cuanto al valor metodológica de la investigación, será realizado teniendo en cuenta el método científico y las orientaciones teóricos metodológicos necesarias para la culminación exitosa del mismo.

El presente trabajo de investigación tiene como objetivo general revisar exhaustivamente el perfil fitoquímico, farmacológico y toxicológico de la familia *Euphorbiaceae*.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Enfoque y diseño de la investigación

El presente estudio tiene enfoque cualitativo, diseño no experimental. El estudio cualitativo caracteriza la investigación como una descripción del contexto existente. En adición, se enfoca en múltiples métodos, lo que implica una visión interpretativa e intentando dar sentido a los fenómenos o interpretarlos en términos de los significados que las personas les aportan. La investigación cualitativa se ocupa, por tanto, de los aspectos de la realidad que no se pueden cuantificar, centrándose en la comprensión y explicación de la dinámica de las relaciones sociales²¹.

Entretanto, los diseños no experimentales suelen ser descriptivas o correlacionales, lo que significa que está describiendo una situación o fenómeno simplemente tal como está, o está describiendo una relación entre dos o más variables, todo sin ninguna interferencia del investigador. Esto significa que no manipula ninguna variable ni asigna participantes al azar a un grupo de control o de tratamiento²². Sin este nivel de control, no puede determinar ningún efecto causal.

2.2. Población, muestra y muestreo

Se trabajó con la población de la familia *Euphorbiaceae*, se abordó una revisión crítica de carácter narrativa, al ser una investigación científica en las que la unidad de análisis son los estudios originales primarios que traten sobre las principales especies de la familia vegetal a tratar y sus propiedades farmacológicas, fitoquímicas, toxicológicas y etnobotánica. La revisión fue del tipo cualitativo, donde se presenta la evidencia en forma descriptiva y sin análisis estadístico y sin meta análisis. Asimismo, se empleó una estrategia de búsqueda bibliográfica de investigación sistemática basada en la web.

El n muestral: No aplica

Todos los criterios que se utilizaron para llevar a cabo la revisión se observan en la Tabla 1 en el subtítulo 2.5.

2.3. Variables de investigación

El presente proyecto presenta las variables: fitoquímico, farmacológico y toxicológico de las plantas medicinales de la familia *Euphorbiaceae*; una variable compleja que presenta cada una con su naturaleza y escala de medición.

Definición conceptual: Las revisiones sistemáticas están en la cima de la pirámide de la jerarquía de la evidencia. Aún más, las revisiones sistemáticas intentan responder a una pregunta de investigación específica mediante la recopilación y combinación de pruebas empíricas que cumplen criterios de elegibilidad previamente especificados. Los pasos de la revisión son: enmarcar la pregunta y elegir los métodos apropiados; identificar el trabajo relevante; extraer datos relevantes sobre los resultados y la calidad; resumir la evidencia e interpretarla ²³.

Definición operacional:

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica que describe la evidencia fitoquímica, farmacológica y toxicológica de la familia *Euphorbiaceae* en la bases de datos Google académico, PubMed, Proquest y Scielo, en artículos publicados desde enero del 2011 hasta junio del 2021.

2.4. Técnica e instrumentos de recolección de datos

La técnica que se utilizó durante la recolección de datos fue la revisión crítica de artículos científicos, se realizó de acuerdo con las recomendaciones especificadas en el modelo de Jiang et al. (2019) ²⁴.

En cuanto al instrumento se toma en cuenta el algoritmo de búsqueda de información (Ver anexo B).

2.5. Plan de recolección de datos

La revisión abordó el siguiente proceso:

1. Planteamiento de la pregunta de revisión: Se plantea las preguntas específicas de acuerdo con cada variable definida.

2. Criterios de inclusión y exclusión: A partir de cada variable se estableció los siguientes criterios de inclusión y exclusión según el análisis PICO (Problema, Intervención, Comparación y Outcomes o resultados) :

Tabla 1. Diagrama de criterios de inclusión y exclusión durante la revisión sistemática

Criterio de selección	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Tipos de estudio	Estudios originales descriptivos, experimentales y clínicos.	Artículos de opinión, y comunicaciones científicas
Intervención	Estudios fitoquímicos, farmacológicos y toxicológico	Otros estudios
Acceso	Que se tenga acceso al documento completo en formato digital o papel a través de bibliotecas de universidades	Que no se tenga acceso al documento completo en formato digital o bibliotecas
Población	Familia <i>Euphorbiaceae</i>	Plantas medicinales endémicas de otros países
Periodo temporal	De enero del 2011 hasta junio del 2021	Estudios publicados antes de enero del 2011
Idioma de publicación	Inglés, Español y Portugués	Idiomas distintos a los mencionados
Bases de datos	Google académico, Proquest, Pubmed y Scielo	Cualquier otra base de datos no relacionada con la temática

Fuente : Elaboración propia

3. Búsqueda de la literatura

Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura científica publicada en los últimos 10 años; para ello se consulta las bases de datos mencionadas en los criterios de inclusión. Los artículos de investigación que describen el área clave de interés se obtendrá de una serie de bases de datos. La estrategia para identificar las palabras clave consistió en buscar el nombre de la familia botánica de interés, y otras palabras claves: “etnobotánica”, “composición fitoquímica”, “actividad farmacológica”, “estudios toxicológicos”. Además no se aplica limitaciones por el idioma.

Se elaboró más información utilizando la combinación de su nombre científico y otras variables como "plantas medicinales"; "medicina alternativa" y "propiedades químicas". Algunas referencias citadas por los artículos inicialmente referidos se buscaron para obtener más detalles e información adicional. Se revisó los títulos y los resúmenes para identificar las referencias adecuadas. Además no se aplica limitaciones por el idioma.

4. Evaluación de la calidad, heterogeneidad y síntesis de la información

Una vez seleccionados los estudios se procedió de la siguiente manera:

- (i) Se extrajo los datos necesarios para resumir los estudios incluidos
- (ii) Se evaluó los sesgos de cada estudio pudiendo identificar la calidad de la evidencia disponible.
- (iii) Se construyó las tablas y redacta el texto que sintetizan la evidencia.

5. Interpretación de los resultados

Se discutió entre los resultados que se ubique lo que mayoritariamente se identifica, casos extraordinarios, características llamativas a destacar de algún estudio, etc. Las conclusiones se relacionaron con los objetivos del estudio, evitando afirmaciones no respaldadas suficientemente por los datos disponibles.

2.6. Métodos de análisis estadístico

Se evaluó la calidad de los estudios en base a una estadística de análisis de los resultados de los estudios que se llevó a cabo sobre la base de su calidad y la combinación de diferentes investigaciones.

2.7. Aspectos éticos

Se tomó en cuenta los aspectos bioéticos del Informe Belmont, sostiene que los investigadores están obligados a prever la maximización de los beneficios y la reducción de los riesgos que puedan derivarse de la investigación. Resumido en cuatro principios básicos: autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia ²⁵.

III. RESULTADOS

Tabla 2. Base de extracción de datos relacionados a los constituyentes fitoquímicos aislados de la familia *Euphorbiaceae*

N°	País	Año	Nombre científico	Parte de la planta	Clase	Componente Químico	Referencia
01.	Italia	2021	<i>Euphorbia characias</i>	Hojas, tallos, látex, flores y semillas	Diterpenos	- Caudicifolina - Jolkinolido E - Helioscopinolido A - Helioscopinolido B - Kaureno - Cembreño	Fais et al. (2021) ²⁶ .
02.	Brasil	2020	<i>Cnidoscolus spinosus</i>	Hojas	Triterpenos	- 3 β -acetoxi-hop-22 (29) -eno - 3-oxo- hop-22 (29) -eno - 3 β -hidroxi-hop-22 (29) -eno - β -amyrina palmitato - Estigmasterol, - β -sitosterol	López-Huerta, et al. (2020) ²⁷ .
03.	EEUU	2019	<i>Acalypha rhomboidea</i>	Hojas	Aceites esenciales	- (2E)-hexenal - (3Z)-hexenol - Hexanal	Sharp et al. (2019) ²⁸ .
04.	India	2019	<i>Tragia ramosa</i>	Hojas	Terpenoide	- Clerodano	Suryavanshi y Suryawanshi (2019) ²⁹ .
05.	Marruecos	2018	<i>Jatropha curcas</i>	Hojas	Aceites esenciales	- δ -cadineno - α - epi-cadinol - Pulegona - Acetato de crisantenilo - α -cadinol - Linalool - Cis-Verbenol - Alcanfor	Babahmad et al. (2018) ³⁰ .

Tabla 2 (continuación).

06.	Kenya	2017	<i>Croton dichogamus</i>	Raíces	Diterpenos	- Crotodicogamoína A y B - Crotalimeno A y B - Crotofolano - Crotohaumanoxido - Casbana - Depresina - Cadinano - Ácido aleuritólico	Aldhaer et al. (2017) ³¹ .
07.	Arabia Saudita	2017	<i>Euphorbia cuneata</i>	Hojas	Aminoácidos	- Ácido Aspártico - Treonina - Serina - Ácido glutámico	Awaad et al. (2017) ³² .
08.	Camerún	2016	<i>Euphorbia golondrina</i>	Hojas	Alcaloides Monoterpenos Diterpenos Sesquiterpenos	- Benzoquinolina - Indoles - Alcanfor - Eucaliptol - Fitol - Panasinseno - Selineno	Ndam et al. (2016) ³³ .
09.	Irán	2015	<i>Euphorbia macrostegia</i>	Hojas	Triterpenoides	- 24-metilencicloartan-3 β -ol - Butirospermol - Cicloartenol	Zare et al. (2015) ³⁴ .
10.	Camerún	2014	<i>Croton oligandrum</i>	Corteza	Triterpenos pentacíclicos	- Lupeol - Ácido 3-acetil-aleuritolico	Abega et al. (2014) ³⁵ .

Tabla 2 (continuación).

11.	Algeria	2014	<i>Euphorbia bupleuroides</i>	Raíces	Terpenoides	- 4,20-didesoxi (4 α) forbol-12-benzoato-13-isobutirato - 25-hidroperoxicicloart-3 β -ol - 3 β , 7 β - dihidroxi -4 α , 14 α – dimetil-8 β , 9 β -epoxi-5 α -ergosta-24 (28) -eno	Aichour et al. (2014) ³⁶ .
12.	Portugal	2013	<i>Euphorbia hyberna</i>	Hojas y raíces	Triterpenoides	- Glut-5-en-3 beta-ol - 24-metilenecicloartan-3 beta-ol - Cicloart-23-ene-3 beta,25-diol	Ferreira et al. (2013) ³⁷ .
13.	China	2012	<i>Euphorbia kansui</i>	Raíces	Flavonoides Triterpenoides	- Chalconas - Flavanonas - Ácido ursólico - Ácido oleanólico - Beta amirina - Alfa amirina	Peng et al. (2012) ³⁸ .

En la Tabla 2, se observa 13 artículos científicos seleccionados de la familia *Euphorbiaceae* (Figuras 1), provenientes de Camerún (2 publicaciones) y otros de diverso países. El género de mayor presencia es *Euphorbia* y *Croton*, entre menor citación tenemos al género *Cnidocolus*, *Acalypha*, *Jatropha* y *Tragia*.

Por otro lado, los resultados se aprecian en general todas las clases químicas, observadas para las especies de la familia *Euphorbiaceae* identificadas son los alcaloides, los glucósidos cianogénicos, los diterpenos, los glucosinolatos, las semillas y otros lípidos, los taninos y los triterpenos. Tanto los glucósidos cianogénicos como los glucosinolatos proporcionan caracteres útiles para el reconocimiento de subgrupos dentro de la familia. Otros compuestos, como los aminoácidos, las cumarinas, los flavonoides, los lignanos, los monoterpenos y los sesquiterpenos, están ampliamente distribuidos entre muchos grupos de plantas superiores y dentro de las *Euphorbiaceae*. Aunque no son lo suficientemente distintivos o de distribución restringida como para ser útiles a nivel de familia o subfamilia, estos compuestos pueden servir como caracteres útiles a niveles taxonómicos inferiores.

En las *Euphorbiaceae* existe una gran variedad de diterpenos. Estos pueden agruparse en compuestos derivados de precursores monocíclicos y sus derivados incluyendo Caudicifolina, Jolkinolido E, Helioscopinolido A, Helioscopinolido B, Helioscopinolido E, Kaureno, Cembreno, Crotodocogamoína A y B, Crotalimeno A y B, Crotofolano, Crotohaumanoxido, Casbana, Depresina, Cadinano y Ácido aleuritólico.

La mayoría de los triterpenos de las *Euphorbiaceae* (por ejemplo, sitosterol, 3-amirina, taraxerol, lupeol, cicloartenol, taraxerona, acetato de 3-amirina, pseudotaraxasterol, betulina, taraxerona, 24-metilencicloartenol, taraxasterol, friedilina, ácido oleanólico oleanólico y ursólico, y butirospermol) están muy extendidos entre las plantas superiores y tienen poco valor para establecer relaciones taxonómicas a niveles superiores. Sin embargo, su presencia puede ser útil taxonómicamente a nivel de especie o subgénero. Dado que los triterpenos son de aislar, purificar y caracterizar.

Tabla 3. Base de extracción de datos relacionados a la actividad farmacológica de la familia *Euphorbiaceae*

N°	País	Año	Estudio	Recurso botánico	Dosis	Actividad farmacológica	Efecto farmacológico	Referencia
01	Egipto	2021	Experimental	<i>Euphorbia paralias</i>	100 mg/kg y 200 mg/kg	Nefroprotector	El extracto de <i>Euphorbia paralias</i> atenuó significativamente la nefrotoxicidad mediante la alteración de los biomarcadores renales	Al-Yousef et al. (2021) ³⁹ .
02	México	2021	Experimental	<i>Jatropha neopauciflora</i>	50%, 75% y 100%	Cicatrizante	El látex aceleró el proceso de curación de heridas y disminuyó la cantidad de fibroblastos	Hernandez et al. (2021) ⁴⁰ .
03	Brasil	2020	Experimental	<i>Cnidocolus quercifolius</i>	1600 ug/mL 31.25 - 2000 ug/mL	Antibacteriana Antileishmania	Las hojas de <i>Cnidocolus quercifolius</i> mostró una actividad moderada contra cepas de <i>Escherichia coli</i> , pero resultados inexpresivos de actividad antileishmania.	Fernandes et al. (2020) ⁴¹ .
04	Brasil	2020	Experimental	<i>Croton blanchetianus</i>	50 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg	Antinocicepción	El extracto de <i>Croton blanchetianus</i> mostró efecto analgésico en tres modelos de dolor.	Freitas et al. (2020) ⁴² .
05	Indonesia	2020	Experimental	<i>Manihot esculenta</i>	5%,10%,20% y 30%	Antibacteriana	El extracto etanólico de <i>Manihot esculenta</i> tiene actividad antibacteriana frente a aislados clínicos de <i>Staphylococcus epidermidis</i> así como de <i>Propionibacterium acnes</i>	Mustarichie et al. (2020) ⁴³ .

Tabla 3 (continuación).

06	Sri Lanka	2020	Experimental	<i>Tragia involucrata</i>	240 mL/d x 14 día	Hipoglucemiante	Los niveles de glucosa en sangre en ayunas en el grupo de prueba disminuyeron significativamente los días 8 y 15 en comparación con el día 0.	Pallie et al. (2020) ⁴⁴ .
07	India	2020	Experimental	<i>Sebastiania chamaelea</i>	10 mL/kg	Antipirético	Se demostraron el efecto antipirético en ratas experimentales	Thomas et al. (2020) ⁴⁵ .
08	Nigeria	2019	Experimental	<i>Acalypha wilkesiana</i>	100 µL	Antibacteriana	El estudio antimicrobiano reveló que <i>Acalypha wilkesiana</i> eran efectivas contra bacterias Gram positivas y Gram negativas.	Dada et al. (2019) ⁴⁶ .
09	Camerún	2019	Experimental	<i>Phyllanthus muellerianus</i>	30 mg/kg, 60 mg/kg y 120 mg/kg	Trastornos reproductivos y metabólicos	<i>P. muellerianus</i> restauró la ciclicidad del estro, disminuyó los niveles de testosterona.	Ndeingang et al. (2019) ⁴⁷ .
10	Brasil	2018	Experimental	<i>Croton matourensis</i>	40 mg/kg y 80 mg/kg	Antitumoral	<i>Croton matourensis</i> exhibió una citotoxicidad prometedor y fragmentación del ADN sin pérdida de la integridad de la membrana celular en las células HepG2	Lima et al. (2018) ⁴⁸ .

Tabla 3 (continuación).

11	Bangladesh.	2017	Experimental	<i>Phyllanthus niruri</i>	100 mg/kg, 200 mg/kg y 400 mg/kg	Antiinflamatorio Antiulceroso	<i>P. niruri</i> redujo significativamente el edema de la pata inducido por carragenina; presentó una reducción del 46.80%, 55.32% y 69.14%	Mostofa et al. (2017) ² .
12	México	2017	Experimental	<i>Cnidocolus chayamansa</i>	3.1 mg/mL y 100 mg/mL	Antimicrobiano	Esta planta es una fuente potencial de compuestos antimicobacterianos, antiprotozoarios y antiinflamatorios.	Perez et al. (2017) ⁴⁹ .
13	India	2017	Experimental	<i>Cnidocolus chayamansa</i>	224.47 µg/mL y 262.02 µg/mL	Antioxidante	El extracto fue capaz de eliminar los radicales 2,2-difenil-1-picrilhidracil, óxido nítrico e hidroxilo de forma dependiente de la concentración.	Pillai et al. (2017) ⁵⁰ .
14	Brasil	2017	Experimental	<i>Sebastiania hispida</i>	2.0%	Cicatrizante	Aumento de la deposición de fibras de colágeno y mayor proliferación de nuevos vasos sanguíneos en la fase inflamatoria	Rizzi et al. (2017) ⁵¹ .
15	Bangladesh	2017	Experimental	<i>Euphorbia hirta</i>	5% y 10%	Cicatrizante	La planta entera de <i>E. hirta</i> promueve la curación de heridas de manera más significativa en comparación con las ratas de control diabético.	Tuhin et al. (2017) ⁵² .

Tabla 3 (continuación).

16	Sri Lanka	2016	Experimental	<i>Tragia involucrata</i>	1650 mg/kg y 2200 mg/kg	Diurético	El extracto de <i>Tragia involucrata</i> provocó un marcado aumento de los niveles de Na ⁺ y K ⁺ en la orina y una reducción del pH de la misma.	Pallie et al. (2016) ⁵³ .
17	India	2015	Experimental	<i>Tragia involucrata</i>	25 mg/mL, 50 mg/mL, 100 mg/mL	Antihelmíntico	<i>Tragia involucrata</i> a una dosis de 10 mg/mL causa parálisis en helmintos en 25 minutos.	Patil et al. (2015) ⁵⁴ .
18	India	2015	Experimental	<i>Phyllanthus niruri</i>	200 mg/kg 400 mg/kg	Nefroprotector	El extracto metanólico de <i>Phyllanthus niruri</i> . puede ser útil para reducir la nefrotoxicidad inducida por la gentamicina	Reddy et al. (2015) ⁵⁵ .
19	India	2015	Experimental	<i>Sebastiania chamaelea</i>	80 mg/mL	Antimicrobiano	Se observó una mayor actividad antibacteriana en el extracto de acetato de etilo contra , <i>Salmonella typhi</i> , <i>Klebsiella aerogenes</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Shigella sonnei</i> y <i>Corynebacterium diptheriae</i>	Reena et al. (2015) ⁵⁶ .
20	Malasia	2013	Experimental	<i>Acalypha Indica</i>	50 mg/mL, 100 mg/mL y 200 mg/mL	Antimicrobiano	Los extractos de cloroformo del tallo exhiben actividad antimicrobiana contra <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Candida albicans</i>	Ishak et al. (2013) ⁵⁷ .

Tabla 3 (continuación).

21	Sudáfrica	2013	Experimental	<i>Jatropha zeyheri</i>	3.13 mg/mL	Antibacteriano	El extracto mostró efecto antibacteriano contra <i>Salmonella</i> spp y <i>Serratia marcescen</i>	Mongalo et al. (2013) ⁵⁸ .
21	India	2013	Experimental	<i>Tragia plukenetii</i>	250 mg/kg	Antinociceptiva	El efecto protector sobre los estímulos de dolor, indica que el extracto de cloroformo de <i>T. plukenetii</i> puede tener propiedades morfinomiméticas.	Venkatesh y Fatima (2013) ⁵⁹ .
22	México	2012	Experimental	<i>Croton lechleri</i>	1 mg/kg, 10 mg/kg y 50 mg/kg	Antitumoral	Los extractos metanólicos de hojas de <i>Croton lechleri</i> aumento de la apoptosis en un 30% en comparación con las células no tratadas	Alonso et al. (2012) ⁶⁰ .

De acuerdo a la Tabla 3, se logró ubicar 22 artículos científicos seleccionados, de los cuales el de mayor cuantía tenemos: India (6 revisiones), Brasil (4 revisiones), Bangladesh (2 revisiones), México (2 revisiones) y Sri Lanka (2 revisiones), mientras tanto Camerún, Egipto, Indonesia, Malasia, Nigeria y Sudáfrica solo se reportó una revisión.

Las dosis menores se observa en *Acalypha wilkesiana* a 100 µL eran exhibieron actividades antimicrobianas significativas contra *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*. La especie *Cnidocolus quercifolius* a dosis de 31.25 - 2000 ug/mL mostró una actividad moderada contra cepas de *Escherichia coli* ya que los productos con concentraciones inhibitorias mínimas superiores a 1600 ug/mL se consideran inhibidores débiles y los resultados mostró que la sustancia no podía inhibir el crecimiento de las formas de promastigotes de *Leishmania braziliensis* en ninguna de las concentraciones probadas. Por otro lado, la especie *Cnidocolus chayamansa* a dosis de 224.47 µg/mL y 262.02 µg/mL fue capaz de eliminar los radicales 2,2-difenil-1-picrilhidracil, óxido nítrico e hidroxilo de forma dependiente de la concentración. De manera similar, los extractos de *Jatropha zeyheri* a concentración de 3.13 mg/mL mostró efecto antibacteriano contra *Salmonella* spp y *Serratia marcescens*. La actividad de estos extractos valida el uso de *Jatropha zeyheri* contra las infecciones del tracto urinario y otros patógenos humanos.

Con respecto a las dosis porcentuales se identificó en *Jatropha neopauciflora* (50%, 75% y 100%) en látex, previenen la infección de la herida en ratones, probablemente neutralizan los radicales libres y regulan el sistema inmunológico, previniendo el desarrollo de inflamación crónica en la lesión, ayudando así a acelerar y mejorar el proceso de cicatrización de forma integral, con especial aplicación terapéutica en heridas de pacientes diabéticos. *Manihot esculenta* (5%,10%,20% y 30%) tiene actividad antibacteriana frente a aislados clínicos de *Staphylococcus epidermidis* así como de *Propionibacterium acnés*; *Sebastiania hispida* (2.0%) aumento de la deposición de fibras de colágeno y mayor proliferación de nuevos vasos sanguíneos en la fase inflamatoria y *Euphorbia hirta* (5% y 10%) reveló que el extracto etanólico podría mejorar la cicatrización de heridas después de la administración tópica y oral. Además, los grupos tratados por vía oral mostraron una mejor actividad de cicatrización de heridas

diabéticas debido a su efecto hipoglucemiante. Los efectos curativos parecían deberse a la disminución de la glucosa en sangre y al daño tisular generado por radicales libres, ya que el estudio informó que la administración oral de extracto etanólico de *E. hirta* reduce significativamente el nivel de glucosa en sangre y los radicales libres en plasma.

Las especies vegetales de mayor dosificación se ubicó a *Tragia involucrata* (1650 mg/kg y 2200 mg/kg) presenta efecto diurético al aumentar los niveles de Na⁺ y K⁺ en la orina y una reducción del pH de la misma; *Phyllanthus niruri* (100 mg/kg, 200 mg/kg y 400 mg/kg) presenta efecto antiinflamatorio y antiulceroso; en *Tragia plukenetii* (250 mg/kg), el efecto analgésico del extracto de cloroformo (inhibición del 68.83%) es comparable al de la aspirina (inhibición del 72.09%) en la prueba de contorsiones inducidas por ácido acético. El extracto de cloroformo aumentó significativamente el tiempo de latencia en la prueba de la placa calefactora. En la muestra vegetal de *Sebastiania chamaelea* a dosis de 80 mg/mL, la actividad antibacteriana mostró una reducción significativa en los extractos de acetato de etilo, tanto *in vitro* como *in vivo*, muestran la máxima actividad inhibitoria contra los patógenos humanos como *Klebsiella aerogenes*, *Escherichia coli*, *Shigella sonnei*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Salmonella typhi* y un efecto moderado sobre *Shigella dysenteriae* y *Vibrio vulnificans*. Por su parte, *Croton matourensis* a dosis de 40 y 80 mg/kg/día mediante inyecciones intraperitoneales administradas una vez al día durante 21 días consecutivo, se evaluó el efecto antitumoral antitumoral *in vivo* en ratones. Estos datos indican el efecto potencial antitumoral de esta planta. Más aún, *Tragia involucrata* ha producido una actividad analgésica significativa a una dosis de prueba de 250 mg/kg. El efecto analgésico del extracto de cloroformo (inhibición del 68.83%) es comparable al de la aspirina (inhibición del 72.09%) en la prueba de contorsiones inducidas por ácido acético.

Tabla 4. Base de extracción de datos relacionados a la actividad toxicológica de la familia *Euphorbiaceae*

N°	País	Año	Estudio	Recurso botánico	Dosis tóxica	Actividad toxicológica	Efecto toxicológico	Referencia
01.	Pakistan	2021	Experimental	<i>Euphorbia nivulia</i>	5%,10% y 15%	Insecticida	<i>Euphorbia nivulia</i> muestra una notable actividad insecticida contra el chinche del algodón	Younus et al. (2021) ⁶¹ .
02.	Brasil	2020	Experimental	<i>Croton tetradenius</i>	1.47 µL/L y 2.40 µL/L	Toxicidad sistémica	Los aceites esenciales de <i>Croton tetradenius</i> mostraron actividad formicida contra hormigas <i>Acromyrmex balzani</i> mediante fumigación	De Andrade Brito et al. (2020) ⁶² .
03.	Nigeria	2020	Experimental	<i>Euphorbia heterophylla</i>	500, 1000 y 1500 mg/kg	Toxicidad sistémica	<i>Euphorbia heterophylla</i> tuvo efectos toxicológicos en los órganos (intestino, riñón y corazón) de ratas albinas	Kone y Onifade (2020) ⁶³ .
04.	Indonesia	2019	Experimental	<i>Manihot glaziovii</i>	1800, 2400, 3000, 3600 y 4200 ppm	Toxicidad sistémica	El extracto de <i>Manihot glaziovii</i> tiene una potencia larvicida para las larvas de <i>Aedes aegypti</i> con una dosis efectiva baja.	Sayono et al. (2019) ⁶⁴ .
05.	Nigeria	2018	Experimental	<i>Euphorbia hirta</i>	25 µg/mL y 200 µg/mL	Toxicidad sistémica	La decocción de <i>Euphorbia hirta</i> es citotóxica para las células BHK-21 y tóxica para el hígado y el riñón de ratas albinas a las concentraciones y dosis probadas.	Gotep et al. (2018) ⁶⁵ .

Tabla 4 (continuación).

06.	Nigeria	2018	Experimental	<i>Phyllanthus amarus</i>	250 mg/kg, 500 mg/kg, 750 mg/kg y 1000 mg/kg	Toxicidad sistémica	El extracto metanólico de hojas de <i>Phyllanthus amarus</i> es relativamente no tóxico y no es probable que provoque daño hepático.	Oduola et al. (2018) ⁶⁶ .
07.	India	2016	Experimental	<i>Tragia involucrata</i>	50, 100, 150, 200 y 250 mg/L	Larvicida	Los extractos de hexano de <i>T. involucrata</i> tienen una mayor mortalidad contra las larvas de <i>Aedes aegypti</i>	Ganasekar y Alagarmalai (2016) ⁶⁷ .
08.	Nigeria	2015	Experimental	<i>Acalypha wilkesiana</i>	1600 mg/kg	Toxicidad sistémica	El extracto provocó una disminución del nivel de neutrófilos mientras que los linfocitos aumentaron de forma estadísticamente significativa	Olukunle et al. (2015) ⁶⁸ .
09.	India	2015	Experimental	<i>Tragia involucrata</i>	0.4% y 0.5%	Larvicida	Se registró una mortalidad del 92.33% y el 78.33% para las formas larvianas del tercer y cuarto estadio	Bhattacharya y Chandra (2014) ⁶⁹ .
10.	India	2012	Experimental	<i>Phyllanthus emblica</i>	50, 100, 150, 200 y 250 ppm	Larvicida	Los extractos de hojas de <i>P. emblica</i> eran más susceptibles contra las larvas de <i>Culex quinquefasciatus</i> con un valor de 78.89 ppm.	Jeyasankar et al. (2012) ⁷⁰ .

Tabla 4 (continuación).

11.	India	2012	Experimental	<i>Tragia cannabina</i>	100, 500, 1000, 2000 y 3000 mg/kg	Toxicidad sistèmica	El extracto alcohólico de <i>Tragia cannabina</i> no produce efecto tóxico significativo en ratas durante el tratamiento agudo y subagudo en ratas.	Patel et al. (2012) ⁷¹ .
12.	India	2011	Experimental	<i>Acalypha indica</i>	420 ppm	Larvicida	El extracto vegetal redujo las poblaciones de larvas en un 97% y 81%, después de 5 días	Kamalakannan et al. (2011) ⁷² .
13.	India	2011	Experimental	<i>Acalypha fruticosa</i>	0.625%, 1.25%, 2.5% y 5%	Larvicida	El extracto de cloroformo registró 69.6% de actividad larvicida a las 96 horas	Lingathurai et al. (2011) ⁷³ .

De acuerdo a la Tabla 4, se logró ubicar 13 revisiones de los cuales el de mayor referencia tenemos: India (6 revisiones), Nigeria (4 revisiones), Pakistán Indonesia y Brasil solo se reportó una revisión.

Las plantas medicinales, ya sea como extracto, compuesto puro o como derivado, ofrecen oportunidades ilimitadas para el descubrimiento de nuevos fármacos. La mayoría de los productos naturales utilizados en remedios caseros tienen evidencia científica sólida con respecto a sus actividades biológicas. Sin embargo, hay poca información o pruebas disponibles sobre la posible toxicidad que la familia *Euphorbiaceae* pueden causar a los consumidores. Esto suscita preocupación por los posibles efectos tóxicos resultantes del uso a corto y largo plazo de tales plantas medicinales de las especies provenientes de la familia *Euphorbiaceae*.

Las dosis menores de *Acalypha indica* fue 420 ppm con efecto tóxico larvicida, es decir redujo las poblaciones de larvas en un 97% y 81%, después de 5 días. Al igual que *Manihot glaziovii* a dosis de 1800, 2400, 3000, 3600 y 4200 ppm de toxicidad sistémica y tiene una potencia larvicida para las larvas de *Aedes aegypti* con una dosis efectiva baja. Análogamente, *Euphorbia hirta* 25 µg/mL y 200 µg/mL, el efecto fue de toxicidad sistémica y citotóxica para las células BHK-21 y tóxica para el hígado y el riñón de ratas albinas a las concentraciones y dosis probadas.

Entre la dosis de mayor a nivel experimental fue *Euphorbia heterophylla* a 500, 1000 y 1500 mg/kg, de toxicidad sistémica, la especie vegetal tuvo efectos toxicológicos en los órganos (intestino, riñón y corazón) de ratas albinas. En *Tragia cannabina* a dosis de 100 a 3000 mg/kg, los resultados mostraron que el tratamiento subagudo no mostró ningún cambio en el peso corporal ni en los parámetros hematológicos. Sin embargo, se observó un cambio en el peso del hígado pero no en las enzimas hepáticas. Esto sugiere que la función hepática no se ve alterada por la *Tragia cannabina* en este estudio. Es más, el extracto de *Acalypha wilkesiana* (1600 mg/kg) en el estudio histopatológico mostró causó lesiones significativas de leves a graves que dependen de la dosis en el hígado y el riñón en comparación con el grupo de control.

En las siguientes figuras se observa algunas especies de la familia *Euphorbiaceae*



Acalypha indica



Cnidoscolus spp



Croton lechleri



Euphorbia hirta

Figura 1. Especies de la familia *Euphorbiaceae*

Fuente: Alyas et al. (2020)⁷⁴.



Jatropha curcas



Phyllanthus niruri



Manihot esculenta

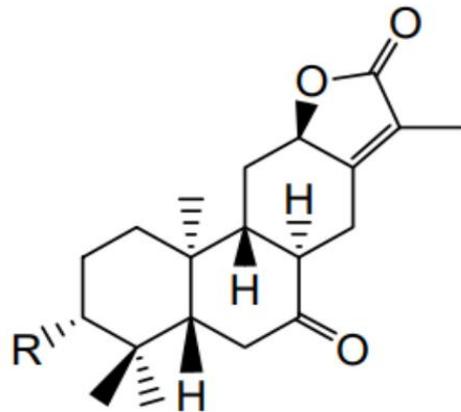


Tragia involucrata

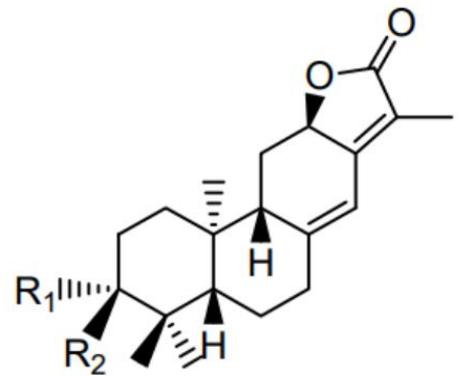
Figura 1. Especies de la familia *Euphorbiaceae*

Fuente: Alyas et al. (2020)⁷⁴.

En las Figuras 2, 3, 4, 5 y 6 se observa los principales compuestos químicos identificados de la familia *Euphorbiaceae*.

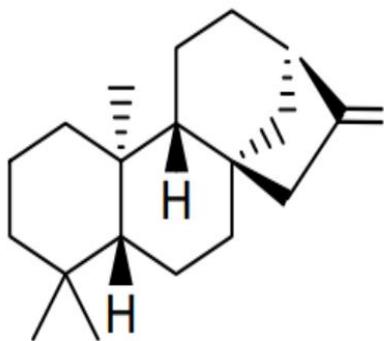


Caudicifocina
R=OH

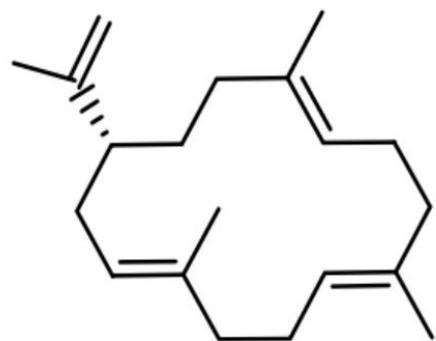


Helioscopinolido A
R₁= OH; R₂= H

Helioscopinolido B
R₁= H; R₂= OH



Kaureno



Cembreno

Figura 2. Compuestos diterpenos de la familia *Euphorbiaceae*

Fuente: Fais et al. (2021)²⁶.

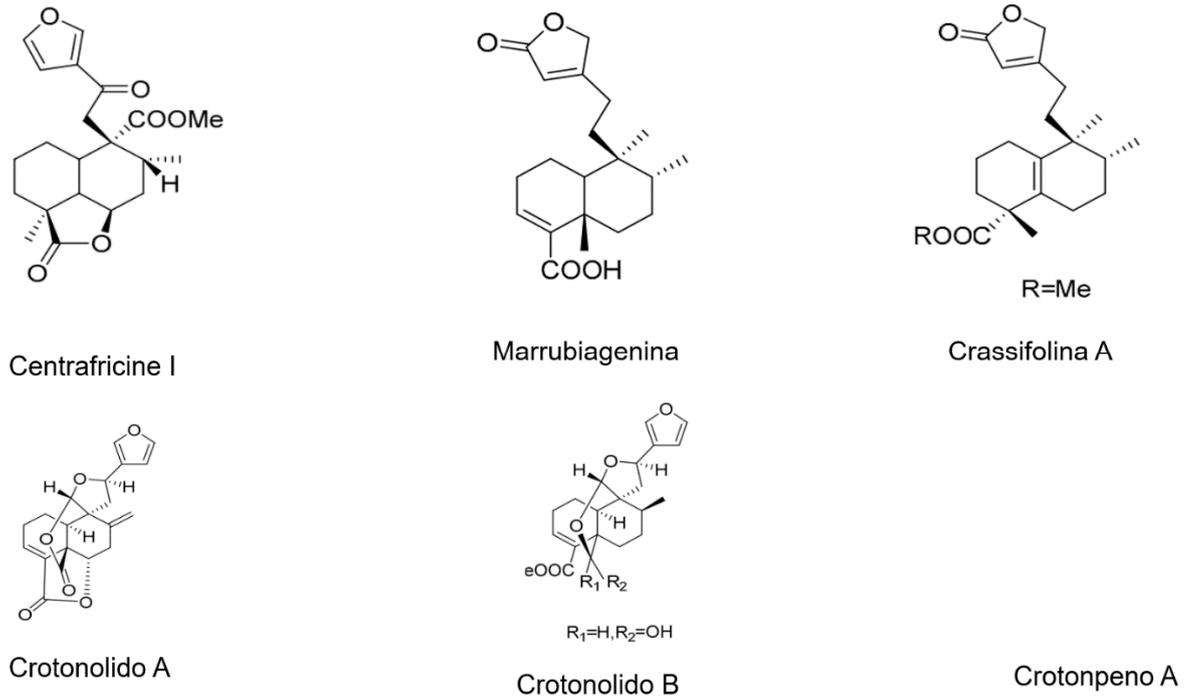


Figura 3. Diterpenos de tipo clerodano del género *Croton*

Fuente: Xu et al. (2018) ⁷⁵.

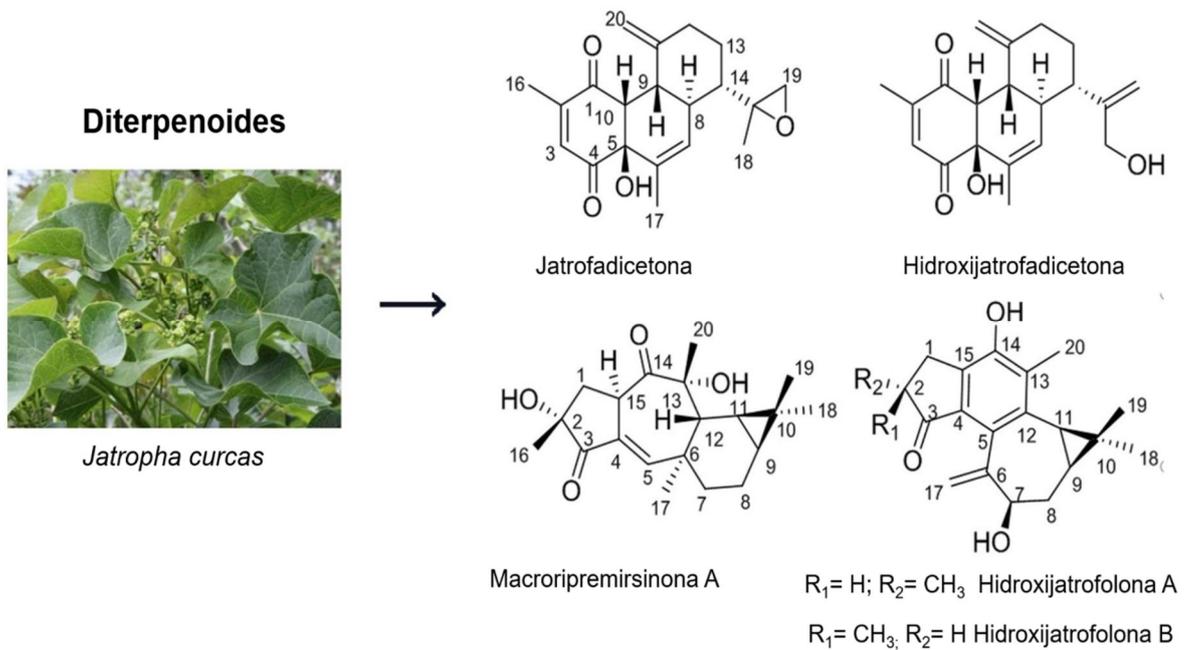
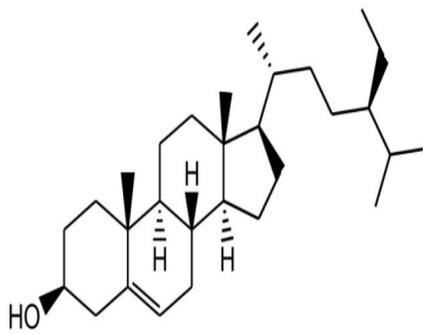
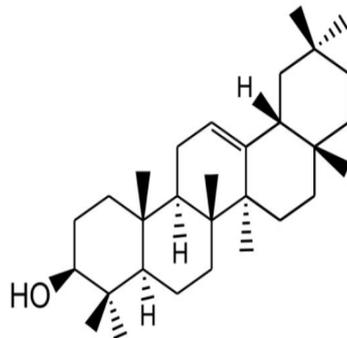


Figura 4. Diterpenos de la especie *Jatropha curcas*

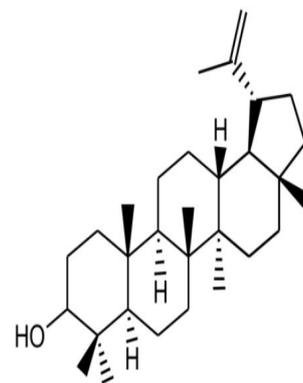
Fuente: Huang et al. (2018) ⁷⁶.



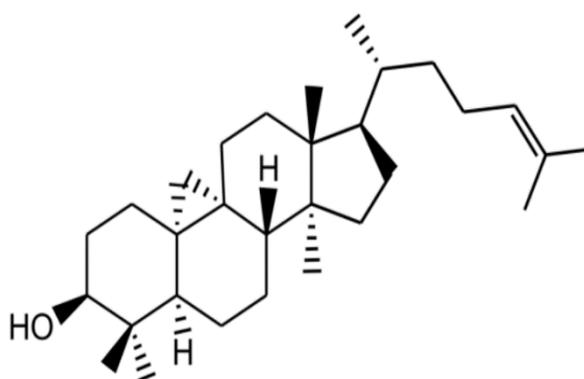
β -sitosterol



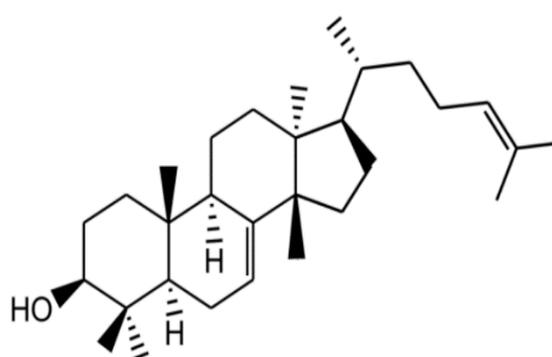
β -amirina



Lupeol



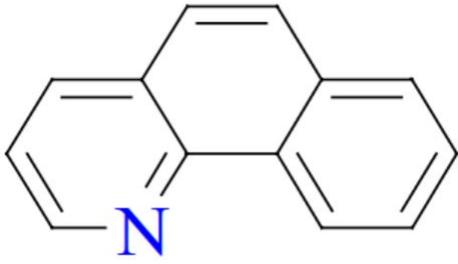
Cicloartenol



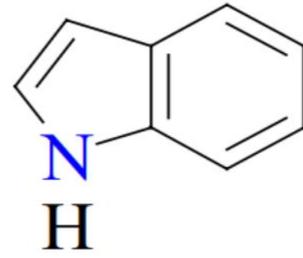
Butirospermol

Figura 5. Triterpenos de la familia *Euphorbiaceae*

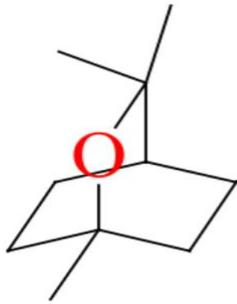
Fuente: Fais et al. (2021)²⁶.



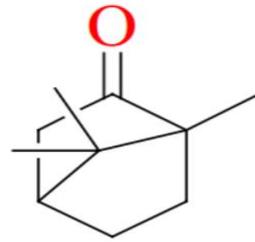
Benzoquinolina



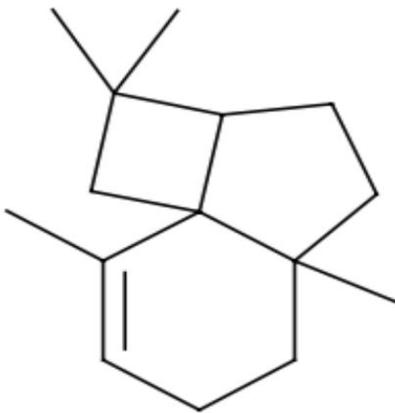
Indol



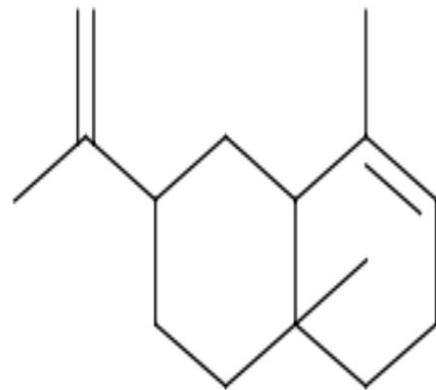
Eucaliptol



Alcanfor



Panasinseno



Selineno

Figura 6. Alcaloides, monoterpemos y sesquiterpenos identificados de la familia *Euphorbiaceae*

Fuente: Ndam et al. (2016) ³³.

En las Figuras 7, 8, 9, 10 y 11 se observa las principales especies de la familia *Euphorbiaceae* con su respectivas actividades farmacológicas.

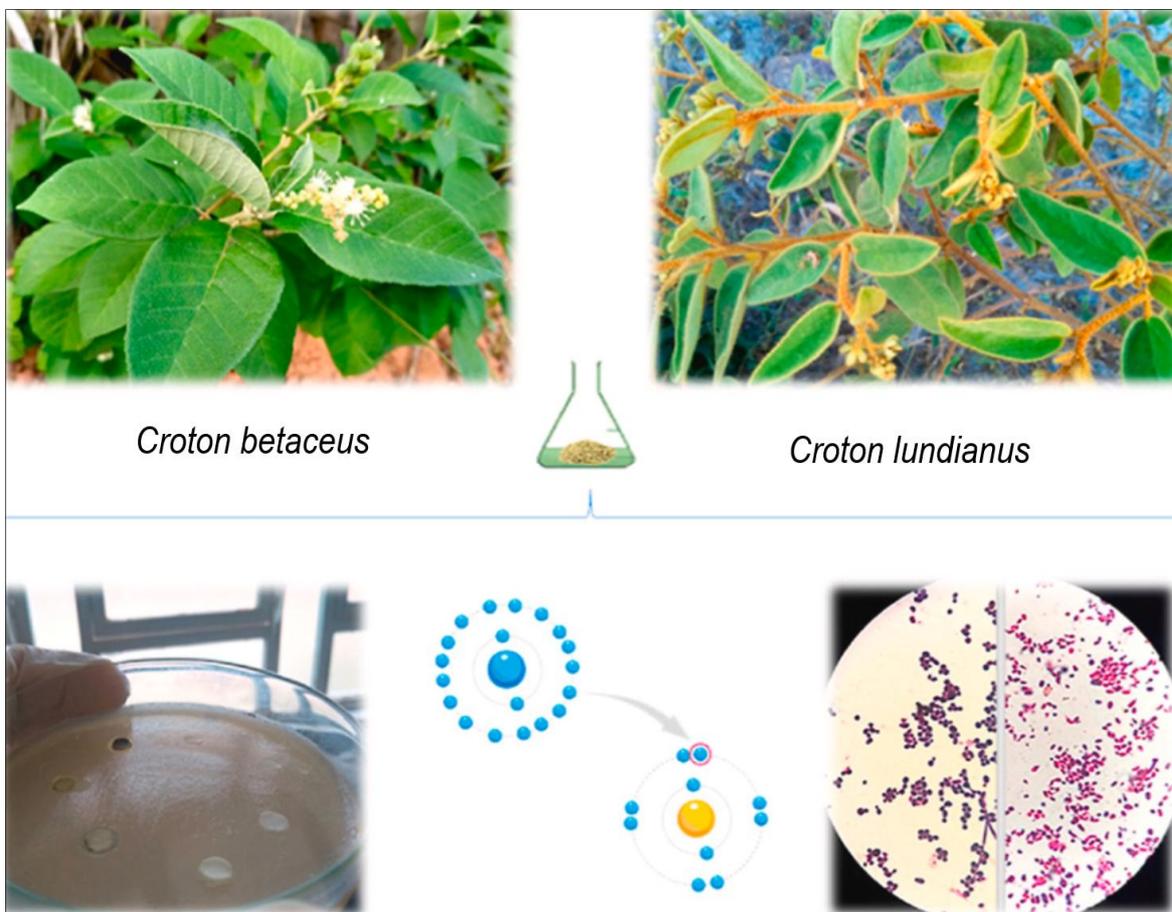


Figura 7. Especies del género *Croton*, estudio de la actividad antimicrobiana y antioxidante

Fuente: Rocha et al. (2020)⁷⁷.

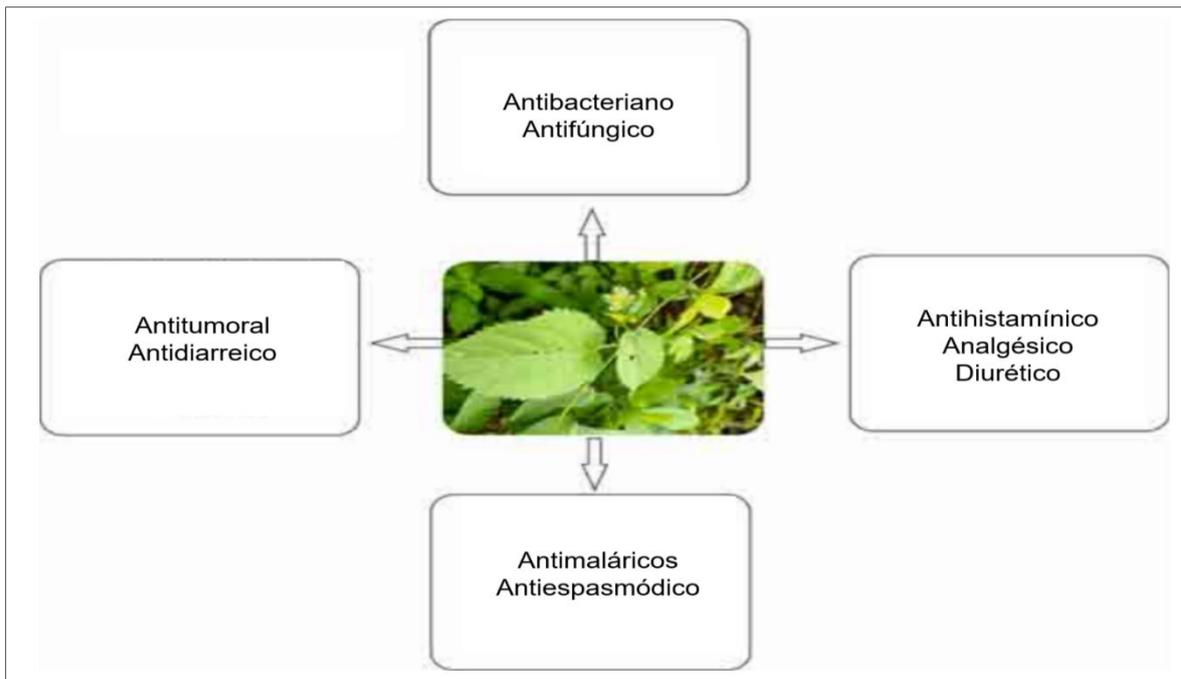


Figura 8. Actividad farmacológica del género *Tragia*

Fuente: Narasimhan (2021)⁷⁸.

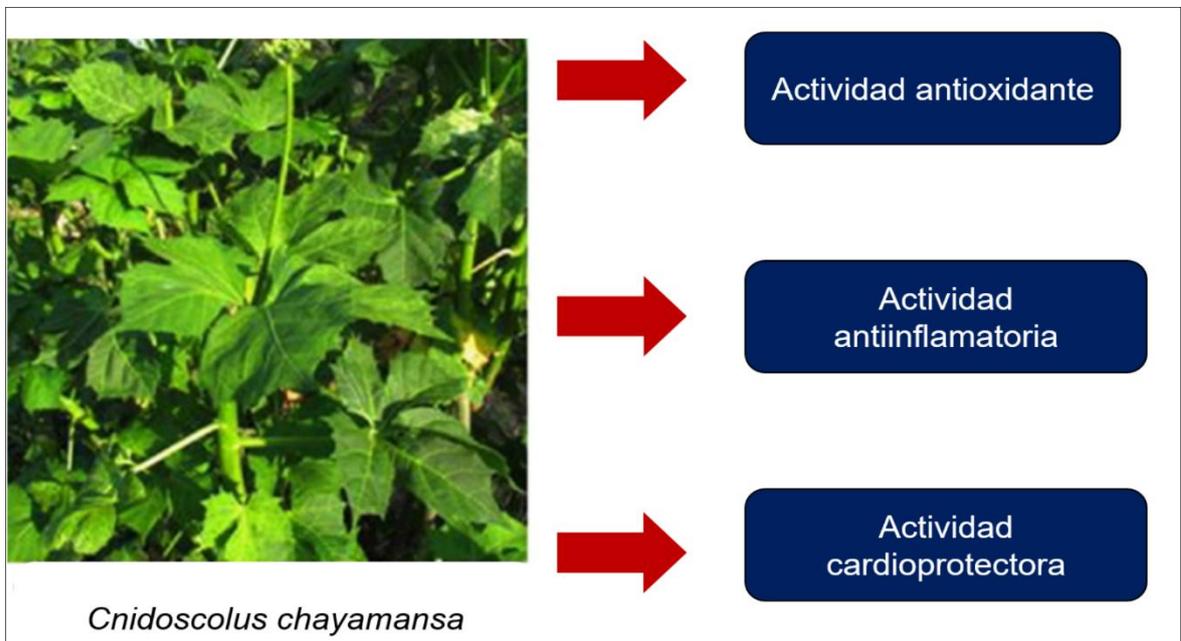


Figura 9. Actividad farmacológica de *Cnidoscolus chayamansa*

Fuente: Perez et al. (2017)⁴⁹; Pillai et al. (2017)⁵⁰.

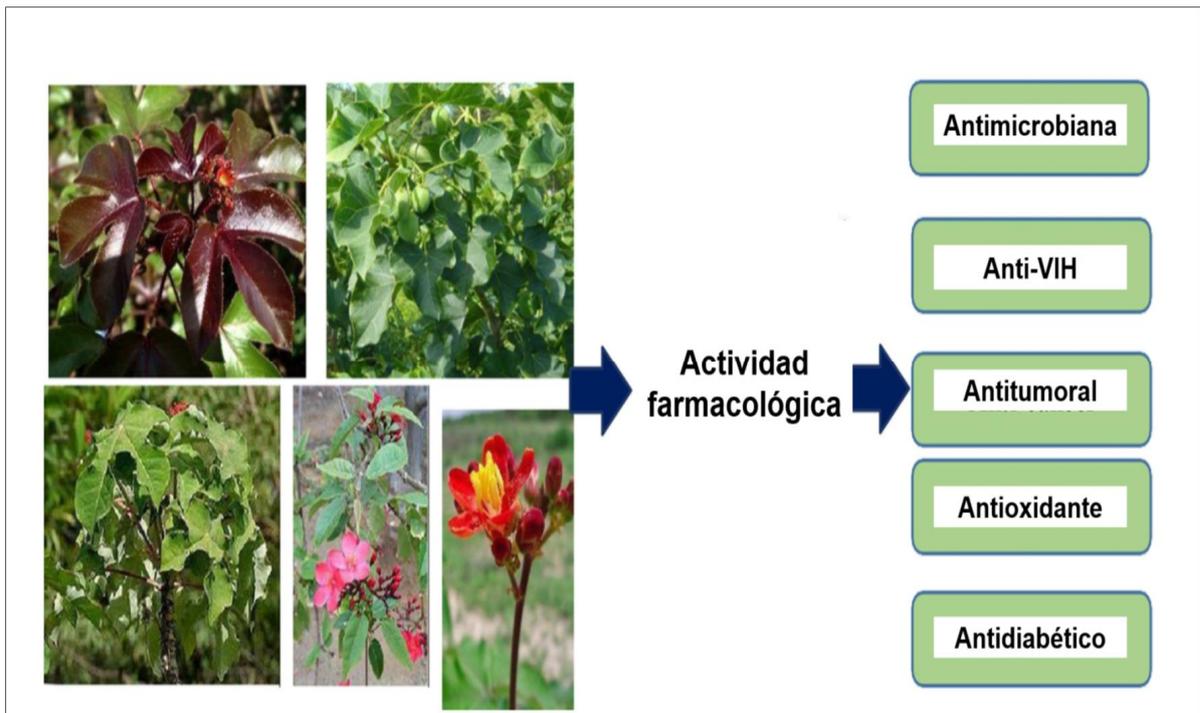


Figura 10. Actividad farmacológica del género *Jatropha*

Fuente: Cavalcante et al. (2020)⁷⁹.

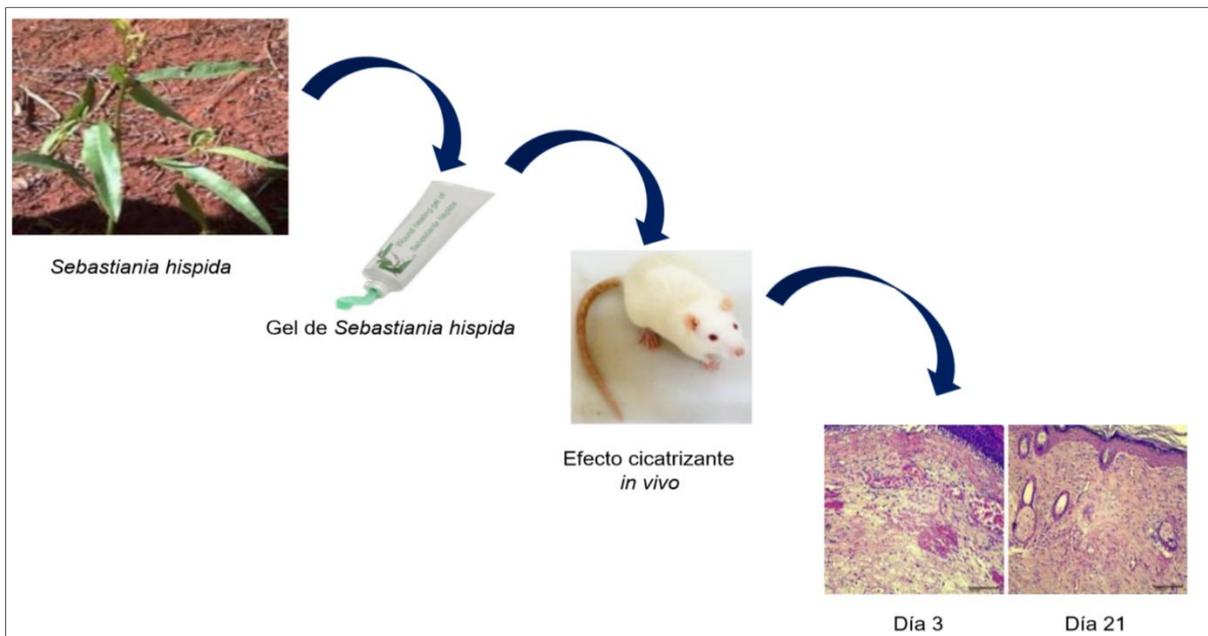


Figura 11. Actividad farmacológica de *Sebastiania hispida*

Fuente: Muller et al. (2018)⁸⁰.

En la Figura 12, se observa la especie *Manihot glaziovii*, cuya actividad larvicida (*Aedes aegypti* y *Culex quinquefasciatus*) es destacable en el área de la toxicología, en adición, la familia *Euphorbiaceae* juegan un papel vital en el control de los mosquitos en sus sitios de reproducción, estos también muestran un impacto negativo en áreas de organismos benéficos y no objetivo. En vista del creciente interés en el desarrollo de insecticidas de origen vegetal como alternativa a los insecticidas químicos, abren la posibilidad de nuevas investigaciones sobre la eficacia de las propiedades larvicidas de los extractos de productos naturales.

Esto ha hecho necesaria la investigación y el desarrollo de métodos autóctonos de control de vectores ambientalmente seguros, biodegradables y de bajo costo, que puedan ser utilizados con el mínimo cuidado por personas y comunidades en situaciones específicas.

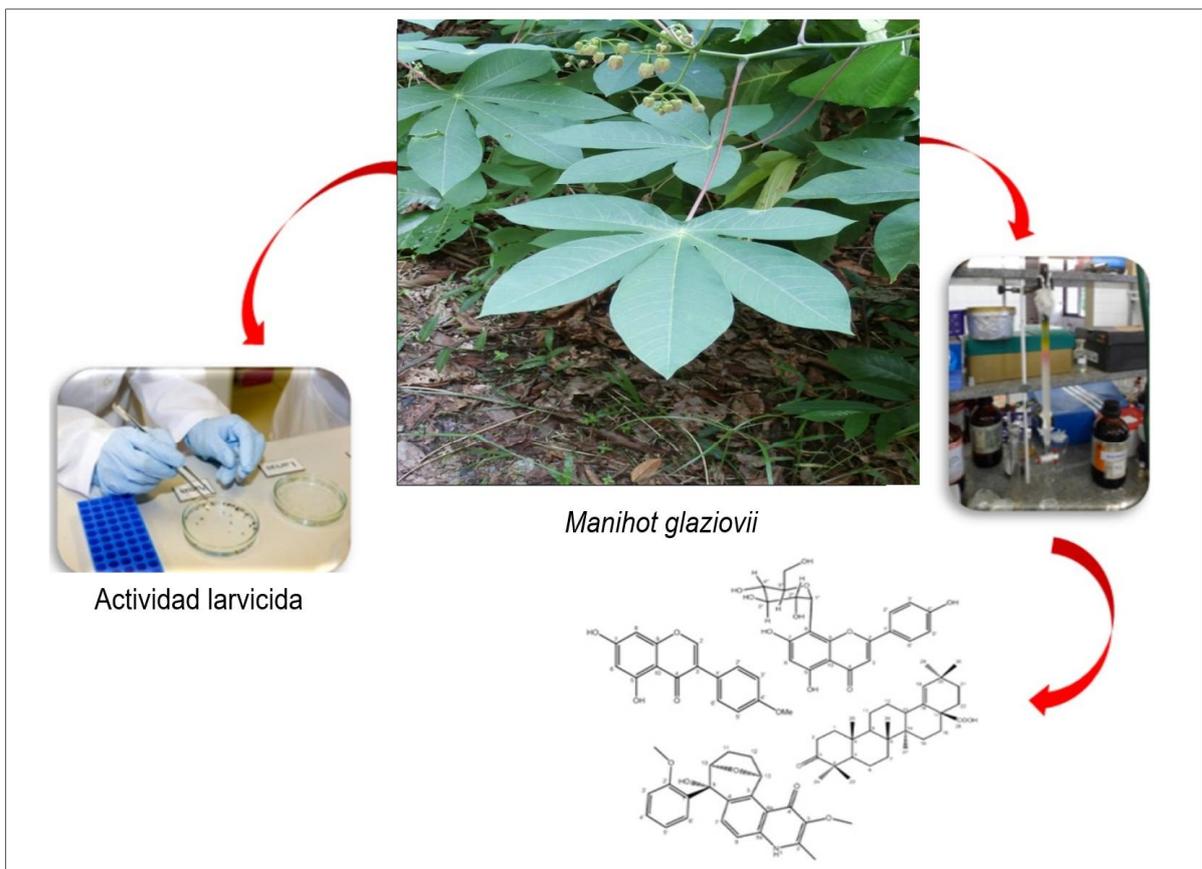


Figura 12. Actividad larvicida de *Manihot glaziovii*

Fuente: Sayono et al. (2019)⁶⁴.

IV. DISCUSIÓN

4.1. Discusión

Esta revisión analizó la familia *Euphorbiaceae*, su amplia variedad de fitoquímicos y sus propiedades farmacológicas. Los fitoquímicos activos, flavonoides, alcaloides, terpenoides, lignanos, polifenoles, taninos, cumarinas y saponinas, se han identificado en varias partes de esta familia vegetal. Se ha demostrado que los extractos de esta hierba tienen efectos terapéuticos en muchos estudios clínicos. Algunas de las propiedades terapéuticas más intrigantes incluyen hipoglucemiantes, diuréticas, antihipertensivas, anti-VIH, antiproliferativas y apoptótico.

La mayoría de los estudios de la familia *Euphorbiaceae* fueron realizados por grupos de investigación ubicados en Brasil, Nigeria y México. También se observaron estudios desarrollados con investigadores de diferentes países (De Oliveira et al., 2017)⁸¹. Esto está posiblemente relacionado con la distribución geográfica de, ya que un gran número de especies se han encontrado en Perú. Los grupos de investigación en productos naturales han rescatado las investigaciones científicas con especies de *Euphorbiaceae* con el objetivo de obtener moléculas bioactivas y actividades farmacológicas.

Los resultados son similares (Tabla 2 y Tabla 3) a los identificados por Mao et al. (2016), se han aislado compuestos de diferentes especies de *Phyllanthus*, incluidos terpenoides, fenilpropanoides, fenoles, flavonoides, taninos, esteroides, alcaloides y varias otras composiciones. Su amplia gama de actividades biológicas tales como antivirales, antioxidantes, antidiabéticos, anticancerígenos, antiinflamatorios, hipolipidémicos, inmunomoduladores y antidepresivos se prueban utilizando extractos de disolventes polares (agua, metanol y etanol)⁸². Estos extractos se consideran ricos en fenoles, flavonoides y taninos, que pueden exhibir actividad antioxidante en diferente grado debido a su hidroxilo. De modo semejante, Kemboi et al. (2020), resalta que los diterpenos son de interés para los químicos y bioquímicos con respecto al descubrimiento de fármacos a partir de productos naturales debido a sus diversas aplicaciones terapéuticas así como a su gran diversidad estructural. También que otros

componentes químicos, como los triterpenoides, poseen varias propiedades farmacológicas, lo que respalda los usos tradicionales de especies del género *Euphorbia*⁸³. Estos triterpenoides pueden proporcionar pistas potenciales que se pueden desarrollar en compuestos farmacéuticos para una amplia gama de aplicaciones medicinales. Sin embargo, existen informes científicos dispersos sobre las actividades contra el cáncer de estos componentes. La mayoría de los triterpenoides informados pertenecen a la subclase tirucallano, cicloartanos, lupano, oleano, ursano y taraxano. Sus actividades anticancerígenas variaron claramente y la mayoría de ellos exhibieron importantes actividades citotóxicas y anticancerígenas *in vitro* (Kemboi et al., 2020)⁸³. Las actividades farmacológicas de estos triterpenoides se han asociado con los grupos funcionales importantes del anillo. De hecho, las diversas actividades farmacológicas descritas para algunos triterpenoides pentacíclicos, como el anticanceroso, se han atribuido a la presencia del grupo hidroxilo. Esto fue evidente por el racemosol, un polihidroxitriterpenoide que mostró importantes actividades anticancerígenas contra las células cancerosas humanas (Huang et al., 2016)⁸⁴. Por lo tanto, se prevé que el informe sobre los triterpenoides de *Euphorbia* con interesantes actividades contra el cáncer formará una base de datos de posibles pistas que podrían avanzar en los ensayos clínicos con respecto al descubrimiento de fármacos. De otro lado, Alves da Paz et al. (2020), evaluó los efectos del látex de *Euphorbia tirucalli* en células de melanoma humano (SK-MEL-28) y canino (CBMY). Hubo una disminución significativa en la viabilidad a las 48 y 72 horas después del tratamiento para las células de melanoma humano y a las 24, 48 y 72 horas para las células caninas, principalmente en diluciones más altas de *E. tirucalli* diluido⁸⁵. De manera similar, Ghosh et al. (2020), en un estudio en el extracto acuoso *Euphorbia hirta* identifico importantes metabolitos secundarios, que mostraban importantes propiedades antioxidantes y medicinales *in vitro*, así como un nivel mínimo de citotoxicidad. Los extractos de *Euphorbia hirta* mostraron una citotoxicidad mínima (muerte celular ~ 2,5% y 4 % en agua y extracto etanólico al 70%, respectivamente)⁸⁶. Entretanto, Gangwar et al. (2014), al recolectar datos de *Mallotus philippinensis* (Euphorbiaceae), identifica diferentes compuestos naturales, principalmente fenoles, diterpenoides, esteroides, flavonoides, cardenólidos, triterpenoides,

cumarinas, isocumarinas y muchos más especialmente fenoles; es decir, bergenina, mallotofilippininas, rottlerina e isorottlerina han sido aislados, identificados y reportados interesantes actividades farmacológica tales como inhibición de proteínas antimicrobianas, antioxidantes, antivirales, de citotoxicidad, inmunorreguladoras contra células cancerosas⁸⁷. Por lo tanto, se requiere explorar más su potencial dentro del campo de las ciencias medicinales y farmacéuticas para una aplicación novedosa y fructífera de esta planta en forma de formulación natural.

En relación a los estudios toxicológicos los resultados (Tabla 4) son semejantes Abdelgadir y Van Staden (2013), en una compilación de datos reportó en *Jatropha curcas* toxicidad para una amplia variedad de especies, microorganismos, animales, incluidos los seres humanos. Todas las partes de *J. curcas* son tóxicas y el grado de toxicidad varía con los tipos de extractos, la naturaleza de las sustancias de prueba, la dosis, el modo de administración y la sensibilidad de los animales. En ratones, informaron de la inducción de tumores mediante la aplicación tópica de una fracción de metanol de aceite de *J. curcas*, teniendo un 36% de los animales tumores de piel en 30 semanas. En ratas, reportaron actividad irritante del aceite de semilla de *J. curcas* (LD₅₀ 25 µg /mazorca) y fracción hidrofílica (LD₅₀ 1.8 µg /espiga)⁸⁸. Asimismo, Freitas et al. (2020) investigó la toxicidad del extracto etanólico de hojas de *Croton blanchetianus*, no se observó muerte después de la administración de una dosis única de 2000 o 5000 mg/kg (por vía oral o intraperitoneal) y la administración oral no produjo genotoxicidad⁴². El extracto etanólico de las hojas de *C. blanchetianus* demostró ser seguro en ratones cuando se administró por vía oral, pero indujo alteraciones hematológicas, bioquímicas e histológicas cuando se administró por vía intraperitoneal. Desde el punto de vista genotóxico, el extracto no fue dañino por ninguna de las dos vías de administración. Aún más, Kathare et al. (2021), según los resultados del estudio, los extractos acuosos y metanólicos de la corteza del tallo de *Croton blanchetianus* no causan efectos de toxicidad aguda por vía oral en las ratas ni citotoxicidad en larvas nauplio del camarón de salmuera⁸⁹. De este modo, nuestros resultados pueden influir en el rendimiento de nuevas pruebas toxicológicas y también el uso indiscriminado de la especie por parte de la población.

4.2. Conclusiones

- Se ha revisado la familia *Euphorbiaceae*, presenta un potencial para la generación de productos farmacológicos y estudios biológicos que demuestran científicamente sus propiedades. Además, los estudios fitoquímicos son valiosos para obtener el mejor conocimiento de la composición química de los diferentes extractos vegetales. Asimismo, reconocer los compuestos realmente importantes en las acciones farmacológicas, aspirando al refinamiento químico de los productos para eliminar los eventuales efectos tóxicos.
- Se realizó una la revisión de los estudios fitoquímicos, se identificó 13 artículos científicos seleccionados de la familia *Euphorbiaceae*, provenientes de Perú y otros países. El género de mayor presencia es *Euphorbia* y *Croton*, entre menor citación al género *Cnidioscolus*, *Acalypha*, *Jatropha* y *Tragia*. Revelaron una amplia gama de metabolitos secundarios aislados, como aminoácidos, diterpenoides, triterpenoides, aceites esenciales, alcaloides, cumarinas, flavonoides y péptidos cíclicos
- Se analizó 22 artículos científicos relacionado a la actividad farmacológica, de los cuales el de mayor cuantía son del exterior y varias de ellas son introducidas en el Perú. Posee numerosas actividades farmacológicas tales como antioxidante, antiinflamatoria y anticancerígena, potencial de cicatrización de heridas, antihelmíntico, antibacteriano, antidiabético, antipirético, antinociceptiva, antitumoral, nefroprotector, diurético, trastornos reproductivos y metabólicos.
- Se logró ubicar 13 revisiones entre los estudios toxicológicos, los géneros *Euphorbia*, *Croton*, *Manihot*, *Phyllanthus*, *Tragia*, *Acalypha* fueron los que realizaron. El presente estudio reveló el potencial de diversas especies vegetales para toxicidad (insecticida, larvicida, citotoxicidad y efectos toxicológicos en los órganos). La eficacia como de la seguridad de las plantas medicinales está relacionada con su garantía de calidad.

4.3. Recomendaciones

- Es necesario que los estudiantes de las Ciencias de la Salud, realicen más revisiones relacionados con las actividades etnobotánicas de la familia *Euphorbiaceae*, podrían proporcionar ideas para futuras investigaciones destinadas a la validación etnofarmacológica del uso popular y su exploración como una nueva fuente de moléculas bioactivas para medicamentos a base de hierbas y/o productos naturales bioactivos para su posible aplicación en medicina complementaria y alternativa.
- Es necesario que los investigadores deban desarrollar estudios toxicológicos y de seguridad amplios y específicos de los extractos vegetales de la familia *Euphorbiaceae* estudiados en otros modelos experimentales avanzados y en configuraciones clínicas para establecer su seguridad.
- Es recomendable que los investigadores estimulen estudios preclínicos y clínicos para aclarar su potencia y seguridad, ya que el desconocimiento con respecto a sus efectos adversos y la precisión metodológica en la literatura limita hacia su formulación estandarizada. Además, el mecanismo de acción de los fitoquímicos de la familia *Euphorbiaceae* no está claro.
- Es recomendable que las instituciones de investigación, promuevan investigaciones futuras más específicas de la familia *Euphorbiaceae*, abordando pruebas científicas de sus usos etnomedicinales, los componentes químicos y la identificación de posibles vacíos de conocimiento. Por lo tanto, la evaluación clínica de especies de esta familia vegetal es necesario estudios futuros para confirmar las afirmaciones populares y para la aprobación de seguridad de aplicaciones terapéuticas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aye M, Aung H, Sein M, Armijos C. A Review on the Phytochemistry, Medicinal Properties and Pharmacological Activities of 15 Selected Myanmar Medicinal Plants. *Molecules*. 2019;24(2):293.1-34.
<https://doi.org/10.3390/molecules24020293>.
2. Mostofa R, Ahmed S, Begum M, Rahman S, Begum T, Ahmed S, et al. Evaluation of anti-inflammatory and gastric anti-ulcer activity of *Phyllanthus niruri* L. (Euphorbiaceae) leaves in experimental rats. *BMC Complement Altern Med*. 2017;17:267. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1771-7>.
3. Sen T, Samanta S. Medicinal plants, human health and biodiversity: a broad review. *Adv Biochem Eng Biotechnol*. 2015;147:59-110.
https://doi.org/10.1007/10_2014_273.
4. Borja A. Medical Pluralism in Peru—Traditional Medicine in Peruvian Society. [Master's Thesis]. Massachusetts: Brandeis University; 2010.
5. Pereyra-Elías R, Fuentes-Delgado, D. Medicina Tradicional versus Medicina Científica ¿En verdad somos tan diferentes en lo esencial?. *Acta Med Per*. 2012;29(2):62-63. <https://bit.ly/3aN7qBG>
6. Sheng-Ji P. Ethnobotanical approaches of traditional medicine studies: some experiences from Asia. *Pharm Biol*. 2001;39 Suppl 1:74-9.
<https://doi.org/10.1076/phbi.39.s1.74.0005>.
7. Vuorelaa P, Leinonen M, Saikkuc P, Tammela P, Rauhad JP, Wennberge T, Vuorela H. Natural products in the process of finding new drug candidates. *Curr Med Chem*. 2004;11(11):1375-89.
<https://doi.org/10.2174/0929867043365116>.
8. Pan S, Zhou S, Gao S, Yu Z, Zhang S, Tang M, et al. New Perspectives on How to Discover Drugs from Herbal Medicines: CAM's Outstanding Contribution to Modern Therapeutics. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:627375.1-25. <https://doi.org/10.1155/2013/627375>
9. Saravanan M, Senthilkumar P, Kalimuthu K, Chinnadurai V, Vasantharaj S, Pugazhendhi A. Phytochemical and pharmacological profiling of *Turnera subulata* Sm., a vital medicinal herb. *Industrial Crops and Products*. 2018; 124,822-833. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.08.065>

10. Li J, Gao X, Sang S, Liu C. Genome-wide identification, phylogeny, and expression analysis of the SBP-box gene family in Euphorbiaceae. *BMC Genomics*. 2019;20(Suppl 9):912.1-15.
<https://doi.org/10.1186/s12864-019-6319-4>
11. León B, Riina R, Berry P. Euphorbiaceae endémicas del Perú. *Rev. Peru. Biol.* 2006;13(2):295s-301s. <https://bit.ly/3mWPMB0>
12. Secco RDS, Cordeiro I, de Senna-Vale L, et al. An overview of recent taxonomic studies on Euphorbiaceae in Brazil. *Rodriguésia*. 2012;63(1):227-242. <https://bit.ly/3IPqFko>
13. Tripathi SC, Srivastava M. Ethnomedicinal flora of Euphorbiaceae used in dermatological problems. *Indian Journal of Traditional Knowledge*. 2010;9(2):318-320. <https://bit.ly/3IOG2t4>
14. Cateni F, Falsone G, Zilic J. Terpenoids and glycolipids from Euphorbiaceae. *Mini Rev Med Chem*. 2003;3(5):425-37.
<https://doi.org/10.2174/1389557033487971>.
15. Hachem K, Benabdesslem Y, Adli D, Chikhi A, Kahloula K. A Review on the Phytochemical Composition and the Traditional Medicinal Uses of *Salvia argentea* (Lamiaceae). *Sys Rev Pharm*. 2020;11(7):113-118.
<https://bit.ly/3vjTx7n>
16. Nabatanzi A, Nkadimeng S, Lall N, Kabasa J, McGaw L. Ethnobotany, Phytochemistry and Pharmacological Activity of *Kigelia africana* (Lam.) Benth. (Bignoniaceae). *Plants*. 2020;9(6):753.1-35.
<https://doi.org/10.3390/plants9060753>
17. Aguilar Güimac E, Montalvo Rodriguez, G. Estudio etnofarmacológico de las plantas medicinales con mayor uso significativo en la comunidad del centro poblado Tambolic, distrito de Jamalca, Utcubamba - Amazonas. Mayo - Junio 2018 [Tesis]. Lima: Universidad Norbert Wiener; 2019.
18. Chen GT, Lu Y, Yang M, Li JL, Fan BY. Medicinal uses, pharmacology, and phytochemistry of Convolvulaceae plants with central nervous system efficacies: A systematic review. *Phytotherapy Research*. 2018;32(5):823–864. <https://doi.org/10.1002/ptr.6031>.

19. Alebie G, Urga B, Worku A. Systematic review on traditional medicinal plants used for the treatment of malaria in Ethiopia: trends and perspectives. *Malar J.* 2017;16:307.1-13. <https://doi.org/10.1186/s12936-017-1953-2>
20. Zhang M, Wang J, Zhu L, Li T, Jiang W, Zhou J, et al. *Zanthoxylum bungeanum* Maxim. (Rutaceae): A Systematic Review of Its Traditional Uses, Botany, Phytochemistry, Pharmacology, Pharmacokinetics, and Toxicology. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(10): 2172.1-31. <https://doi.org/10.3390/ijms18102172>
21. Queirós A, Faria D, Almeida F. Strengths and limitations of qualitative and quantitative research methods. *European Journal of Education Studies.* 2017;3(9):369-387. <https://doi.org/10.5281/zenodo.88708>.
22. Guerin B. The Use of Participatory and Non-Experimental Research Methods in Behavior Analysis. *Revista Perspectivas.* 2018;9(2):248-264. <https://doi.org/10.18761/PAC.2018.n2.09>.
23. Indu PV, Vidhukumar K. Research designs—an overview. *Kerala Journal of Psychiatry.* 2019;32(1):64-67. <https://doi.org/10.30834/KJP.32.1.2019.179>.
24. Jiang S, Cui H, Wu P, Liu Z, Zhao Z. Botany, traditional uses, phytochemistry, pharmacology and toxicology of *Ilex pubescens* Hook et Arn. *J. Ethnopharmacol.* 2019;245:112147. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112147>.
25. Brothers K, Rivera S, Cadigan J, Sharp R, Goldenberg A. A Belmont Reboot: Building a Normative Foundation for Human Research in the 21st Century. *J Law Med Ethics.* 2019;47(1):165–172. <https://doi.org/10.1177/1073110519840497>.
26. Fais A, Delogu GL, Floris S, Era B, Medda R, Pintus F. *Euphorbia characias*: Phytochemistry and Biological Activities. *Plants.* 2021;10(7):1468. <https://doi.org/10.3390/plants10071468>
27. López-Huerta FA, Nieto-Camacho A, Morales-Flores F, Hernández-Ortega S, Chávez MI, Méndez Cuesta CA. Hopane-type triterpenes from *Cnidioscolus spinosus* and their bioactivities. *Bioorganic Chemistry.* 2020;1-8. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103919>

28. Sharp LG, Satyal P, Setzer WN. The volatile components of the aerial parts of *Acalypha rhomboidea* Raf. (Euphorbiaceae). American Journal of Essential Oils and Natural Products 2019;7(3):27-30. <https://bit.ly/3jeaxaP>.
29. Suryavanshi AW, Suryawanshi VV. Extraction and isolation of clerodane as a bioactive molecule from *Tragia ramosa*. Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry 2019;8(3):1135-1138. <https://bit.ly/3DfQ1hW>.
30. Babahmad RA, Abdellah A, Boutafda A, Papazoglou EG, Tarantilis PA, Kanakis C, et al. Chemical composition of essential oil of *Jatropha curcas* L. leaves and its antioxidant and antimicrobial activities. Industrial Crops and Products. 2018;(121):405-410. <https://doi.org/10.1016/J.INDCROP.2018.05.030>
31. Aldhafer A, Langat M, Ndunda B, Chirchir D, Midiwo JO, Njue A, Mulholland D. Diterpenoids from the roots of *Croton dichogamus* Pax. Phytochemistry. 2017;144:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2017.08.014>
32. Awaad SA, Allothman MR, Zain YM, Alqasoumi SI, Allothman EA. Quantitative and qualitative analysis for standardization of *Euphorbia cuneata* Vahl. Saudi Pharmaceutical Journal. 2017;25(8):1175-1178. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2017.08.001>.
33. Ndam LM, Mih AM, Tening AS. Phytochemical analysis, antimicrobial and antioxidant activities of *Euphorbia golondrina* L.C. Wheeler (Euphorbiaceae Juss.): an unexplored medicinal herb reported from Cameroon. Springer Plus. 2016;5:264.1-15. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-1928-8>.
34. Zare S, Ghaedi M, Miri R, Heiling S, Asadollahi M, Baldwin I, Jassbia AM. Phytochemical Investigation on *Euphorbia macrostegia* (Persian wood spurge). Iranian Journal of Pharmaceutical Research. 2015;14(1):243-249. <https://bit.ly/3sNBYvd>.
35. Abega DF, Kapche DW, Ango PY, Mapitse R, Yeboa SO, Ngadjui BT. Chemical Constituents of *Croton oligandrum* (Euphorbiaceae). Zeitschrift Für Naturforschung. 2014;69(5-6):181-185. <https://doi.org/10.5560/znc.2013-0207>.
36. Aichour S, Haba H, Benkhaled M, Harakat D, Lavaud C. Terpenoids and other constituents from *Euphorbia bupleuroides*. Phytochemistry Letters. 2014;10:198-203. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2014.09.011>.

37. Ferreira A, Carvalho M, Sequeira MM, Silva A, Carvalho LH. Chemical constituents of *Euphorbia hiberna* L. (Euphorbiaceae). *Natural Product Research*. 2013;27(3):282-285.
<https://doi.org/10.1080/14786419.2012.668688>.
38. Peng Q, Li G, Ma Y, Huang J, Wei X, Wang J. Chemical constituents of *Euphorbia kansui*. *Biochemical Systematics and Ecology*. 2012;43:64-66.
<https://doi.org/10.1016/j.bse.2012.02.021>.
39. Al-Yousef H, Alqahtani A, Ghani A, El-Toumy S, El-DougDoug W, Hassan W, Hassan H. Nephroprotective, cytotoxic and antioxidant activities of *Euphorbia paralias*. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2021;28(1):785-792
<https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.11.011>.
40. Hernandez A, Alarcon F, Garcia M, Rodriguez M, Canales M. *Jatropha neopauciflora* Pax Latex Exhibits Wound-Healing Effect in Normal and Diabetic Mice. *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*. 2020;26:1-10. <https://doi.org/10.1177/2515690X20986762>.
41. Fernandes A, Silvestre G, Júnior A, Lima T, Ruiz A, Alves H. Antiproliferative, antileishmanial and antimicrobial studies on *Cnidocolus quercifolius* Pohl (Euphorbiaceae). *Natural Product Research*. 2020;1-5.
<https://doi.org/10.1080/14786419.2020.1758089>.
42. Freitas A, Costa WK, Machado J, Ferreira M, Paiva P, Medeiros PL. et al. Toxicity assessment and antinociceptive activity of an ethanolic extract from *Croton blanchetianus* (Euphorbiaceae) leaves. *South African Journal of Botany*. 2020;133:30-39. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2020.06.015>.
43. Mustarichie R, Sulistyaningsih S, Runadi D. Antibacterial Activity Test of Extracts and Fractions of Cassava Leaves (*Manihot esculenta* Crantz) against Clinical Isolates of *Staphylococcus epidermidis* and *Propionibacterium acnes* Causing Acne. *International Journal of Microbiology*. 2020;1-9. <https://doi.org/10.1155/2020/1975904>
44. Pallie M, Perera PK, Goonasekara CL, Kumarasinghe N, Arawwawala M. Efficacy and safety of freeze-dried form of *Tragia involucrata* L. decoction in treating diabetes: a randomized controlled clinical trial. *Clin Trials Degener Dis*. 2020;5:31-6. <https://doi.org/10.4103/2542-3975.300614>

45. Thomas H, Ansary PY, Mol S. Experimental evaluation of antipyretic activity of *Sebastiania chamaelea* (L.) Mull.Arg. (Malayalam Name – Kodiyaavanakku). International Journal of Ayush. 2020;9(4):56-68.
<https://bit.ly/3alHIDP>
46. Dada AO, Adekola FA, Dada FE, Adelani-Akande AT, Bello MO, Okonkwo, CR, et al. Silver nanoparticle synthesis by *Acalypha wilkesiana* extract: phytochemical screening, characterization, influence of operational parameters, and preliminary antibacterial testing. Heliyon. 2019;5(10):1-8.
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02517>.
47. Ndeingang EC, Deeh PB, Watcho P, Kamanyi A. *Phyllanthus muellerianus* (Euphorbiaceae) Restores Ovarian Functions in Letrozole-Induced Polycystic Ovarian Syndrome in Rats. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2019;1-16. <https://doi.org/10.1155/2019/2965821>
48. Lima EJSP, Alves RG, D´Elia GMA, Anunciação TAd, Silva VR, Santos LdS, Soares MBP, Cardozo NMD, Costa EV, Silva FMA, Koolen HFF, Bezerra DP. Antitumor Effect of the Essential Oil from the Leaves of *Croton matourensis* Aubl. (Euphorbiaceae). Molecules. 2018;23(11):2974.
<https://doi.org/10.3390/molecules23112974>
49. Pérez-González MZ, Gutiérrez-Rebolledo GA, Yépez-Mulia L, Rojas-Tomé I. S, Luna-Herrera J, Jiménez-Arellanes MA. Antiprotozoal, antimycobacterial, and anti-inflammatory evaluation of *Cnidocolus chayamansa* (Mc Vaugh) extract and the isolated compounds. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2017; 89:89-97. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.02.021>
50. Pillai KK, Narayanan N, Smith AA, Kumar SS. In vitro antioxidant activity of ethanolic extract of leaves of *Cnidocolus chayamansa* Mc Vaugh (Euphorbiaceae). International Journal of Green Pharmacy. 2017;11(1):1-4.
<https://bit.ly/3vyNKLv>
51. Rizzi ES, Dourado DM, Matias R, Muller JA, Guilhermino JF, Guerrero AT, et al. Wound-Healing potential of *Sebastiania hispida* (Mart.) Pax (Euphorbiaceae) ointment compared to low power laser in rats. Brazilian Journal of Biology. 2017;77(3):480-489.
<https://doi.org/10.1590/1519-6984.16115>

52. Tuhin RH, Begum M, Rahman M. Wound healing effect of *Euphorbia hirta* Linn. (Euphorbiaceae) in alloxan induced diabetic rats. BMC Complement Altern Med. 2017;423(17):1-14.
<https://doi.org/10.1186/s12906-017-1930-x>
53. Pallie MS, Perera PK, Goonasekara CL, Kumarasinghe KM, Arawwawala LD. Evaluation of Diuretic Effect of the Hot Water Extract of Standardized *Tragia involucrata* Linn., in Rats. International Journal of Pharmacology. 2016;1. <https://doi.org/10.3923/ijp.2017.83.90>
54. Patil BS, Raut ID, Bhutkar MA, Mohite SK. Evaluation of anthelmintic activity of leaves of *Tragia involucrata* Linn. Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry. 2015;4(1):155-159. <https://bit.ly/2Z1BfMt>
55. Reddy GS, Raparla LP, Reddy R, Charan DV. Evaluation of Nephroprotective Activity of the Methanolic Extract of *Phyllanthus Niruri* (Family- Euphorbiaceae). International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research. 2015;1-14. <https://bit.ly/3FUqrQW>
56. Reena G, Kamalanathan D, Natarajan D. Chemical Constituents and Antimicrobial Activity of *Sebastiania chamaelea*. Chem Nat Compd. 2015; 51:1178-1180. <https://doi.org/10.1007/s10600-015-1524-0>
57. Ishak FD, Siti Zaiton M, Jauhari AH, Mashud N, Hassan NM. *In Vitro* Study of Antimicrobial Activity of *Acalypha Indica* Linn. Extract. The Open Conference Proceedings Journal. 2013;4 (Suppl-2, M14):57-60.
<https://bit.ly/3aJn94A>.
58. Mongalo NI, Opoku AR, Zobolo AM. Antibacterial activity of root and leaf extracts of *Jatropha zeyheri* Sond (Euphorbiaceae). 2013;12 (5):1-5.
<https://doi.org/10.5897/AJB12.1830>
59. Venkatesh S, Fatima S. Evaluation of antinociceptive effects of *Tragia plukenetii*: A possible mechanism. Ayu. 2013;34(3):316–321.
<https://doi.org/0.4103/0974-8520.123135>
60. Alonso-Castro AJ, Ortiz-Sánchez E, Domínguez F, López-Toledo G, Chávez M, Ortiz-Tello A, García-Carrancá A. Antitumor effect of *Croton lechleri* Mull. Arg. (Euphorbiaceae). Journal of Ethnopharmacology. 2012;140(2):438-442.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.01.009>

61. Younus M, Hasan MM, Ali S, Saddq B, Sarwar G, Ullah MI, et al. Extracts of *Euphorbia nivulia* Buch.-Ham. showed both phytotoxic and insecticidal capacities against *Lemna minor* L. and *Oxycarenum hyalinipennis* Costa. PLoS ONE. 2021;16(4):e0250118.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250118>
62. De Andrade Brito F, Bacci L, da Silva Santana A, Elias da Silva J, Aparecida de Castro Nizio D, Cesar de Lima Nogueira P, et al. Toxicity and behavioral alterations caused by essential oils of *Croton tetradenius* and their major compounds on *Acromyrmex balzani*. Crop Protection. 2020;105259.1-7.
<https://doi.org/10.1016/j.cropro.2020.105259>
63. Kone JK, Bello OO, Onifade AK. Antimicrobial potency of *Euphorbia heterophylla* against selected clinical isolates. The Proceedings of the Nigerian Academy of Science. 2020;13(2):20-32. <https://bit.ly/3FWtpEj>
64. Sayono S, Safira FA, Anwar R. In-vitro study on the larvicidal activity of *Manihot glaziovii* peel extract against *Aedes aegypti* larvae. Annals of Parasitology. 2019;65(4):403-410. <https://doi.org/10.17420/ap6504.227>
65. Gotep J, Oladipo O, Doku E, Asala T, Eki M, Yusuf H, et al. Toxicological Evaluation of *Euphorbia hirta* on Baby Hamster Kidney (BHK-21) Cells and in Albino Rats. European Journal of Medicinal Plants. 2018;25(2):1-12.
<https://doi.org/10.9734/EJMP/2018/22203>
66. Oduola T, Muhammad AA, Aiyelabegan F, Tajudeen M, Okalawon SO. Hepatotoxic Assessment of *Phyllanthus amarus* leaf Extract in Wistar Rats. European Journal of Medicinal Plants. 2018;23(4):1-11.
<https://doi.org/10.9734/EJMP/2018/41238>
67. Ganasekar R, Alagarmalai J. Phytochemical constituents and larvicidal activity of *Tragia involucrata* Linn. (Euphorbiaceae) leaf extracts against chikungunya vector, *Aedes aegypti* (Linn.) (Diptera: Culicidae). Journal of Coastal Life Medicine. 2016;4(1):53-55.
<https://doi.org/10.12980/JCLM.2.2014JCLM-2014-0033>
68. Olukunle JO, Jacobs EB, Ajayi OL, Biobaku KT, Abata MO. Toxicological evaluation of the aqueous extract of *Acalypha wilkesiana* in Wistar albino rats. J Complement Integr Med. 2015;12(1):53–56.
<https://doi.org/10.1515/jcim-2013-0066>

69. Bhattacharya K, Chandra G. Phagodeterrence, larvicidal and oviposition deterrence activity of *Tragia involucrata* L. (Euphorbiaceae) root extractives against vector of lymphatic filariasis *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae). Asian Pacific Journal of Tropical Disease. 2014;4:226-232. [https://doi.org/10.1016/s2222-1808\(14\)60444-8](https://doi.org/10.1016/s2222-1808(14)60444-8).
70. Jeyasankar A, Premalatha, Elumalai K. Larvicidal activity of *Phyllanthus emblica* Linn. (Euphorbiaceae) leaf extracts against important human vector mosquitoes (Diptera: Culicidae). Asian Pacific Journal of Tropical Disease. 2012;2:S399–S403. [https://doi.org/10.1016/s2222-1808\(12\)60190-x](https://doi.org/10.1016/s2222-1808(12)60190-x)
71. Patel RK, Patel SB, Shah JG. Evaluation of acute and subacute toxicity of alcoholic extract of the roots of *Tragia cannabina* in rats. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. 2012;3(2):479-482. <https://bit.ly/3C3fnOQ>
72. Kamalakannan S, Murugan K, Barnard D. Toxicity of *Acalypha indica* (Euphorbiaceae) and *Achyranthes aspera* (Amaranthaceae) leaf extracts to *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). Journal of Asia-Pacific Entomology. 2011;14(1):41-45. <https://doi.org/10.1016/j.aspen.2010.11.011>
73. Lingathurai S, Vendan ES, Paulraj MG, Ignacimuthu S. Antifeedant and larvicidal activities of *Acalypha fruticosa* Forssk. (Euphorbiaceae) against *Plutella xylostella* L. (Lepidoptera: Yponomeutidae) larvae. 2011;23 (1):11-16. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2010.05.012>.
74. Alyas T, Shaheen S, Amber U, Harun N, Khalid S, Khadim Hussain K, et. Applications of scanning electron microscopy in taxonomy with special reference to family Euphorbiaceae. Microsc Res Tech. 2020; 83:1066-1078. <https://doi.org/10.1002/jemt.23497>
75. Xu WH, Liu WY, Liang Q. Chemical Constituents from Croton Species and Their Biological Activities. Molecules. 2018;23:2333. <https://doi.org/10.3390/molecules23092333>
76. Huang JD, Wang CF, Lian CL, Huang MY, Zhang C, Liu JQ. Isolation and identification of five new diterpenoids from *Jatropha curcas*. Phytochemistry Letters. 2020; 40:37-41. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2020.09.006>

77. Rocha RF, Sousa, HG, Vale Júnior EP, de Lima FL, Costa ASG, de Araújo AR, et al. Extracts and fractions of Croton L. (Euphorbiaceae) species with antimicrobial activity and antioxidant potential. LWT. 2020;139:110521.
<https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.110521>
78. Narasimhan S. Pharmacological Potential of the Stinging Plant *Tragia* Species: A Review. Pharmacognosy Journal. 2021;13(1):278-284.
<https://doi.org/10.5530/pj.2021.13.37>
79. Cavalcante NB, Diego da Conceição Santos A, Guedes da Silva Almeida JR. The genus *Jatropha* (Euphorbiaceae): A review on secondary chemical metabolites and biological aspects. Chemico-Biological Interactions. 2020; 108976. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.108976>
80. Muller AI, Matias R, Guilhermino F, Moreira L, dos Santos K, Fermiano MH., et al. The effect of *Sebastiania hispida* gel on wound model infected by methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2018;105:1311-1317.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.100>
81. De Oliveira-Júnior RG, Ferraz AA, de Oliveira AP, Araújo CS, Oliveira LF, Picot L, et al. Phytochemical and pharmacological aspects of *Cnidioscolus Pohl* species: a systematic review. Phytomedicine. 2017;1-48.
<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2017.08.017>
82. Mao X, Wu LF, Guo HL, Chen WJ, Cui YP, et al. The Genus *Phyllanthus*: An Ethnopharmacological, Phytochemical, and Pharmacological Review. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2016;1-36.
<https://doi.org/10.1155/2016/7584952>
83. Kemboi D, Peter X, Langat M, Tembu J. A Review of the Ethnomedicinal Uses, Biological Activities, and Triterpenoids of *Euphorbia* Species. Molecules. 2020;25(17):4019.1-29.
<https://doi.org/10.3390/molecules25174019>
84. Huang LR, Hao XJ, Li QJ, Wang DP, Zhang JX, Luo H, Yang X. S18 β -Glycyrrhetic acid derivatives possessing a trihydroxylated 'A' ring are potent grampositive antibacterial agents. J. Nat. Prod. 2016;79:721-731.
<https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b00641>

85. Alves da Paz DP, Nagamine MK, Del Grande MP, Pereira Leite JV, Gonçalves Sobreira FV, Bacchi EM, Zaidan Dagli ML. Inhibitory Effects of *Euphorbia tirucalli* Lineu (Euphorbiaceae) Diluted Latex on Human and Canine Melanoma Cells. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020; 2020: 4093206.1-5. <https://doi.org/10.1155/2020/4093206>
86. Ghosh P, Das C, Biswas S, Nag S, Dutta A, Biswas M, et al. Phytochemical composition analysis and evaluation of in vitro medicinal properties and cytotoxicity of five wild weeds: A comparative study [version 1; peer review: 1 approved, 2 approved with reservations]. *F1000Research*; 2020 9:493.1-23. <https://doi.org/10.12688/f1000research.22966.1>
87. Gangwar M, Goel RK, Nath G. *Mallotus philippinensis* Muell. Arg (Euphorbiaceae): Ethnopharmacology and Phytochemistry Review. *Biomed Res Int.* 2014;2014:213973. <https://doi.org/10.1155/2014/213973>
88. Abdelgadir HA, Van Staden J. Ethnobotany, ethnopharmacology and toxicity of *Jatropha curcas* L. (Euphorbiaceae): A review. *South African Journal of Botany.* 2013;88:204-218. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2013.07.021>
89. Kathare JM, Mbaria JM, Nguta JM, Moriasi GA. Antimicrobial, Cytotoxicity, Acute Oral Toxicity, and Qualitative Phytochemical Screening of the Aqueous and Methanolic Stem-Bark Extracts of *Croton megalocarpus* Hutch. (Euphorbiaceae). *J Phytopharmacol.* 2021;10(2):117-125. <https://doi.org/10.31254/phyto.2021.10208>

ANEXOS

Anexo A. Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	VARIABLES	DIMENSIONES	NATURALEZA	MEDIDA	INDICADORES
Revisión sistemática de los aspectos, fitoquímico, farmacológico y toxicológico de las plantas medicinales de la familia <i>Euphorbiaceae</i> en el Perú	Una revisión sistemática se realiza rigurosamente e identifica toda la evidencia empírica que cumple con los criterios de elegibilidad. Puede ser cualitativa , en el que se resumen los estudios elegibles	Se realizará una revisión sistemática de la literatura científica que describe los estudios fitoquímicos, farmacológicos y toxicológicos de la familia <i>Euphorbiaceae</i>	Fitoquímico	Composición fitoquímica	Cualitativa	Indirecta	Diferentes clases químicas
			Farmacológico	Estudios farmacológicos	Cualitativa	Indirecta	Dosis efectivas
			Toxicológico	Estudios toxicológicos	Cualitativa	Indirecta	Dosis tóxicas

Anexo B.

Algoritmo de la estrategia de búsqueda en bases de datos

