
Efectos biológicos y terapéuticos de *Cibotium barometz*, planta de la medicina tradicional: Revisión exploratoria.

José Luis Rivas-García¹, Nayely Torres-Gómez¹, Luisa Elena Silva-De Hoyos¹
y Liliana Argueta-Figueroa²

¹Tecnológico Nacional de México, Instituto Tecnológico de Toluca. Colonia Agrícola Bellavista, Metepec, Estado de México, México.

² CONAHCyT, Tecnológico Nacional de México, Instituto Tecnológico de Toluca. Colonia Agrícola Bellavista, Metepec, Estado de México, México.

Palabras clave: cibota; Gou-ji; Penghawar Djambi; helecho lanudo; medicina complementaria.

Resumen. El propósito de esta revisión es brindar un panorama actual de la evidencia de los efectos biológicos y terapéuticos de *Cibotium barometz* y su potencial para tratar diversas afecciones. La presente revisión se realizó siguiendo las directrices de PRISMA-ScR. La búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos PubMed, Scopus, Web of Science y Embase así como en Google Académico. La información extraída de los estudios se sintetizó de forma cualitativa. A través de la búsqueda se encontraron un total de 902 registros, de los cuales, después del proceso de selección se evaluaron 17 artículos en texto completo, pero sólo 14 artículos cumplieron los criterios de elegibilidad y fueron incluidos en esta revisión. Las actividades biológicas y terapéuticas de *Cibotium barometz* reportadas son como antioxidante, antimicrobiano, antiviral, pretratamiento anticancerígeno, estimulación de la proliferación de condrocitos, osteoprotector y hepatoprotector. La evidencia encontrada sugiere que *C. barometz* posee diversos efectos biológicos y terapéuticos tanto *in vitro* como *in vivo*, motivo por el cual resulta un tópico relevante que podría considerarse para establecer una mayor cantidad de estudios de caracterización fitoquímica, así como estudios clínicos que aporten una evidencia sólida y determinen otros posibles usos terapéuticos.

Biological and therapeutic effects of *Cibotium barometz*, traditional medicinal plant: A scoping review.

Invest Clin 2024; 65 (3): 387 – 402

Keywords: cibota; Gou-ji; Penghawar Djambi; woolly fern; complementary medicine.

Abstract. This review aims to provide a current overview of the evidence for the biological and therapeutic effects of *Cibotium barometz* and its potential to treat various conditions. The present review was performed following the PRISMA-ScR guidelines. The search used PubMed, Scopus, Web of Science, Embase databases, and Google Scholar. The information extracted from the studies was synthesized qualitatively. Through the search, 902 records were found, of which, after the selection process, 17 full-text articles were evaluated, but only 14 articles met the eligibility criteria and were included in this review. The reported biological and therapeutic activities of *Cibotium barometz* are antioxidant, antimicrobial, antiviral, anticancer pretreatment, stimulation of chondrocyte proliferation, osteoprotective, and hepatoprotective. The evidence found suggests that *C. barometz* has various biological and therapeutic effects both *in vitro* and *in vivo*, which is why it is a relevant topic that could be considered to establish a more significant number of phytochemical characterization studies, as well as clinical studies that provide solid evidence and determine other possible therapeutic uses.

Recibido: 10-03-2024 Aceptado: 24-06-2024

INTRODUCCIÓN

Cibotium barometz (Linn.) J. Sm. (*C. barometz*), conocida comúnmente como “cibota”, “helecho lanudo”, “helecho chivo” o “Penghawar Djambi” es un helecho arborescente perteneciente a la familia *Cibotiaceae*, que puede alcanzar hasta 3 metros de altura y tiene una rizoma denso y leñoso, con raíces que asemejan pelos de color dorado amarillento formado por tricomas multicelulares de tipo lanoso ¹. *C. barometz* es originaria de China y se encuentra distribuida en este país, así como en Malasia y la India; además, se ha adaptado bien al clima subtropical, y frecuentemente, dada su configuración estética, en muchos otros países se utiliza como planta de ornato ².

C. barometz ha sido llamada Planta Tartárica Barometz, formando parte de leyendas

mitológicas. En este sentido, se creía que era mitad animal, mitad vegetal, el fruto era un cordero unido al helecho a través de un cordón umbilical, y ambos morían cuando la oveja comía todas las hojas. El mito surge porque si se observa el helecho sin hojas, el rizoma al revés se asemejaría a un cordero con los tallos de las frondas asemejando las patas ^{1,3}. La configuración de *C. barometz* consiste en un rizoma monopodal con un tallo subterráneo, el cual crece en dirección horizontal produciendo raíces; y de una parte aérea, que consiste en un tallo con hojas que crece en cada yema o nudo del rizoma. Debido a esta configuración, los rizomas se encuentran en crecimiento continuo y la propagación de la planta es relativamente sencilla ⁴.

Los pelos de color dorado en el rizoma y las partes jóvenes de *C. barometz* y otras es-

pecies de *Cibotium* se han utilizado en China por sus propiedades astringentes para detener el sangrado. Además, en el continente asiático se utiliza un extracto del rizoma conocido como “Gou ji”, al cual se le atribuyen propiedades antiinflamatorias y analgésicas siendo una de las hierbas más utilizadas en las fórmulas que se prescriben para el tratamiento de la osteoporosis en China ¹. También se emplea como un antirreumático, para fortalecer la columna vertebral, para el tratamiento de poliuria y leucorrea, así como para tratar heridas y úlceras promoviendo la cicatrización. Desde la perspectiva de la Medicina Tradicional China se ha postulado que el *C. barometz* ayuda a fortalecer el riñón, fortalecer el hígado, expulsar el viento, eliminar la humedad y flema ⁴.

En la actualidad, la evidencia acerca del uso de extractos provenientes de plantas ha ido creciendo, así como sus aplicaciones, no solo para la búsqueda de nuevas biomoléculas sino para aprovechar sus compuestos bioactivos como agentes reductores y estabilizadores en la síntesis de nanoestructuras ^{5,6}. Por lo cual, es importante la organización, sistematización y síntesis de la evidencia a través de los lineamientos de establecidos en la medicina basada en evidencia ⁷. Además, la terapéutica a basada en remedios naturales fue reconocida en la Cumbre Mundial de la Organización Mundial de la Salud sobre Medicina Tradicional, en la que se analizaron las formas a través de las cuales, las medicinas tradicionales, complementarias e integradoras ayudan a hacer frente a los problemas de salud ⁸. Por lo tanto, el estudio de los compuestos activos de las plantas es relevante para caracterizar y entender los mecanismos de acción de los fitocompuestos, puede permitir la identificación de nuevas moléculas bioactivas, así como proveer de evidencia científica al uso de plantas para tratar afecciones, o por el contrario, señalar su potencial toxicidad si fuera el caso, y cuáles son las áreas de oportunidad para su uso en la medicina complementaria ⁹.

Por lo tanto, el objetivo de esta revisión exploratoria es proporcionar un panorama actual de la evidencia de las actividades biológicas y terapéuticas reportadas, y adicionalmente, de los fitocompuestos que posee *C. barometz*.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio. La presente revisión sistemática se realizó siguiendo las recomendaciones para revisiones exploratorias (scoping reviews) de la declaración PRISMA-ScR ⁷.

Criterios de elegibilidad y características de los estudios incluidos. Los criterios de elegibilidad fueron artículos con texto completo en idioma inglés o español, publicados en cualquier momento del tiempo. Dichos artículos deben tener diseño de estudios clínicos, *in vivo* o *in vitro*; y deben proveer información acerca las actividades biológicas y terapéuticas, y opeionalmente, de los fitocompuestos que posee *C. barometz*. Los criterios de exclusión fueron otras revisiones de la literatura y *C. barometz* en formulación con otros compuestos.

Estrategia de búsqueda y bases de datos usadas. La búsqueda se llevó a cabo en noviembre de 2022 y fue actualizada en marzo de 2023. Las palabras clave y los algoritmos de la estrategia de búsqueda usados se muestran en la Tabla 1. Dos revisores se encargaron de la búsqueda en las bases de datos PubMed, Scopus, Web of Science y Embase, así como en Google Académico. Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual en la bibliografía de los estudios incluidos en la presente revisión.

Selección de los estudios. Los registros identificados en la búsqueda fueron tamizados a través de la lectura del título y el resumen para determinar si debían de ser analizados a texto completo, seleccionado aquellos que cumplieran con los criterios de elegibilidad y se excluyeron los que no satisfacían dichos criterios.

Tabla 1
Estrategia de búsqueda en las bases de datos.

Base de datos	Algoritmo de búsqueda
PubMed	("Cibotium barometz (L.) J. Sm." OR "Cibotium barometz" OR "barometz") AND ("bioactive compounds" OR "biological effect" OR "phytotherapeutic" OR antibacterial OR anti-inflammatory OR antioxidant OR "wound healing" OR "dressing" OR "osteogenic" OR "hepatoprotective")
Scopus	TITLE-ABS-KEY ("Cibotium barometz L. J. Sm." OR "Cibotium barometz" OR "barometz") AND ("bioactive compounds" OR "biological effect" OR "phytotherapeutic" OR "antibacterial" OR "anti-inflammatory" OR "antioxidant" OR "wound healing" OR "dressing" OR "osteogenic" OR "hepatoprotective")
Web of Science	(ALL=((("Cibotium barometz L. J. Sm." OR "Cibotium barometz" OR "barometz") ALL=((("bioactive compounds" OR "biological effect" OR "phytotherapeutic" OR "antibacterial" OR "anti-inflammatory" OR "antioxidant" OR "wound healing" OR "dressing" OR "osteogenic" OR "hepatoprotective"))
Embase	("Cibotium barometz (L.) J. Sm." OR "Cibotium barometz" OR "barometz") AND ("bioactive compounds" OR "biological effect" OR "phytotherapeutic" OR antibacterial OR anti-inflammatory OR antioxidant OR "wound healing" OR "dressing" OR "osteogenic" OR "hepatoprotective")
Google académico	("Cibotium barometz (L.) J. Sm." OR "Cibotium barometz" OR "barometz") AND ("bioactive compounds" OR "biological effect" OR "phytotherapeutic" OR antibacterial OR anti-inflammatory OR antioxidant OR "wound healing" OR "dressing" OR "osteogenic" OR "hepatoprotective")

Proceso de recolección y síntesis de los datos. Los datos relevantes de los artículos incluidos fueron registrados, tomando en consideración el diseño del estudio, la metodología, y los resultados. Dos revisores de manera independiente se encargaron de la obtención de los datos, así como la organización y síntesis de la información.

RESULTADOS

Al realizar la búsqueda se encontraron un total de 902 registros. Después de descartar los duplicados, al revisar el título y el resumen de los registros se determinó si parecían cumplir los criterios de elegibilidad, en caso positivo se descargaron y evaluaron 19 artículos de texto completo, sin embargo, únicamente 16 artículos satisfacían por completo los criterios y fueron incluidos en la presente revisión. En la Fig. 1 se muestra el proceso de selección y tamizaje de los estudios incluidos. Dichos artículos fueron exclusivamen-

te estudios con diseño *in vitro* e *in vivo*, ya que no se encontraron estudios clínicos. Tres estudios fueron excluidos con razones: dos estudios debido a que el texto completo se encuentra únicamente en idioma chino^{10,11} y otro artículo debido a que fue retractado¹². En la Tabla 2 se encuentra un resumen de los estudios con actividad terapéutica o biológica incluidos en el presente trabajo.

Compuestos fitoquímicos de *C. barometz*

El análisis cualitativo del rizoma de *C. barometz* a través de extractos con diferentes solventes (hexano, cloroformo, acetato de etilo, etanol, metanol y agua) mostró que los extractos contenían diversos compuestos bioactivos tales como antraquinonas, flavonoides, fenoles, taninos, fitoesteroles y triterpenoides. El extracto de acetato de etilo (un éster) exhibió mayor actividad antioxidante y capacidad de absorción de radicales de oxígeno, al parecer esto se debe a los polifenoles no flavonoides, además, dicho

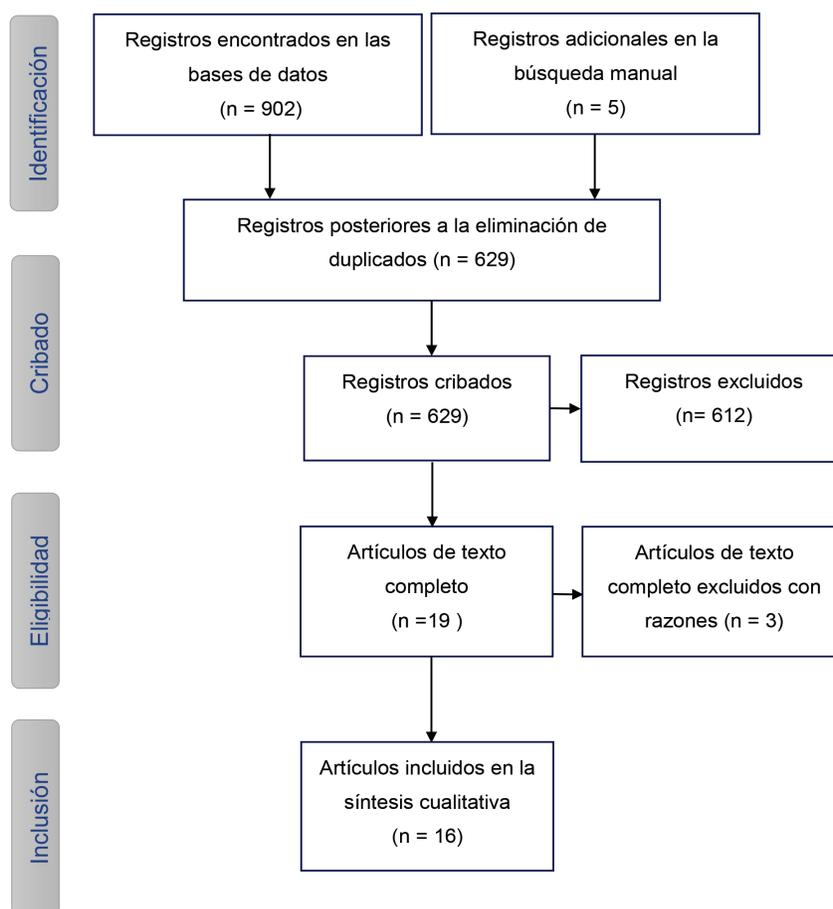


Fig. 1. Diagrama de flujo PRISMA del proceso de selección de los estudios.

extracto tuvo mayor actividad antifúngica y antibacteriana. El análisis cuantitativo, utilizando cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas, reveló la presencia de 1-nonadeceno, Z-5-nonadeceno, octacosanol y 1-tetracosanol/1-heneicosanol, los cuales contribuyen parcialmente a los efectos antioxidante y antimicrobiano del rizoma de *C. barometz*¹³. Por otra parte, mediante cromatografía electrocinética micelar se identificaron en *C. barometz* cinco compuestos: ácido protocatequico, aldehído protocatequico, ácido cafeico, jeringatina y vainillina¹⁴.

En otros estudios, como los del grupo de investigación de Xie y col.^{11,15,16} se han enfocado en la identificación de glucósidos a través de extracto etanol:agua 1:1 y una

posterior hidrólisis ácida, y su potencial aplicación terapéutica se describe más adelante.

En un estudio realizado por Chen y col.¹⁷ se identificaron los componentes claves del rizoma de *C. barometz* a través de cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas, entre los cuales están 1,3,7-trihidroxi-2-(3-metilbut-2-enil) xantina, cochinchinol a, cochinchinol b, cudraflavanona b, cudraxantona q, aspidinol, kaempferol y 6-desoxijacareubina.

En un estudio llevado a cabo por Kim y col.¹⁸ determinaron que los fitocompuestos presentes en el rizoma de *C. barometz* en extracto alcohólico fueron ácido protocatequico, hidrato de (+)-catequina, ácido p-cumárico, ácido elágico, ácido clorogénico, ácido cafeico y ácido ferúlico.

Tabla 2
Características de los estudios incluidos.

Estudio y diseño	Elementos de prueba	Extracto	Parámetros evaluados
Actividad antioxidante, antibacterial y antiviral			
Wen y col. (2011) <i>in vitro</i>	Actividad antiviral en SARS-CoV en células Vero E6	Extracción acuosa de <i>C. barometz</i> por ultrasonido, filtrado y el residuo fue extraído en metanol por ultrasonido y liofilizado.	Viabilidad celular usando el método de MTT Inhibición de la replicación viral Ensayo de inhibición de la proteasa 3CL de SARS-CoV
Lai y col. (2012) <i>in vitro</i>	Actividad antioxidante Actividad antibacterial (probada en 8 cepas bacterianas ¹)	Extracto metanólico de hojas de <i>C. barometz</i> , y liofilización.	Ensayo antioxidante DPPH• Poder reductor de Fe ³⁺ Contenido de fenoles totales Ensayo de blanqueamiento de betacaroteno Actividad de inhibición de la tirosinasa Halos de inhibición
Mai y col. (2012) <i>in vitro</i>	Actividad antioxidante	Extracto metanólico utilizando el método Soxhlet, del rizoma de <i>C. barometz</i>	Ensayo antioxidante DPPH• ABTS•+ •O ₂ •OH Poder reductor de Fe ³⁺ Poder reductor de Cu ²⁺ Contenido de fenoles totales Contenido de ácido cafeico
Zarib y col. (2018) <i>in vitro</i>	Actividad antioxidante	Extractos obtenidos por maceración en ciclohexano, diclorometano, acetato de etilo, o metanol, del rizoma de <i>C. barometz</i>	Ensayo antioxidante DPPH• ABTS•+ Contenido de fenoles flavonoides totales Poder reductor de Fe ³⁺
Heng y col. (2020) <i>in vitro</i>	Actividad antibacterial (probada en 11 microorganismos ²) Actividad antioxidante	Extractos del rizoma de <i>C. barometz</i> con hexano, cloroformo, acetato de etilo, etanol, metanol o agua, liofilizado.	Detección cualitativa de fitoquímicos Ensayo antioxidante DPPH• Poder reductor de Fe ³⁺ Ensayos antibacterianos y antifúngicos
Pretratamiento anticancerígeno			
Shi y col. (2020) <i>in vitro</i>	Efecto sensibilización quimioterapéutica en células U87 de glioblastoma humano	Extracto etanólico del rizoma en polvo de <i>C. barometz</i> , desproteínización por el método de Sevag y papaína; y liofilización.	Contenido de sacáridos Viabilidad celular ROS intracelular

Tabla 2. CONTINUACIÓN

Estudio y diseño	Elementos de prueba	Extracto	Parámetros evaluados
Tratamiento para la atrofia muscular			
Kim, y col. (2023) <i>in vitro</i>	Atrofia muscular inducida por dexametasona en un modelo celular <i>in vitro</i> utilizando miotubos C2C12	Extracto etanólico del rizoma de <i>C. barometz</i>	Viabilidad celular con MTT en células C2C12. Efecto en los miotubos de las células C2C12.
Estimulación de la proliferación de condrocitos			
Fu, y col. (2017) <i>in vitro</i>	Modelo <i>in vitro</i> de proliferación de condrocitos	Fracciones de polisacáridos obtenidos del rizoma de <i>C. barometz</i>	Viabilidad celular con MTT Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con transcripción inversa Western blot
Actividad osteoprotectora			
Cuong, y col. (2009) <i>in vitro</i>	Modelo de inhibición de la formación de osteoclastos	Fracciones de glucósidos obtenidos del rizoma de <i>C. barometz</i>	Masa ósea Recambio óseo Fuerza del tejido óseo Marcadores bioquímicos de resorción ósea Flexión de tres puntos Microarquitectura del hueso trabecular
Zhao, y col. (2011) <i>in vivo</i>	Actividad osteoprotectora en ratas Sprague-Dawley	Extracto etanólico al 70% del rizoma de <i>C. barometz</i>	Densidad mineral ósea total en el fémur Marcadores de recambio óseo (osteocalcina, la fosfatasa alcalina, desoxipiridinolina y niveles en orina de Ca y P) Resistencia ósea Microarquitectura trabecular
Huang, y col. (2018a) <i>in vitro</i>	Actividad osteoprotectora en la línea celular derivada de calvaria de ratón MC3T3-E1	Fracciones de polisacáridos obtenidos del rizoma de <i>C. barometz</i> (CBBP-2 y CBBP-3)	Fosfatasa alcalina
Huang, y col. (2018b) <i>in vivo</i>	Actividad osteoprotectora en ratas Sprague-Dawley	Fracciones de polisacáridos obtenidos del rizoma de <i>C. barometz</i> (CBBP-1)	Densidad mineral ósea Contenido mineral óseo Expresión de ARNm del factor de transcripción 2
Huang, y col. (2020) <i>in vitro</i>	Evaluación de la proliferación, diferenciación y mineralización de células preosteoblásticas	Fracciones de polisacáridos obtenidos del rizoma de <i>C. barometz</i> (CBP70-1-1 y CBP70-1-2)	Viabilidad celular Actividad de fosfatasa alcalina Ensayo basado en rojo de alizarina

Tabla 2. CONTINUACIÓN

Estudio y diseño	Elementos de prueba	Extracto	Parámetros evaluados
Prevención de osteoartritis			
Chen, y col. (2022) <i>in vitro e in vivo</i>	Viabilidad celular de SW1353. Modelo de osteoartritis de rodilla por el método de Hulth en ratas Sprague-Dawley (n=6/grupo)	Decocción por 1 hora tres veces, se agregó etanol anhidro, centrifugación, destilación a presión, secado por aspersión, congelación a -20°C.	Viabilidad celular con MTS. Evaluación histológica. Concentraciones de MMP-1, MMP-3, MMP-13. COX ₂ y PGE ₂ . Efecto en la vía NFκB.
Actividad hepatoprotectora			
Xie, y col. (2017) <i>in vitro</i>	Modelo <i>in vitro</i> de daño hepático agudo inducido por acetaminofén (APAP) en la línea celular HepG2	Extracto etanólico al 50% del rizoma de <i>C. barometz</i> e hidrólisis ácida	Viabilidad celular usando el método de MTT
Li, y col. (2019) <i>in vitro</i>	Modelo <i>in vitro</i> de daño hepático agudo inducido por acetaminofén (APAP) en la línea celular HepG2	Extracto etanólico al 50% del rizoma de <i>C. barometz</i> e hidrólisis ácida	Viabilidad celular usando el método de MTT

¹*Micrococcus luteus*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella choleraesuis*, *Enterobacter aerogenes* y *Klebsiella pneumoniae*, ²*Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida arapsilosis*, *Cryptococcus neoformans* y *Aspergillus fumigatus*. DPPH• (radical 1, 1-difenil-2-picrilhidrazilo), BCB (Beta-carotene bleaching assay) ABTS•+ (radical de sal diamónica del ácido 3-etilbenzotiazolina-6-sulfónico), •O₂- (radical anión superóxido), •OH (radical hidroxilo), Trolox (± -6 -hidroxil -2,5, 7, 8-tetramethylchromane-2-carboxyl acid), BHA (butilhidroxianisol), MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio), ROS (especies reactivas de oxígeno), MTS [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio].

Li y col. ¹⁹ reportaron los compuestos de *C. barometz* encontrados a través de ChemMapper, los cuales fueron más de 60 compuestos, entre los cuales destacan ácido esteárico, ácido hexadecanoico, piperitona, aldehído protocatequico, vainillina, glucopiranosido, ácido-9-octadecenoico, éster metílico del ácido linolénico, éster metílico del ácido 3-O-cafeoilquinico, isoflavona de soja, fenacetina, linalool, 1,3-di-acido O-cafeoilquinico, kaempferol, aldehído protocatequico, quercetina, anetol, glucopiranosido, entre otros; asimismo, a través de un análisis farmacológico en red utilizando el software Cytoscape para determinar la intersección

compuesta de enfermedades-objetivos apuntando a que el principal compuesto activo de *C. barometz* para la artritis es 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído.

Recientemente se ha reportado por Ji y col. ²⁰ que *C. barometz* produce una variedad de triterpenos bioactivos y sus metabolitos, así como la vía biosintética de estos triterpenos, encontrando que los genes relacionados están altamente expresados en el rizoma. Este trabajo es relevante porque los triterpenos y sus metabolitos, como los triterpenoides y las saponinas triterpenoides, desempeñan funciones esenciales en la fisiología de las plantas, especialmente en la defensa de

las plantas contra plagas y fitopatógenos invasores, además de potencialmente ser útiles para el desarrollo de nuevos fármacos.

Efectos biológicos y terapéuticos reportados

a) Antioxidante, antimicrobiano y antiviral

Lai y col.²¹ evaluaron la capacidad antioxidante, la inhibición de la tirosinasa y el efecto antimicrobiano en bacterias grampositivas y gramnegativas del extracto de las hojas *C. barometz*; y encontraron que posee actividad antioxidante, probablemente debido a la presencia de compuestos fenólicos, pero una débil inhibición de la tirosinasa (35%). En la prueba de difusión en disco únicamente se formaron halos de inhibición con *Staphylococcus aureus* y *Bacillus cereus* (con altas concentraciones, siendo de 500 y 1000 µg/mL, respectivamente), mientras que *Micrococcus luteus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella choleraesuis*, *Enterobacter aerogenes* y *Klebsiella pneumoniae* fueron resistentes.

Mai y col.²² determinaron que el rizoma de *C. barometz* posee actividad antioxidante *in vitro* que podría ser atribuible a la presencia de compuestos fenólicos tales como el ácido cafeico, el ácido protocatequico, el kaempferol y la oniquina.

Zarib y col.²³ determinaron el solvente idóneo para obtener el mayor contenido fenólico total y contenido flavonoide total utilizando solventes de diferentes polaridades, encontrando que el mayor contenido fenólico total se observó con el extracto de acetato de etilo, seguido de extracto en metanol, extracto en diclorometano y extracto de ciclohexano. En ese mismo orden resultó la actividad eliminadora de radicales (ABTS+) y la capacidad reductora de iones metálicos (Fe³⁺).

Heng y col.¹³ obtuvieron extractos de los pelos de rizoma con diferentes solventes comparando su actividad antioxidante y antimicrobiana. La actividad antioxidante de captación de radicales DPPH• del extracto

obtenido en acetato de etilo resultó muy similar al estándar utilizado en la prueba (ácido ascórbico), seguido de los extractos con etanol, metanol y agua; en cambio, los obtenidos con cloroformo y hexano tuvieron porcentajes antioxidantes significativamente menores. En lo que se refiere a la actividad antimicrobiana, el extracto de acetato de etilo fue el único que mostró actividad antibacteriana frente a *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*, sin embargo, tuvo un efecto bacteriostático en contacto con *E. coli* y *K. pneumoniae*; observando que las bacterias gramnegativas fueron menos susceptibles que las grampositivas. Todos los extractos exhibieron actividad antifúngica, pero a concentraciones mayores que las utilizadas para la inhibición bacteriana. El extracto con acetato de etilo también exhibió mayor inhibición del crecimiento de las levaduras probadas, pero con *A. fumigatus* fue únicamente fungistático. Potencialmente las propiedades antioxidantes y antimicrobianas del extracto con acetato de etilo se deben a los polifenoles no flavonoides y a los alcoholes alifáticos que encontraron 1-heneicosanol, 1-tetracosanol, octacosanol.

En lo que respecta a la actividad antiviral, Wen y col.²⁴ reportaron que el extracto del rizoma de *C. barometz* inhibe al coronavirus SARS-CoV sin afectar la viabilidad celular de las células huésped (Vero E6), mostrando una inhibición de la actividad de la proteasa 3CL de SARS-CoV.

b) Pretratamiento anticancerígeno

Shi²⁵ investigaron el efecto actividad de sensibilización quimioterapéutica de los polisacáridos de *C. barometz* en una línea celular de glioblastoma (U87). Los extractos obtenidos fueron dos tipos de polisacáridos: procesados y crudos; en los primeros, utilizaron calentamiento a 80°C; y, los segundos fueron sin calor. Estos polisacáridos como tratamiento previo al fármaco de elección

(temozolomida) redujeron significativamente la viabilidad celular de U87; particularmente, los polisacáridos crudos mostraron una mejor actividad que los polisacáridos procesados, lo cual tendría una repercusión en la clínica ya que podría reducirse la dosis de la temozolomida y por tanto su toxicidad, sin disminuir su eficacia.

c) Tratamiento para la atrofia muscular

En un modelo *in vitro*, Kim y col.¹⁸ probaron el extracto etanólico de *C. barometz* y determinaron que la regulación negativa de la proteína de miosina de cadena pesada (MyHC) inducida por dexametasona aumentó con el extracto, así como la longitud y el ancho de los miotubos. Además, el número de núcleos teñidos localizados en miotubos positivos para MyHC aumentaron significativamente. Por lo cual, dicho extracto podría ser potencialmente útil para aliviar la sarcopenia.

d) Estimulación de la proliferación de condrocitos

Fu²⁶ realizaron un estudio *in vitro*, en el cual aislaron condrocitos de las rodillas de ratas Sprague-Dawley para probar los polisacáridos obtenidos del rizoma de *C. barometz* a través de un ensayo de viabilidad celular, observando un aumento en la proliferación de condrocitos de manera dosis-dependiente. Además, encontraron que la estimulación de la proliferación de los condrocitos ocurre mediante la promoción de la transición del ciclo celular G1/S.

e) Actividad osteoprotectora

De acuerdo con la medicina tradicional china, el riñón es responsable de la nutrición de los huesos y también ayuda en las funciones gonadales²⁷. De esta forma, *C. barometz* contribuiría en la nutrición de los huesos a través de su efecto sobre los riñones, por lo que algunos autores buscaron evidencia científica que soportara este efecto osteoprotector.

Un estudio *in vitro* realizado por Cuong y col.²⁸ identificó los fitocompuestos de *C.*

barometz, algunos de estos no habían sido descritos previamente como cibotiumbarosida B, cibotiglicerol B y galactopiranosido y se caracterizó un compuesto previamente identificado en otros seres vivos, el corcoionósido C. Además, se probó la inhibición de la formación de osteoclastos, para lo cual se obtuvieron macrófagos primarios derivados de la médula ósea del fémur y la tibia de ratones; y también se estimuló la generación de osteoclastos, resultado que los compuestos antes mencionados tuvieron una alta inhibición de la formación de osteoclastos, particularmente el cibotiglicerol B (97%).

Adicionalmente se encontraron cuatro estudios pertenecientes al mismo grupo de investigación. En el primero, Zhao y col.²⁹ probaron un extracto etanólico al 70% del rizoma de *C. barometz* en un modelo *in vivo* de pérdida ósea inducida por ovariectomía, las hembras fueron asignadas a grupos con 1) tratamiento con vehículo (control); 2) tratamiento con estradiol (25 g/kg/día); 3) tratamiento con extracto de *C. barometz* a diferentes dosis (100, 300 ó 500 mg/kg/día) y 4) grupo de procedimiento quirúrgico simulado. La administración de estradiol o del extracto de *C. barometz* durante 16 semanas comenzó a las 4 semanas posquirúrgicas. El extracto de *C. barometz* evitó la disminución de la densidad mineral ósea total, lo que estuvo acompañado por una disminución significativa en la remodelación esquelética y de los niveles de los marcadores de recambio óseo. Asimismo, este estudio mostró que el extracto de *C. barometz* podría mejorar la resistencia ósea previniendo el deterioro de la microarquitectura trabecular. Posteriormente, Huang y col.³⁰ evaluaron la actividad osteoprotectora de *C. barometz*, *in vitro*. Para esto, extrajeron, aislaron y purificaron los polisacáridos crudos solubles alcalinos del rizoma de *C. barometz*, obteniendo dos fracciones llamados CBBP-2 y CBBP-3. CBBP-2 mostró actividad en los niveles de fosfatasa alcalina y promovió la mineralización osteogénica. En otro estudio subsecuente, Huang y col.³¹ en un modelo de ratas ovariectomi-

zadas probaron los efectos osteoprotectores del CBBP-1, el cual aumentó significativamente el contenido mineral óseo y la densidad mineral ósea, mejorando las propiedades biomecánicas del tejido óseo. Además, las células osteoblásticas MC3T3-E1 tratadas con CBBP-1 aumentaron la expresión de ARNm del factor de transcripción 2 relacionado con runt, osterix, osteopontina, osteocalcina y sialoproteína ósea, lo que indica que CBBP-1 puede estimular la diferenciación osteoblástica. Más adelante, en un estudio *in vitro*, Huang y col.³² aislaron polisacáridos crudos de *C. barometz*, identificando dos polisacáridos homogéneos (CBP70-1-1 y CBP70-1-2). Los experimentos de los efectos de CBP70-1-1 y CBP70-1-2 revelaron que promueven la proliferación, diferenciación y mineralización de las células MC3T3-E1, incluso mejor que las células bajo tratamiento con estradiol.

f) Prevención de osteoartritis

Chen y col.¹⁷ llevaron a cabo un experimento en un modelo de osteoartritis con ratas utilizando un extracto del rizoma de *C. barometz*. En este estudio, las células SW1353 tratadas a concentraciones de 100 a 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$, con o sin IL-1 β , no mostraron disminución en la viabilidad celular. En la evaluación histológica se encontró evidencia que sugiere que podría aliviar significativamente el cartílago degeneración en dicho modelo de osteoartritis. También encontraron que el extracto puede inhibir significativamente la alternancia anormal de COX₂ ARNm y PGE₂ con efecto dosis dependiente. Además, reportaron que dicho extracto puede suprimir notablemente la expresión de MMP-1, MMP-3 y MMP-13 en el ARNm. Por último, en lo que concierne al efecto en la vía de señalización NF κ B, se reportó que NF κ B p65 se translocaba a los núcleos desde el citoplasma después de haber sido pretratado con IL-1 β , y que una dosis alta del extracto puede suprimir en cierta medida la translocación nuclear de NF κ B p65.

g) Actividad hepatoprotectora

Xie y col.¹⁵ aislaron del rizoma de *C. barometz* cinco glucósidos de hemiterpeno no identificados previamente, cibotiumbarósidos E, F, G, H e I; y dos glucósidos de hemiterpeno, previamente identificados. Los cibotiumbarósidos F e I exhibieron una notable actividad hepatoprotectora contra el daño hepático agudo inducido por acetaminofén (APAP) *in vitro*, resultando incluso más efectivos que el control positivo hepatoprotector, el biciclol. Sin embargo, siete glucósidos de hemiterpeno resultaron inactivos en los ensayos de citotoxicidad, neuroprotección, antidiabéticos y antiinflamatorios.

Li y col.¹⁶ probaron *in vitro* el efecto hepatoprotector de algunos glucósidos obtenidos de *C. barometz*, empleando una metodología similar al estudio de Xie y col.¹⁵, e informaron que algunos de los compuestos aislados de podrían reducir significativamente el daño celular HepG2 inducido por APAP, incluso más que el biciclol.

DISCUSIÓN

La evidencia encontrada en los estudios incluidos en la presente revisión de *C. barometz* apunta a múltiples efectos biológicos y terapéuticos, uno de los efectos más estudiados es el antioxidante. Una de las consideraciones importantes acerca del efecto antioxidante reportado es que depende, además de las características propias de la planta en sí, del método de extracción utilizado⁴, por lo que aún hace falta establecer cuál es la metodología idónea. Los antioxidantes son compuestos que inhiben o reducen los efectos provocados por los radicales libres y los compuestos oxidantes. Los antioxidantes fenólicos actúan como captadores de radicales libres, y a veces, como quelantes de metales, tanto en el paso de iniciación como en la propagación del proceso oxidativo³³. En este trabajo se ha encontrado evidencia de que *C. barometz* posee fitocompuestos con efecto antioxidante, lo que proveería de evidencia

científica al uso que se le da dado a dicho extracto en la medicina tradicional china³⁴. Además, se ha reportado, al menos *in vitro*, como potencial anticancerígeno; este efecto protector podría estar relacionado con las propiedades antioxidantes de *C. barometz*, pero hace falta más investigación para dicha aplicación³⁵. Plausiblemente, el efecto antioxidante podría promover la cicatrización de heridas de forma indirecta.

En la esta revisión se encontró que no hay suficiente evidencia para determinar si existe o no actividad antimicrobiana de *C. barometz* y para la cicatrización de heridas. En el estudio de Lai y col.²¹ se reportó la concentración en la que se observa un halo de inhibición pero no se llevó a cabo la determinación de la concentración mínima inhibitoria. La prueba de difusión en disco depende por completo de la capacidad para difundirse en el agar la sustancia probada, por lo cual no es el método más adecuado para afirmar que existe actividad antimicrobiana. En cambio, en el estudio realizado por Heng y col.¹³ se encontraron las concentraciones mínimas inhibitorias de todos los microorganismos probados, pero no la concentración mínima letal. Dados estos resultados, y la escasa evidencia encontrada en esta revisión, es probable que el efecto de *C. barometz* sea la disminución del crecimiento microbiano.

Por otro lado, el efecto de la temperatura para la obtención de extractos es importante, pero es un parámetro poco estudiado en los extractos de *C. barometz*, considerando que los extractos utilizados en la medicina tradicional se llevan a cabo por infusión acuosa. En diversos estudios incluidos se utilizó metanol, el cual se ha reportado que es un solvente adecuado para la extracción de polifenoles de plantas frescas debido a su capacidad para inhibir la acción de las polifenoloxidasas que podrían afectar la actividad antioxidante, ya que este solvente puede evaporarse con facilidad³⁶.

Al menos en la fase experimental *in vitro* e *in vivo*, los resultados de los estudios apuntan que el extracto de *C. barometz* pro-

mueve de manera pronunciada la expresión de genes marcadores relacionados con la osteogénesis, mediante la activación de la vía de señalización de las proteínas morfogenéticas óseas, y dicha vía promueve la formación ósea. Por lo tanto, *C. barometz* podría ser empleado como un potencial tratamiento complementario para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusicas^{29,31}.

Mediante estudios en animales fue reportado que *C. barometz* tiene un efecto hepatoprotector, lo cual también ha sido sustentado desde la medicina tradicional china. En este sentido, plausiblemente se puedan desarrollar formulaciones con *C. barometz* que intervengan en el tratamiento integral de estas patologías.

Desde hace varias décadas, aprovechando las propiedades de *C. barometz*, se cuenta una preparación comercial para uso profesional odontológico. Inicialmente se conoció como Alvoğyl® (Septodont, Francia) y se usaba como apósito postexodoncia por su efecto hemostático, analgésico y antimicrobiano, el cual contenía pelos de *C. barometz* y otros agentes activos, sin embargo, esta formulación generó preocupación acerca de la seguridad del paciente debido a posibles reacciones alérgicas al yodoformo. Debido a esto, actualmente se distribuye como Alveogyl®, una reformulación de este apósito utilizando las fibras provenientes de *C. barometz* y otros compuestos como eugenol, lauril sulfato de sodio, carbonato de calcio, aroma de menta y excipientes³⁷. Reportes indican que Alveogyl® se ha utilizado de forma tópica para la prevención y tratamiento local de la osteítis alveolar con buenos resultados y alta tolerabilidad^{38,39}, por lo que se emplea de forma cotidiana gracias a su fácil colocación y eficacia. Aunque se buscaron estudios clínicos que incluyeran apósitos únicamente formulados con *C. barometz* no se encontraron, lo cual indica que hace falta investigación al respecto.

Aunque la revisión sistemática permite analizar de manera crítica la evidencia científica reportada⁴⁰, en la presente no se encontraron estudios clínicos o ensayos clí-

nicos aleatorizados que pudieran proveer de la evidencia científica más alta. Casi todos extractos encontrados fueron preparados a través de métodos que no son semejantes a la forma de infusión o decocción como se utilizan en la medicina tradicional, por lo cual no hay evidencia de que su uso en estos preparados tenga un efecto terapéutico. Únicamente se encontraron estudios *in vivo* e *in vitro*, los cuales son útiles para conocer las bases científicas y mecanismos de acción de los objetos de estudio, pero que no muestran una evidencia definitiva y robusta sobre el efecto terapéutico o la potencial toxicidad en humanos ⁴¹.

Por tanto, la evidencia apunta a que *C. barometz* exhibe diversos efectos biológicos tanto *in vitro* como *in vivo* con potencial para tratar diversas afecciones. Los efectos reportados de *C. barometz* fueron como antioxidante, antimicrobiano, antiviral, pretratamiento anticancerígeno, estimulación de la proliferación de condrocitos, osteoprotector y hepatoprotector. La investigación actual deja en manifiesto los amplios usos de las plantas que han sido empleadas en la medicina tradicional, por lo que más estudios pueden dar pie a ensayos clínicos que deriven en nuevas opciones terapéuticas.

AGRADECIMIENTO

LAF agradece al Programa Investigadoras e Investigadores por México del CONAH-CyT, LESDH agradece por la beca posdoctoral CONAH-CyT, asimismo todos los autores agradecen a la División de Estudios de Posgrado e Investigación del Tecnológico Nacional de México/Instituto Tecnológico de Toluca por el apoyo otorgado.

Financiamiento

Ninguno.

Declaración de conflicto de intereses

Ninguno.

Número ORCID de los autores

- José Luis Rivas-García (JLGR): 0000-0003-4849-7370
- Nayely Torres-Gómez (NTG): 0000-0002-3945-2552
- Luisa E. Silva-De Hoyos (LESDH): 0000-0002-8511-2284
- Liliana Argueta-Figueroa (LAF): 0000-0002-1044-6757

Contribución de los autores

JLGR y LAF: Conceptualización, metodología y supervisión. • JLGR, NTG, LESDH, LAF: Recolección, síntesis y análisis de datos. • LAF. Escritura y preparación del manuscrito original. • LAF. Revisión y edición del manuscrito.

REFERENCIAS

1. **Bissanti G.** *Cibotium barometz*: Un Mondo Ecosostenibile; 2023 [02/03/2023]. Disponible en: <https://antropocene.it/es/2023/02/01/cibotium-barometz-3/>.
2. **Abraham S, Thomas T.** Ferns: A Potential Source of Medicine and Future Prospects. In: Marimuthu J, Fernández H, Kumar A, Thangaiah S, editors. Ferns: Biotechnology, Propagation, Medicinal Uses and Environmental Regulation. Singapore: Springer Nature; 2022. p. 345-378.
3. **Appleby JH.** The Royal Society and the Tartar lamb. Notes Rec R Soc Lond. 1997;51(1):23-34. <https://doi.org/10.1098/rsnr.1997.0003>.
4. **Lim TK.** *Cibotium barometz*. Edible Medicinal and Non-Medicinal Plants. 2015;82-91. https://doi.org/10.1007/978-94-017-7276-1_4.
5. **Ávila-Avilés RD, Argueta-Figueroa L, García-Contreras R, Vilchis-Nestor AR.** Synthesis of biogenic silver and gold nanoparticles from *Anemopsis californica* extract with antibacterial and cytotoxic activities. Mater Today Commun 2024; 38:108071. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2024.108071>.

6. **Morales-Luckie RA, Lopezfuentes-Ruiz AA, Olea-Mejía OF, Argüeta-Figueroa L, Sanchez-Mendieta V, Brostow W, Hines-troza JP.** Synthesis of silver nanoparticles using aqueous extracts of *Heterotheca inuloides* as reducing agent and natural fibers as templates: *Agave lechuguilla* and silk. *Mater Sci Eng, C* 2016;69:429-436. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.06.066>.
7. **Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, Moher D, Peters MDJ, Horsley T, Weeks L, Hempel S, Akl EA, Chang C, McGowan J, Stewart L, Hartling L, Aldcroft A, Wilson MG, Garritty C, Lewin S, Godfrey CM, Macdonald MT, Langlois EV, Soares-Weiser K, Moriarty J, Clifford T, Tunçalp Ö, Straus SE.** PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med* 2018;169(7):467-473. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>.
8. **World Health Organization - Traditional Medicine Global Summit 2023 [01/02/2024].** Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/who-traditional-medicine-summit-2023-meeting-report--gujarat-declaration>.
9. **Gurib Fakim A.** Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow. *Mol Aspects Med* 2006;27(1):1-93. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2005.07.008>.
10. **Xu G, Sun N, Zhao MJ, Ju CG, Jia TZ.** Study on decoction's effect of different processed rhizomes of *Cibotium barometz* on retinoic acid induced male rats osteoporosis. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2014;39(6):1011-1015.
11. **Xie MP, Li L, Lu AQ, Zheng YP, Zang CX, Sun H, Wang SJ.** Phenolic acid and glycosides from rhizomes of *Cibotium barometz*. *Chin Tradit Herb Drugs* 2016;47(2):194-199. <https://doi.org/10.7501/j.issn.0253-2670.2016.02.002>.
12. **Al-Wajeeh NS, Hajrezaie M, Al-Henhena N, Kamran S, Bagheri E, Zahedifard M, Saremi K, Noor SM, Ali HM, Abdulla MA.** The antiulcer effect of *Cibotium barometz* leaves in rats with experimentally induced acute gastric ulcer. *Drug Des De-vel Ther* 2017;11:995-1009. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S107018>.
13. **Heng YW, Ban JJ, Khoo KS, Sit NW.** Biological activities and phytochemical content of the rhizome hairs of *Cibotium barometz* (Cibotiaceae). *Ind Crops Prod* 2020;153:112612. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112612>.
14. **Wang L, Xu H, Yu L, Zhu Z, Ye H, Liu L, Li X, Peng J.** Simultaneous separation and analysis of five compounds in *Cibotium barometz* by micellar electrokinetic chromatography with large-volume sample stacking. *Separations* 2021;8(9):147. <https://doi.org/10.3390/separations8090147>.
15. **Xie MP, Li L, Sun H, Lu AQ, Zhang B, Shi JG, Zhang D, Wang SJ.** Hepatoprotective hemiterpene glycosides from the rhizome of *Cibotium barometz* (L.) J. Sm. *Phytochemistry* 2017;138(1):128-133. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2017.02.023>.
16. **Li L, Xie M-P, Sun H, Lu A-Q, Zhang B, Zhang D, Wang S-J.** Bioactive phenolic acid-substituted glycoses and glycosides from rhizomes of *Cibotium barometz*. *J Asian Nat Prod Res* 2019;21(10):947-953. <https://doi.org/10.1080/10286020.2018.1563076>.
17. **Chen G-Y, Wang Y-F, Yu X-B, Liu X-Y, Chen J-Q, Luo J, Tao Q-W.** Network pharmacology-based strategy to investigate the mechanisms of *Cibotium barometz* in treating osteoarthritis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2022;2022:1826299. <https://doi.org/10.1155/2022/1826299>.
18. **Kim NH, Lee JY, Kim CY.** Protective role of ethanol extract of *Cibotium barometz* (*Cibotium* Rhizome) against dexamethasone-induced muscle atrophy in C2C12 myotubes. *Int J Mol Sci* 2023;24(19). <https://doi.org/10.3390/ijms241914798>.
19. **Li Y, Zhang N, Peng X, Ma W, Qin Y, Yao X, Huang C, Zhang X.** Network pharmacology analysis and clinical verification of Jishe Qushi capsules in rheumatoid arthritis treatment. *Medicine (Baltimore)* 2023;102(34):e34883. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000034883>.

20. Ji Z, Fan B, Chen Y, Yue J, Chen J, Zhang R, Tong Y, Liu Z, Liang J, Duan L. Functional characterization of triterpene synthases in *Cibotium barometz*. *Synth Syst Biotechnol* 2023;8(3):437-444. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.synbio.2023.06.005>.
21. Lai HY, Lim YY, Tan SP. Antioxidative, tyrosinase inhibiting and antibacterial Activities of leaf extracts from medicinal ferns. *Biosci Biotechnol Biochem* 2009;73(6):1362-1366. <https://doi.org/10.1271/bbb.90018>.
22. Mai W, Chen D, Li X. Antioxidant activity of Rhizoma Cibotii *in vitro*. *Adv Pharm Bull* 2012;2(1):107-114. <https://doi.org/10.5681/apb.2012.015>.
23. Zarib ANM, Zollappi ANH, Abidin MZ, Rahim MBHA, Gani SA, Hamid M, Khayat ME. Total phenolic, total flavonoid and antioxidant activity of extract from rhizome of *Cibotium barometz* prepared by various solvents. *Malays J Biochem Mol Biol* 2018;21(2):17-22.
24. Wen CC, Shyur LF, Jan JT, Liang PH, Kuo CJ, Arulselvan P, Wu JB, Kuo SC, Yang NS. Traditional Chinese medicine herbal extracts of *Cibotium barometz*, *Gentiana scabra*, *Dioscorea batatas*, *Cassia tora*, and *Taxillus chinensis* inhibit SARS-CoV replication. *J Tradit Complement Med* 2011;1(1):41-50. [https://doi.org/10.1016/S2225-4110\(16\)30055-4](https://doi.org/10.1016/S2225-4110(16)30055-4).
25. Shi Y, Wang X, Wang N, Li FF, You YL, Wang SQ. The effect of polysaccharides from *Cibotium barometz* on enhancing temozolomide-induced glutathione exhausted in human glioblastoma U87 cells, as revealed by 1H NMR metabolomics analysis. *Int J Biol Macromol* 2020;156:471-484. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.03.243>.
26. Fu C, Zheng C, Lin J, Ye J, Mei Y, Pan C, Wu G, Li X, Ye H, Liu X. *Cibotium barometz* polysaccharides stimulate chondrocyte proliferation *in vitro* by promoting G1/S cell cycle transition. *Mol Med Rep* 2017;15(5):3027-3034. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6412>.
27. Peng Z, Xu R, You Q. Role of traditional Chinese medicine in bone regeneration and osteoporosis. *Front Bioeng Biotechnol* 2022;10:911326. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.911326>.
28. Cuong NX, Minh CV, Kiem PV, Huong HT, Ban NK, Nhiem NX, Tung NH, Jung JW, Kim HJ, Kim SY, Kim JA, Kim YH. Inhibitors of osteoclast formation from Rhizomes of *Cibotium barometz*. *J Nat Prod* 2009;72(9):1673-1677. <https://doi.org/10.1021/np9004097>.
29. Zhao X, Wu ZX, Zhang Y, Yan YB, He Q, Cao PC, Lei W. Anti-osteoporosis activity of *Cibotium barometz* extract on ovariectomy-induced bone loss in rats. *J Ethnopharmacol* 2011;137(3):1083-1088. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.07.017>.
30. Huang D, Zhang M, Chen W, Zhang D, Wang X, Cao H, Zhang Q, Yan C. Structural elucidation and osteogenic activities of two novel heteropolysaccharides obtained from water extraction residues of *Cibotium barometz*. *Ind Crops Prod* 2018;121:216-225. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.04.070>.
31. Huang D, Zhang M, Yi P, Yan C. Structural characterization and osteoprotective effects of a novel oligo-glucomannan obtained from the rhizome of *Cibotium barometz* by alkali extraction. *Ind Crops Prod* 2018;113:202-209. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.01.034>.
32. Huang D, Hou X, Zhang D, Zhang Q, Yan C. Two novel polysaccharides from rhizomes of *Cibotium barometz* promote bone formation via activating the BMP2/SMAD1 signaling pathway in MC3T3-E1 cells. *Carbohydr Polym* 2020; 231:115732. Available en: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115732>.
33. Virgili F, Marino M. Regulation of cellular signals from nutritional molecules: a specific role for phytochemicals, beyond antioxidant activity. *Free Radic Biol Med* 2008;45(9):1205-1216. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.08.001>.
34. Pomarón C. Dietética en los síndromes de riñón y vejiga. *Rev Int Acupunt* 2012;6(2):77-82. [https://doi.org/10.1016/S1887-8369\(12\)70057-1](https://doi.org/10.1016/S1887-8369(12)70057-1).

35. Williams Ibarra J, Carrero Y, Vargas JH, Acosta M. Capacidad pro-apoptótica *in vitro* de *Valeriana rígida* y *Valeriana decussata* sobre una línea celular de cáncer de mama. *Invest Clín* 2022;63(4):376-387. <https://doi.org/10.54817/IC.v63n4a05>.
36. Lim YY, Quah EPL. Antioxidant properties of different cultivars of *Portulaca oleracea*. *Food Chem* 2007;103(3):734-740. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.09.025>.
37. Kalsi HK, Major R, Jawad H. Alvogyl or Alveogyl? *Br Dent J* 2020;229(4):211. <https://doi.org/10.1038/s41415-020-2073-x>.
38. Ehab K, Abouldahab O, Hassan A, Fawzy El-Sayed KM. Alvogyl and absorbable gelatin sponge as palatal wound dressings following epithelialized free gingival graft harvest: a randomized clinical trial. *Clin Oral Investig* 2020;24(4):1517-1525. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03254-z>.
39. Assari AS, Alrafie HS, Al Ghashim AH, Talic FN, Alahmari AM, Al Manea MY, Alrashdan RY. Effectiveness of different socket dressing materials on the postoperative pain following tooth extraction: a randomized control trial. *J Med Life* 2022;15(8):1005-1012. <https://doi.org/10.25122/jml-2022-0140>.
40. Torres-Rosas R. Generalidades de la elaboración de la revisión sistemática en acupuntura. *Rev Int Acupunt* 2022;16(3):100192. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.acu.2022.100192>.
41. Manzo-Toledo A, Torres-Rosas R, Mendieta-Zerón H, Arriaga-Pizano L, Argüeta-Figueroa L. Hydroxychloroquine in the treatment of covid-19 disease: A systematic review and meta-analysis. *Med J Indones* 2021;30(1):20-32. <https://doi.org/10.13181/mji.oa.205012>.