

## Actividad farmacológica y composición fitoquímica de *Bidens pilosa* L.

Pharmacological activity and phytochemical composition of *Bidens pilosa* L.

José Miguel Calderín-Miranda<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0310-6949>

Brayan Aguiar Mendoza<sup>1</sup> <https://0000-0001-8059-8505>

María Teresa Díaz-Soto<sup>1</sup> <https://0000-0003-4663-0879>

<sup>1</sup>Universidad de la Habana, Instituto de Farmacia y Alimentos. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [jm.calderin5@gmail.com](mailto:jm.calderin5@gmail.com)

### RESUMEN

**Introducción:** *Bidens pilosa* L. es una hierba anual originaria de Sudamérica que está ampliamente extendida por todo el mundo, especialmente en las regiones tropicales y subtropicales. La rica composición fitoquímica de *Bidens pilosa* permite que sea empleada para el tratamiento de más de 41 tipo de enfermedades en humanos y animales.

**Objetivo:** Argumentar mediante evidencias científicas publicadas en los últimos años, el amplio espectro terapéutico de *Bidens pilosa* L.

**Métodos:** Se realizó una revisión de la literatura publicada en el periodo 2011-2021, en inglés y español, disponible en los repositorios Scielo, Scopus, Pubmed/Medline y Mediagraphic. Se utilizó el motor de búsqueda de Google Académico. Se obtuvo un total de 142 documentos dispuestos en resúmenes y textos completos, de ellos se seleccionaron 50 para el estudio, de los cuales el 82 % fueron publicados en los últimos 5 años.

**Conclusiones:** El conocimiento generado en los últimos años sobre las propiedades farmacológicas de *Bidens pilosa* L. respalda su amplia utilización tradicional y abre caminos a la obtención de productos con marcado potencial terapéutico. El amplio espectro de propiedades medicinales que posee ubica a

esta planta como una fuente de metabolitos activos que puede ser empleado, no solo para tratar un estado patológico, sino para prevenir su desarrollo. **Palabras clave:** *Bidens pilosa*; actividad farmacológica; composición fitoquímica; antimicrobiana; antiinflamatoria; antioxidante; toxicología.

## ABSTRACT

**Introduction:** *Bidens pilosa* L. is an annual herb from South America that is widely spread throughout the world, especially in tropical and subtropical regions. The rich phytochemical composition of *Bidens pilosa* allows it to be used for the treatment of more than 41 types of diseases in humans and animals.

**Objective:** Show through scientific evidence published in recent years, the broad therapeutic spectrum of *Bidens pilosa* L.

**Methods:** A review of the literature published in the period 2011-2021, in English and Spanish, available in Scielo, Scopus, Pubmed/Medline and Mediagraphic repositories was carried out. Google Scholar search engine was used. A total of 142 documents were obtained in abstracts and full texts, of which 50 were selected for the study, of which 82% were published in the last 5 years.

**Conclusions:** The knowledge generated in recent years about the pharmacological properties of *Bidens pilosa* L. supports its wide traditional use and opens paths to obtain products with marked therapeutic potential. The wide spectrum of medicinal properties that it possesses places this plant as a source of active metabolites that can be used, not only to treat a pathological state, but to prevent its development.

**Keywords:** *Bidens pilosa*; pharmacological activity; phytochemical composition; antimicrobial; anti-inflammatory; antioxidant; toxicology.

Recibido: 22/06/2021

Aceptado: 26/10/2021

## Introducción

Las plantas constituyen una importante fuente de compuestos con actividad farmacológica que pueden emplearse para mantener y mejorar la salud humana y también para el tratamiento de afecciones o enfermedades específicas.<sup>(1)</sup> El uso de plantas con conocido potencial medicinal se remonta a la antigüedad y es una de las prácticas humanas más difundidas entre todas las culturas. Los conocimientos ancestrales acumulados en el tiempo, su accesibilidad y su bajo costo, convierten a las plantas medicinales en una importante alternativa

terapéutica en la atención primaria de salud, hecho que ha permitido que su uso se mantenga hasta la actualidad a pesar del abrumador desarrollo de la industria farmacéutica.<sup>(2)</sup>

Aunque con el tiempo el empleo de plantas medicinales ha quedado prácticamente relegado a grupos humanos de bajos recursos, en las últimas décadas se ha evidenciado la iniciativa de países desarrollados de promover el uso de fitofármacos como sustitución y complemento de las terapias medicamentosas de origen sintético. De esta manera se busca, fundamentalmente, mitigar la contaminación que provoca la industria farmacéutica y disminuir la toxicidad asociada a muchas terapias.<sup>(3)</sup>

Los productos naturales han tenido un papel fundamental en el desarrollo de medicamentos a lo largo de la historia. Numerosas investigaciones científicas se han centrado en las plantas medicinales con el objetivo de encontrar nuevos productos terapéuticos. La identificación, caracterización y aislamiento de metabolitos con interés farmacológico ha permitido la obtención de compuestos activos y en otros casos, el punto de partida para la obtención, a partir de la síntesis química, de una molécula lo suficientemente eficaz en el tratamiento de un determinado estado patológico.<sup>(4)</sup>

*Bidens pilosa* L. es una hierba anual originaria de Sudamérica que está ampliamente extendida por todo el mundo, especialmente en las regiones tropicales y subtropicales. Es miembro de la familia Asteraceae, uno de los linajes de especies medicinales más reconocidos y estudiados.<sup>(5)</sup> Las hojas, las flores, las semillas, los tallos y las raíces de *B. pilosa* se utilizan en la medicina popular como polvo seco, decocción, maceración o tintura. Su uso tradicional se ha registrado en América, África, Asia y Oceanía y existe un creciente interés mundial por sus propiedades, lo cual se ha evidenciado en los últimos años con un importante número de estudios reportados. La rica composición fitoquímica de *B. pilosa* permite que sea empleada para el tratamiento de más de 41 tipo de enfermedades en humanos y animales.<sup>(6)</sup>

Sobre la base de lo expuesto anteriormente y considerando que, para establecer la aplicación clínica de una planta medicinal es necesario vincular su uso tradicional con rigurosos estudios que aporten el conocimiento científico suficiente para respaldar su aplicación; el presente trabajo tiene como objetivo argumentar mediante evidencias científicas publicadas en los últimos años, el amplio espectro terapéutico de *Bidens pilosa* L.

## Métodos

Se realizó una revisión de la literatura publicada en el periodo 2011-2021, en inglés y español, disponible en los repositorios Scielo, Scopus, PubMed/Medline y Mediagraphic. Se utilizó el motor de búsqueda de Google Académico. Se emplearon en la búsqueda descriptores como: *B. pilosa*, actividad farmacológica, antiviral, antibacteriana, antifúngica, antiparasitaria, antimicrobiana, antioxidante, cáncer, antiinflamatoria, analgésica, toxicología, y sus equivalentes en inglés. Se obtuvo un total de 142 documentos dispuestos en resúmenes y textos completos. Los criterios de selección incluyeron documentos de procedencia nacional e internacional; con fecha de publicación en los últimos 10 años, preferiblemente en el presente quinquenio; con temáticas compatibles con los descriptores de búsqueda utilizados. Se seleccionaron 50 documentos para el presente estudio, de los cuales el 82 % fueron publicados en los últimos 5 años.

### *Bidens pilosa* L.

*B. pilosa* fue recolectada y taxonómicamente clasificada por primera vez por Carl Linnaeus (Cuadro) en 1753 quien la asignó al género *Bidens*.<sup>(7)</sup> Crece como una planta lampiña o algo pubescente y ramificada de 30 cm a 100 cm de altura, aunque puede alcanzar 150 cm en entornos favorables. Tiene hojas opuestas a veces alternas, en la parte superior pecioladas, y cabezuelas florales terminales, compuestas por flores tubulares y radiadas de color amarillo intenso, y las radicales con sobresalientes pétalos blancos. Sus aquenios son negros, largos y estrechos (Fig. 1).<sup>(7,8)</sup>

Cuadro - Taxonomía de *B. pilosa*<sup>(9)</sup>

Reino	Plantae
Clase	Magnoliopsida
Orden	Asterales
Familia	Asteraceae
Subfamilia	Asteroideae
Tribu	Coreopsideae
Género	<i>Bidens</i>
Especie	<i>Bidens pilosa</i> L.

*B. pilosa* prefiere el pleno sol, un suelo moderadamente seco y terrenos yermos. Su ciclo vegetativo es anual y se propaga mediante semillas. Una sola planta puede producir entre 3000 y 6000 semillas y son viables durante al menos 3 años. La germinación de las semillas se presenta entre 4 y 5 veces al año. Debido a sus tendencias invasivas, *B. pilosa* se considera generalmente una mala hierba y requiere técnicas agrícolas mínimas.<sup>(10)</sup> Es conocida por una amplia variedad de nombres comunes como amor seco, masiquía, cadillo, romerillo, entre otros.<sup>(11)</sup>



Fuente: Kuo TF y otros.<sup>(12)</sup>

Fig. 1 - A) Partes aéreas de *Bidens pilosa*, B) flores, y achenios C)

### Composición fitoquímica

Las propiedades terapéuticas de *B. pilosa* se relacionan con la amplia variedad de fitoquímicos bioactivos identificados en esta planta; se reporta la presencia de más de 300 metabolitos que incluyen flavonoides, poliacetilenos, compuestos fenólicos simples, alcaloides, taninos y terpenoides, entre otros (Tabla). Los flavonoides, en particular, constituyen una clase predominante de metabolitos en esta planta.<sup>(11,13)</sup>

Tabla - Principales metabolitos identificados en *B. pilosa*.

Metabolitos	Actividad farmacológica	Parte de la planta	Referencias
Flavonoides	Antiinflamatoria	Partes aéreas	(14,15,16,17)
		Toda la planta	(1,18,19,20,21)
		Hojas	(22,23,24)
	Antioxidante	Partes aéreas	(14,15,16,17)
		Toda la planta	(25,26,27)
		Hojas	(28,29,30,31)
		Tallo	(28)
Antibacteriana	Hojas	(7)	
Citotóxica	Toda la planta	(27)	
Ácidos grasos	Antiinflamatoria	Toda la planta	(32)
	Antioxidante	Toda la planta	(32)
Taninos	Antibacteriana	Toda la planta	(33)
		Hojas	(10,34)
	Antioxidante	Hojas	(35,36)
	Antifúngica	Hojas	(10,34,35,36)
	Antiviral	Hojas	(35,36)
Poliacetilenos	Antiangiogénica	Toda la planta	(37)
	Analgésica	Hojas	(22)
Compuestos fenólicos simples	Antifúngica	Toda la planta	(1,19)
	Antiinflamatoria	Toda la planta	(1,19)
	Antibacteriana	Toda la planta	(1,19)
		Hojas	(31)
	Antiviral	Toda la planta	(1,19)
		Partes aéreas	(38)

	Antioxidante	Toda la planta	(26)
		Partes aéreas	(39)
	Antiparasitaria	Hojas	(40)
	Citotóxica	Partes aéreas	(39)
Triterpenos	Antitumoral	Partes aéreas	(17,41)
Alcaloides	Analgésica	Hojas	(7)
		Hojas	(35)
	Antiparasitaria	Toda la planta	(42)

## Propiedades terapéuticas

### Actividad antifúngica

*Angelini* y otros<sup>(1)</sup> estudiaron los efectos antifúngicos de extractos de diferentes partes de *B. pilosa* contra cepas patógenas seleccionadas (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*). Todos los extractos provocaron inhibición del crecimiento fúngico; principalmente los extractos metanólicos y de acetato de etilo de la raíz y las hojas, que mostraron la mayor actividad, siendo efectivos sobre el crecimiento de *C. albicans* y dermatofitos.

El efecto antimicótico se asoció a la presencia de ácido caftárico en los extractos, lo cual se comprobó mediante análisis *in silico* de acoplamiento para predecir la posible interacción de dicho compuesto con la lanosterol 14-alfa-desmetilasa, que desempeña un papel fundamental en el metabolismo de los hongos. Los resultados demostraron la capacidad del ácido caftárico para interactuar con el sitio activo de la enzima mediante la formación tanto de puentes de hidrógeno como de interacciones alquílicas. En este estudio se destaca la importancia de los compuestos fenólicos en la mediación, aunque sea parcial, de los efectos antifúngicos inducidos por los extractos de *B. pilosa*.

Un resultado similar fue reportado por *Nthulane* y otros<sup>(19)</sup> que demostraron el efecto antimicótico de los extractos de acetato de etilo, metanol y diclorometano de *B. pilosa* sobre *C. albicans*, en un estudio donde analizaron la actividad de dichos extractos sobre microorganismos causantes de enfermedades de transmisión sexual. La concentración mínima inhibitoria (CMI) de los tres extractos frente a la *C. albicans* fue 0,4 mg/mL, por lo cual su efecto antifúngico se consideró bueno.

Sin embargo, en un trabajo anterior donde se evaluaron extractos con los mismos solventes y otro con hexano, la mayor actividad contra el crecimiento de *C. albicans* lo presentaron el extracto de acetato de etilo del tallo y el extracto de hexano de la raíz de *B. pilosa*, ambos a la concentración de 6,25 mg/mL. En este caso, se consideró un efecto moderado contra el crecimiento del patógeno. En este mismo estudio, ninguno de los extractos del tallo de la planta mostró actividad contra *Rhizopus*, en cambio, el extracto de hexano de la raíz exhibió una alta actividad contra este patógeno comparable al control.<sup>(43)</sup> Ajanaku y otros<sup>(35)</sup> reportaron 3,125 mg/mL como CMI para los extractos metanólico y de acetato de etilo de hojas de *B. pilosa* frente a *C. albicans* y a *Rhizopus*, respectivamente.

En otro reporte donde se evaluó el efecto inhibitorio en el crecimiento de *C. albicans* de los aceites esenciales obtenidos de las hojas de *B. pilosa* por diferentes métodos de extracción, también quedaron demostradas las propiedades antimicóticas de esta planta. En dicho estudio, no se observaron diferencias significativas en cuanto a la actividad antimicrobiana de los aceites esenciales obtenidos por cada método de extracción. El efecto antifúngico observado fue asociado al  $\beta$ -cariofileno presente en todos los aceites esenciales.<sup>(34)</sup>

Las diferencias reportadas en cuanto al efecto de los productos analizados pueden estar relacionada entre otros factores a la distribución irregular de los metabolitos asociados al efecto terapéutico en las diferentes partes de la planta y a los diferentes entornos ecológicos de procedencia de la materia vegetal. Por otra parte, la heterogeneidad en cuanto a la asociación de un compuesto con el efecto antifúngico puede estar condicionada por el hecho de que independientemente de que existan metabolitos más eficaces que otros, en este sentido, varios compuestos pueden ser activos sobre el crecimiento de este tipo de patógenos.

### Actividad antiparasitaria

El efecto antiparasitario de los extractos acuoso y acetónico de *B. pilosa* contra *Toxoplasma gondii* fue reportado por Mota y otros<sup>(42)</sup> El tratamiento de *T. gondii* antes de infectar las células demostró un efecto inhibitorio y contra la replicación del patógeno superior al efecto provocado por el tratamiento que recibieron las células ya infectadas, lo cual sugiere mayor actividad de los extractos contra el parásito extracelular. No obstante, en ambas condiciones experimentales se observó un buen efecto antiparasitario de ambos extractos.



De manera similar, ambos preparados provocaron una disminución significativa de la carga parasitaria en el tejido cerebral de ratones infectados por *T. gondii*.

En ese estudio, el efecto antiprotozario de los extractos de *B. pilosa* fue atribuido a la presencia de mutarasa K extraída de la planta, una lectina que se considera puede actuar sobre el apicoplasto de *T. gondii*, interfiriendo en su síntesis de proteínas. No obstante, debido a los índices terapéuticos calculados a partir de ciertas condiciones experimentales, se plantea que otros componentes del extracto pueden estar contribuyendo, junto con la lectina, a un efecto más directo y efectivo para controlar la infección del parásito.

*Noumedem* y otros<sup>(40)</sup> reportaron la evaluación de la actividad antiplasmódicas *in vitro* de los extractos crudos y las fracciones de las hojas de *B. pilosa*. Todos los extractos probados provocaron una variación de la parasitemia con respecto al crecimiento normal del control negativo, lo cual estuvo asociado al efecto de los productos ensayados. Los extractos de acetato de etilo y metanólico de *B. pilosa* demostraron una mayor actividad antiplasmódica que el extracto acuoso, lo cual se atribuyó a una mayor extracción de compuestos activos con esos solventes. El 2, 4-bis (1,1-dimetiletil) fenol fue asociado a la actividad antiplasmódica.

Un estudio reportado evaluó el efecto tripanocida de los extractos crudos de *B. pilosa* y *Physalis peruvian* contra *Trypanosoma brucei rhodensiense*.<sup>(44)</sup> Los resultados mostraron que, entre los dos extractos herbales probados, *Bidens pilosa* tuvo los mejores efectos tripanocidas *in vitro*, con una CIM de 125 µg/ml tras 48 horas de incubación. La dosis para la cual se observó mayor efecto y menor toxicidad del extracto de *B. pilosa* en el experimento *in vivo* fue 250 mg/kg. En este estudio no se reportó una posible asociación entre compuestos activos presentes en los extractos y los efectos tripanocidas observados.

Los resultados de estos estudios muestran la versatilidad y efectividad de *B. pilosa* en el tratamiento de infecciones causadas por parásitos que son muy comunes en muchos países, lo cual destaca la repercusión terapéutica de esta planta.

### Actividad antibacteriana

Un estudio reportado evaluó el efecto antibacteriano de *B. pilosa* frente a *Mycobacterium tuberculosis*,<sup>(45)</sup> el cual demostró que la planta presentaba actividad bactericida contra dicho microorganismo. Entre todos los productos obtenidos de la planta, la fracción hexánica fue la más activa, exhibiendo un CMI

de 190 µg/mL. Además, se evaluó la actividad contra los patógenos *Mycobacterium smegmatis*, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*.

La fracción de acetato de etilo mostró efecto contra *Mycobacterium smegmatis* a una concentración de 1000 µg/mL y contra *Staphylococcus aureus*, a 200 µg/mL. Un resultado similar fue observado en un estudio que comparaba la actividad de varios extractos de *B. pilosa* del tallo y la raíz contra *M. tuberculosis*. En este caso, el análisis *in vitro* evidenció que solo la fracción hexánica de la raíz fue activa frente a las cepas de *M. tuberculosis* ensayadas.<sup>(43)</sup> Estos resultados se asocian con los de un reporte en el que se estudió la actividad de extractos y fracciones de las hojas de *B. pilosa* contra *M. tuberculosis*,<sup>(35)</sup> la fracción hexano/metanol fue la que exhibió mayor actividad contra esta bacteria, con un CMI de 6,25 µg/mL. En este caso la fracción metanólica fue la más activa sobre el resto de las bacterias ensayadas (*Bacillus subtilis*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*). La CMI del extracto etanólico contra estas bacterias según Singh y otros<sup>(31)</sup> estuvo en el intervalo de 80 µg/mL a 380 µg/mL.

El extracto de etanol también resultó el más efectivo en un estudio de la actividad de *B. pilosa* sobre las bacterias de la piel.<sup>(36)</sup> La CMI en este reporte estuvo en el intervalo de 25 mg/mL a 250 mg/mL y en este caso la mayor actividad de los extractos fue contra los microorganismos gramnegativos en contraposición a lo reportado en la mayoría de los estudios antibacterianos de *B. pilosa*. En este estudio el efecto antibacteriano fue asociado al alto contenido de taninos en los extractos, al igual que en otro reporte donde se afirma que estos metabolitos deben la acción antibacteriana a su capacidad de inactivar las adhesiones microbianas, las enzimas y las proteínas de transporte de la envoltura celular.<sup>(10)</sup> En este último, los valores de CMI fueron inferiores a los de la concentración mínima bactericida (CMB), lo que sugiere que los extractos fueron bacteriostáticos a bajas concentraciones, pero bactericidas a altas concentraciones.

Por su parte, Bosibori y otros<sup>(33)</sup> estudiaron la actividad antibacteriana *in vivo* de *B. pilosa* en un ensayo con ratones infectados con *E. coli* en el cual el extracto alcohólico produjo un potente efecto contra dicho microorganismo.

Estos estudios amplían el conocimiento de la actividad antibacteriana de *B. pilosa* y respaldan su uso tradicional en el tratamiento de infecciones causadas por estos patógenos.

## Actividad antiviral

La actividad de *B. pilosa* sobre los virus también ha sido estudiada. Nakama y otros<sup>(38)</sup> demostraron la actividad antiviral del extracto de *B. pilosa* contra el virus del herpes simple tipo 1 y tipo 2 (VHS-1 y VHS-2, respectivamente) tanto *in vitro* como *in vivo*. En este caso, se plantea que el extracto de *B. pilosa* fue capaz de inhibir la síntesis biológica del virus y su entrada a las células. Además, cuando fue puesto en contacto directo con el patógeno exhibió un importante efecto virucida, asociado al efecto del ácido cafeico presente en el extracto.

También se observó actividad *in vitro* frente a cepas salvajes y resistentes de VHS-1. Los ratones infectados con el virus y tratados antes y después de la infección con el extracto, mostraron una mayor tasa de supervivencia. El efecto protector de *B. pilosa* en ratones fue relacionado con una actividad inmunomoduladora del extracto, así como con un efecto antiviral directo. Nthulane y otros<sup>(19)</sup> estudiaron la actividad de varios extractos de *B. pilosa* sobre la transcriptasa inversa del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). El extracto de acetato de etilo exhibió una buena actividad inhibitoria con un porcentaje del 80 % seguido por los de diclorometano y metanol con 65 % y 55 %, respectivamente.

## Actividad analgésica y antiinflamatoria

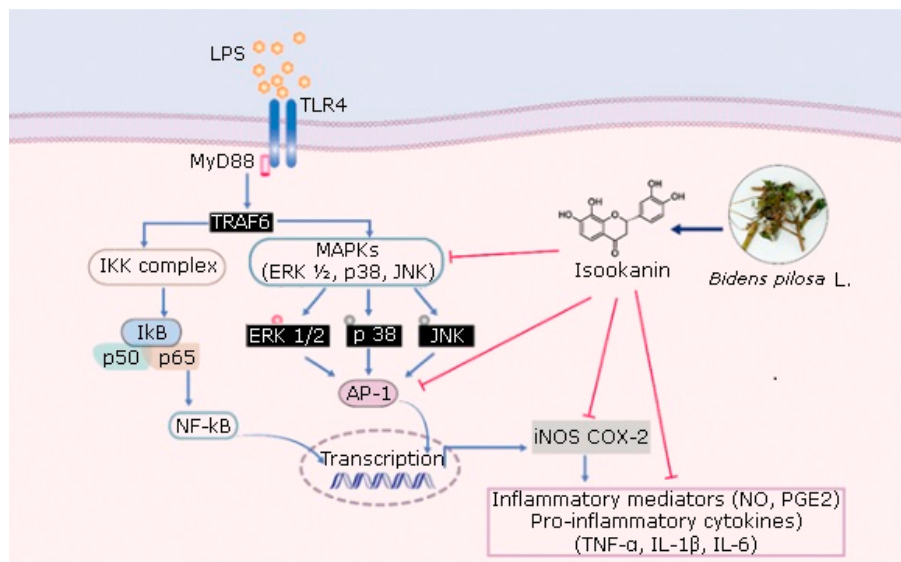
Fotso y otros<sup>(24)</sup> estudiaron el efecto analgésico y antiinflamatorio *in vivo* de la fracción de acetato de etilo del extracto de diclorometano/metanol (1:1) de las hojas de *B. pilosa*. El producto ensayado exhibió actividad analgésica periférica similar a las del ácido acetil salicílico empleado como control, debido a la inhibición de la ciclooxigenasa y a la posterior inhibición de la liberación de otros mediadores endógenos del dolor. También se observó efecto analgésico central, similar al control (tramadol, 20 mg/kg), debido a la inhibición de las fibras A $\delta$  o C, o ambas. Por lo tanto, se observó actividad analgésica por ambos tipos de mecanismos centrales y periféricos. En cuanto a la actividad antiinflamatoria, se evidenció un efecto similar al de la indometacina usada como control, contra las tres fases de la inflamación inducida por la carragenina y contra el edema inducido por dextrano. Los efectos observados fueron asociados a flavonoides bioactivos identificados en la fracción de acetato de etilo analizada y que tienen conocida actividad antiinflamatoria. Estos resultados son afines a los obtenidos por Wahyuddin y otros<sup>(20)</sup> y Ezeonwumelu y otros.<sup>(22)</sup>

La capacidad antiinflamatoria de los flavonoides totales obtenidos de *B. pilosa* fue estudiada en un modelo de artritis inducida por colágeno en ratas.<sup>(18)</sup> En los animales que recibieron tratamiento con *B. pilosa* se evidenció una evolución

favorable de todas las variables macroscópicas y una disminución de los niveles séricos y tisulares del ligando del receptor activador del factor nuclear  $\kappa$ B, del factor de necrosis tumoral (TNF), las interleucinas (IL) 1 $\beta$  e IL-17, así como un aumento de osteoprotegerina.

La presencia de flavonoides también fue asociada con un efecto antiinflamatorio en un estudio reportado por *Xin* y otros<sup>(14)</sup> En este caso fue aislada a partir del extracto acuoso de *B. pilosa* la isookanina, un fitoquímico del tipo de los flavonoides al cual le fue evaluado el efecto antiinflamatorio empleando macrófagos estimulados con lipopolisacáridos (LPS). El estudio demostró que la isookanina reduce la producción de mediadores proinflamatorios (óxido nítrico, prostaglandina E<sub>2</sub>) al inhibir la expresión del óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2), en los macrófagos estimulados. La isookanina también inhibió la expresión de la proteína activadora 1 (AP-1) y disminuyó la fosforilación de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) p38 y la quinasa c-Jun N-terminal (JNK) en la vía de señalización MAPK. Además, redujo la producción de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8 inducida por el LPS en las células (Fig. 2).

*Zhang* y otros<sup>(23)</sup> también reportaron el efecto inhibitorio de *B. pilosa* frente a la producción de IL-1 $\beta$ , el FasL y TNF- $\alpha$  en un modelo de ojo seco por deficiencia de andrógenos en ratas, lo cual demostró la capacidad del extracto acuoso de esta planta para mantener la estabilidad de la película lagrimal e inhibir la inflamación de la glándula lagrimal.



Fuente: Xin YJ y otros.<sup>(14)</sup>

**Fig. 2** - El mecanismo antiinflamatorio de la isookanina aislada de *Bidens pilosa* L. está asociado a la inhibición de las vías de señalización AP-1 y MAPK mediadas por el receptor tipo Toll 4 (TLR4) e inducidas por LPS.

La actividad antiinflamatoria mediante la modulación de la respuesta inmunológica también fue reportada en un estudio en el cual se investigó el efecto de un extracto supercrítico en un modelo de enfermedad inflamatoria intestinal inducido en ratas.<sup>(32)</sup> En este estudio se observó una disminución en los niveles de IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$  y, además, un aumento de la citoquina antiinflamatoria IL-10. El efecto terapéutico observado fue atribuido fundamentalmente a la presencia de ácidos grasos de cadena larga en el extracto estudiado.

El análisis del efecto antiinflamatorio *in vivo* del zumo fresco de las partes aéreas de *B. pilosa* en un modelo de edema de oreja inducido por aceite de Croton en ratones albinos fue reportado por Brito y otros.<sup>(46)</sup> En este estudio, en contraposición a lo reportado para otras formas de preparación, no se observó efecto antiinflamatorio del producto analizado lo cual se atribuyó a la ineficiencia del método empleado para extraer las cantidades necesarias de metabolitos responsables de la acción farmacológica.

Estos estudios respaldan los efectos antiinflamatorios y analgésicos observados en el uso tradicional de *B. pilosa* y demuestran que en la planta existen metabolitos capaces de provocar dichos efectos a través de diferentes mecanismos de acción, fundamentalmente se destaca la capacidad antiinflamatoria de los flavonoides.

### Actividad anticancerígena

El efecto antileucémico del extracto acuso de *B. pilosa* fue reportado por Nakama y otros.<sup>(39)</sup> El estudio evidenció que el extracto tuvo efectos supresores sobre el crecimiento de líneas celulares infectadas por el virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (VLHT-1). Los extractos ensayados produjeron un arresto del ciclo celular e indujeron la apoptosis de las células infectadas por VLHT-1. Se demostró una reducción de la expresión de las proteínas envueltas en la transición G<sub>1</sub>/S del ciclo celular y en la supresión apoptótica. De igual forma, los extractos de *B. pilosa* suprimieron el crecimiento tumoral desarrollado en ratones con inmunodeficiencia severa combinada que fueron inoculados con células T infectadas por VLHT-1. El efecto citotóxico fue asociado fundamentalmente al ácido cafeico presente en los extractos.

Shen y otros<sup>(41)</sup> reportaron la actividad anticancerígena del extracto de éter de petróleo de *B. pilosa* contra células malignas de pulmón. Este estudio evidenció que el extracto de *B. pilosa* produjo un aumento en los niveles de Bax y caspasa 3 y una disminución de Bcl-2. El efecto anticancerígeno observado fue atribuido

al desencadenamiento de la vía de apoptosis mediada por las mitocondrias y asociado a la presencia de triterpenos, fundamentalmente de fitoesteroles. Yi y otros<sup>(25)</sup> reportaron el efecto antiproliferativo del extracto de acetato de etilo de *B. pilosa* frente a células malignas de tejido colorrectal. Flavonoides aislados a partir de los productos obtenidos de *B. pilosa* mostraron un efecto inhibitorio significativo en el crecimiento celular.

Por otra parte, la capacidad de *B. pilosa* de inhibir la angiogénesis fue demostrada por Yang y otros.<sup>(37)</sup> En este caso la citopiloína, un glucósido poliacetilénico aislado de *B. pilosa* disminuyó la supervivencia de las células tumorales en condiciones de hipoxia; produjo una disminución en la expresión de la proteína PKC $\alpha$ , que es una proteína relacionada al crecimiento y la propagación de los tumores en condiciones de hipoxia; y, además disminuyó la expresión de PDIA4, un regulador del crecimiento del cáncer en las células endoteliales.

Estos estudios destacan el potencial terapéutico de *B. pilosa* para el tratamiento de enfermedades oncológicas, que son estados patológicos donde se requieren no solo fármacos más efectivos, si no con menor toxicidad para el resto de las células sanas.

### Actividad antioxidante

La producción de especies oxidativas es inherente al normal funcionamiento de los organismos. Se generan durante procesos imprescindibles como la cadena transportadora de electrones mitocondrial y la actividad enzimática, entre otros, y tienen importantes funciones en el organismo. Sin embargo, cuando estas especies oxidativas sobrepasan las defensas antioxidantes endógenas, se genera un desequilibrio redox conocido como estrés oxidativo, un estado en el cual ocurren importantes afectaciones estructurales en las biomoléculas de las células y posteriormente en el tejido cuando el daño comienza a propagarse.<sup>(47)</sup> Es ampliamente conocido el rol patogénico del estrés oxidativo en múltiples enfermedades, por esta razón, el descubrimiento de moléculas terapéuticas con capacidad antioxidante constituye una tarea de singular importancia.

El conocimiento sobre el potencial antioxidante de *B. pilosa* ha aumentado en los últimos años. Abdel-Ghany y otros<sup>(15)</sup> reportaron los efectos protectores de los extractos acuosos y metanólicos de *B. pilosa* en modelos *in vivo* e *in vitro* de lesión hepática. Los extractos exhibieron un significativo efecto hepatoprotector ante el daño oxidativo inducido por tetracloruro de carbono y D-galactosamina en el modelo animal y por paracetamol en los cultivos primarios de hepatocitos

de rata. La evolución favorable de las variables analizadas en el estudio después del tratamiento con *B. pilosa* es indicativa de la capacidad de los compuestos presentes en los extractos para restaurar el balance redox.

El efecto protector de *B. pilosa* frente a la hepatotoxicidad y nefrotoxicidad inducida por CCl<sub>4</sub> en ratas fue estudiado por Ruiz-Pegoraro y otros<sup>(48)</sup> En este caso el grupo tratado con el producto obtenido a partir de *B. pilosa* alcanzó una normalización en los parámetros bioquímicos a niveles comparables con el grupo control negativo. Se conoce que durante el metabolismo de CCl<sub>4</sub> se generan radicales libres como el triclorometilo y el triclorometilperoxilo capaces de provocar importantes daños en las estructuras celulares, estos estudios resaltan la capacidad antioxidante de *B. pilosa*.

El efecto protector de *B. pilosa* también fue demostrado en un modelo de mucositis intestinal inducido por 5-fluorouracilo (5-FU), en el cual, el tratamiento con el producto obtenido a partir de la materia vegetal produjo una disminución de las concentraciones de malonildialdehído del 63 % con respecto al grupo control, así como un aumento de peso en los animales; variables que indican la actividad protectora de los metabolitos en dicho estado patológico.<sup>(49)</sup> Estos resultados están en concordancia con los reportados por Dos Santos y otros<sup>(21)</sup> en un modelo *in vitro* a base de células epiteliales al que le fue inducido toxicidad también con 5-FU. El efecto citoprotector observado fue atribuido a la capacidad del producto ensayado de mantener el estado redox.

Varios estudios coinciden en que el efecto antioxidante de *B. pilosa* se debe fundamentalmente a su riqueza en flavonoides.<sup>(15,25,31)</sup>

## Toxicología

El uso terapéutico de una planta debe ser respaldado con evaluaciones toxicológicas, por esta razón varios estudios desarrollados fundamentalmente en roedores, han evaluado la seguridad del tratamiento con *B. pilosa*.<sup>(3,6)</sup> Liang y otros<sup>(6)</sup> estudiaron la toxicidad oral subcrónica de *B. pilosa* durante 24 semanas en ratones que recibieron alimentación enriquecida con la planta. En este estudio se evidenció que la ingesta diaria de hasta 15 g/kg no provocó signos de toxicidad en los grupos tratados.

Mtopi y otros<sup>(3)</sup> también evaluaron la toxicidad subcrónica de *B. pilosa*, en este caso en ratas Wistar que recibieron una dosis diaria (100, 500 o 1000 mg/kg) del extracto acuoso de la planta por vía oral durante 4 semanas. Al final del tratamiento no se registraron variaciones significativas en el peso corporal, ni en

el peso de los principales órganos de detoxificación (hígado y riñones); tampoco se registró ninguna muerte. Sin embargo, al considerar cada sexo en particular, se observó que en los machos el coeficiente de variación del ancho de distribución de los eritrocitos aumentó significativamente en las dosis de 500 mg/kg y 1000 mg/kg. También en estas dosis, en el caso de las hembras, se evidenció una disminución significativa del recuento de glóbulos blancos. Estos estudios demuestran que *B. pilosa* tiene un margen de seguridad relativamente bueno. Sin embargo, las variaciones hematológicas observadas en las hembras destacan la necesidad de realizar otros estudios para determinar los efectos a largo plazo de los productos obtenidos de esta planta.

En un ensayo clínico fase I desarrollado en voluntarios sanos se evaluó la seguridad de una formulación mucoadhesiva que contenía *B. pilosa*. Los sujetos incluidos en el estudio realizaron enjuagues bucales con la formulación tres veces al día durante 10 días consecutivos. No se observaron efectos genotóxicos celulares y las variables bioquímicas analizadas no revelaron ninguna alteración. La formulación evaluada resultó segura y tolerable.<sup>(4)</sup>

A pesar de la evidencia científica acumulada hasta el momento sobre la seguridad de *B. pilosa*, los estudios de la toxicidad sistémica de esta planta en humanos y animales aún son insuficientes,<sup>(11)</sup> por esta razón, conociendo su amplio uso medicinal, se hace necesario determinar si la exposición a esta planta es segura. Es importante resaltar, además, que *B. pilosa* es reconocida por su capacidad hiperacumuladora de metales pesados como el cadmio y el arsénico. Se ha demostrado que las concentraciones de estos metales en los tejidos de la planta aumentan con el incremento del contenido de dichos metales en el suelo.<sup>(50)</sup> Por lo tanto, la recolección de *B. pilosa* para uso medicinal debe realizarse cuidadosamente, y el material vegetal debe ser analizado en caso de existir dudas sobre la presencia de altas concentraciones de metales pesados en la planta debido a su origen.<sup>(11)</sup>

## Conclusiones

El conocimiento generado en los últimos años sobre las propiedades farmacológicas de *B. pilosa* respalda su utilización tradicional y abre caminos a la obtención de productos con marcado potencial terapéutico. El amplio espectro de propiedades medicinales que posee, ubica a esta planta como una fuente de metabolitos activos que pueden ser empleados, no solo para tratar un estado patológico, sino para prevenir su desarrollo. Los estudios preclínicos realizados



con *B. pilosa* han aportado evidencias necesarias para la realización de etapas posteriores del proceso de desarrollo de nuevos fármacos. Aunque se reconoce que *B. pilosa* tiene un buen margen de seguridad, es necesario continuar el estudio de la toxicidad de esta planta.

## Referencias bibliográficas

1. Angelini P, Matei F, Flores GA, Pellegrino RM, Vuguziga L, Venanzoni R, *et al.* Metabolomic Profiling, Antioxidant and Antimicrobial Activity of *Bidens pilosa*. Processes. 2021;9:903. DOI: [10.3390/pr9060903](https://doi.org/10.3390/pr9060903)
2. Tello-Ceron G, Flores Pimentel M, Gómez Galarza V. Uso de las plantas medicinales del Distrito de Quero, Jauja, Región Junín, Perú. Ecol Apl. 2019;18(1). DOI: [10.21704/rea.v18i1.1301](https://doi.org/10.21704/rea.v18i1.1301)
3. Mtopi Bopda OS, Longo F, Boade F, Djomeni Dzeufiet PD, Dimo T. Sub-chronic toxicity of the leaf aqueous extract of *Bidens pilosa* Linn (Asteraceae) in male and female rats. J Med Plant Res. 2016;10(38):676-85. DOI: [10.5897/JMPR2016.6242](https://doi.org/10.5897/JMPR2016.6242)
4. Dos Santos Filho EX, Costa Arantes DA, Oton Leite AF, Batista AC, Mendonça EF, Marreto RN, *et al.* Randomized clinical trial of a mucoadhesive formulation containing curcuminoids (Zingiberaceae) and *Bidens pilosa* Linn (Asteraceae) extract (FITOPROT) for prevention and treatment of oral mucositis - phase I study. Chem Biol Interact. 2018;291:228-36. DOI: [10.1016/j.cbi.2018.06.010](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.06.010)
5. Benard P, Barugahare B. Effect of the Leaf Extract of *Bidens pilosa* on Haemostasis. J adv biol biotechnol. 2020;23(5):18-22. DOI: [10.9734/jabb/2020/v23i530155](https://doi.org/10.9734/jabb/2020/v23i530155)
6. Liang YC, Lin CJ, Yang CY, Chen YH, Yang MT, Chou FS, *et al.* Toxicity study of *Bidens pilosa* in animals. J Tradit Complement Med. 2019;10(2):150-57. DOI: [10.1016/j.jtcme.2019.04.002](https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2019.04.002)
7. Kayondo Nakibuule M, Ntulume I, Chans Mwandah D, Tibyangye J, Bashir A, Odoki M, *et al.* Anti-bacterial Activity of Crude Flavonoid Fraction from *Bidens pilosa* Leaves against Selected Chronic Wound Bacterial Pathogens. JOCAMR. 2019 [acceso 21/03/2021];8(1):1-13. Disponible en: <https://journaljocamr.com/index.php/JOCAMR/article/view/30115>

8. Boffil Cárdenas M, Cardellá Rosales L. La *Bidens pilosa*: planta medicinal que posee una amplia potencialidad terapéutica. Medicentro Electrónica. 2011 [acceso 10/03/2021]. Disponible en: <http://www.medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/2244/1769>
9. Parveen G, Ali M. Extraction Isolation and Phytochemical Screening of Leaves and Stems Of *Bidens Pilosa* and Evaluation of Antifungal Potential of Extracts. J Pharm Pharm Sci. 2019;14(4):73-85. DOI: [10.9790/3008-1404027385](https://doi.org/10.9790/3008-1404027385)
10. Falowo DE, Oladunmoye MK. Antibacterial Activity of *Bidens pilosa* Extracts on *Escherichia coli* O157: H7 Isolated from Apparently Healthy Individuals. Asian J Med Health. 2018;11(2):1-10. DOI: <https://doi.org/10.9734/AJMAH/2018/34516>
11. Dang Xuan T, Dang Khanh T. Chemistry and pharmacology of *Bidens pilosa*: an overview. J Pharm Investig. 2016;46:91-132. DOI: [10.1007/s40005-016-0231-6](https://doi.org/10.1007/s40005-016-0231-6)
12. Kuo TF, Yang G, Chen TY, Wu YC, Nguyen Minh HT, Chen LS, *et al.* *Bidens pilosa*: Nutritional value and benefits for metabolic syndrome. Food Front. 2020. DOI: [10.1002/fft2.63](https://doi.org/10.1002/fft2.63)
13. Ramabulana AT, Steenkamp P, Madala N, Dubery IA. Profiling of Chlorogenic Acids from *Bidens pilosa* and Differentiation of Closely Related Positional Isomers with the Aid of UHPLC-QTOF-MS/MS-Based In-Source Collision-Induced Dissociation. Metabolites. 2020;10:178. DOI: [10.3390/metabo10050178](https://doi.org/10.3390/metabo10050178)
14. Xin YJ, Choi S, Roh KB, Cho E, Ji H, Weon JB, *et al.* Anti-Inflammatory Activity and Mechanism of Isookanin, Isolated by Bioassay-Guided Fractionation from *Bidens pilosa* L. Molecules. 2021;26:255. DOI: [10.3390/molecules26020255](https://doi.org/10.3390/molecules26020255)
15. Abdel-Ghany RH, Mohammed Barakat W, Abdelaziz Shahat A, Abd-Allah WE, Atef Ali E. In vitro and in vivo hepatoprotective activity of extracts of aerial parts of *Bidens pilosa* L (Asteraceae). Trop J Pharm Res. 2016;15(11):2371. DOI: [10.4314/tjpr.v15i11.11](https://doi.org/10.4314/tjpr.v15i11.11)
16. Shen AZ, Li X, Hu W, Chen FH. Total flavonoids of *Bidens bipinnata* L. ameliorate experimental adjuvant-induced arthritis through induction of synovial apoptosis. BMC Complement Altern Med. 2015;15:437. DOI: [10.1186/s12906-015-0962-3](https://doi.org/10.1186/s12906-015-0962-3)

17. El-Kabany H, Ibrahim SI. Effect of *Bidens pilosa* extract on renal functions and some tumor markers of Ehrlich Ascites Carcinoma bearing mice exposed to  $\gamma$ -radiation. *J Rad Res Appl Sci*. 2013;6(1):155-74. Disponible en: <https://inis.iaea.org/search/searchsinglerecord.aspx?recordsFor=SingleRecord&RN=44113172>
18. Hong M, Fan X, Liang S, Xiang W, Chen L, Yang Y, *et al*. Total Flavonoids of *Bidens pilosa* Ameliorates Bone Destruction in Collagen-Induced Arthritis. *Planta Med*. 2021;87(7):550-9. DOI: [10.1055/a-1352-5124](https://doi.org/10.1055/a-1352-5124)
19. Nthulane NP, Mosebi S, Tshikalange TE, Nyila MA, Mankga LT. Antimicrobial and anti-inflammatory activities of selected medicinal plants against pathogens causing sexually transmitted infections. *J Herbmed Pharmacol*. 2020;9(2):130-137. DOI: [10.34172/jhp.2020.17](https://doi.org/10.34172/jhp.2020.17)
20. Wahyuddin M, Nurdaonah F. Activity of *Bidens Pilosa* Herb Infusion as Antiinflammatory. *Ad-Dawaa' J Pharm Sci*. 2020;3(1):66-71. DOI: [10.24252/djps.v3i1.13945](https://doi.org/10.24252/djps.v3i1.13945)
21. Dos Santos Filho EX, Garcia da Silva AC, de Ávila RI, Carvalho Batista A, Neves Marreto R, Martins Lima E, *et al*. Chemopreventive effects of FITOPROT against 5-fluorouracil-induced toxicity in HaCaT cells. *Life Sci*. 2017;193:300-8. DOI: [10.1016/j.lfs.2017.09.035](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.09.035)
22. Ezeonwumelu JOC, Ntale M, Ogonnia SO, Agwu E, Tanayen JK, Adedeji AA, *et al*. Analgesic Appraisal of *Bidens pilosa* (Asteraceae) Leaf Extracts Used in Management of Oral Lesion Pain in HIV/AIDS Patients in Rodents. *Pharm Phar*. 2018;9:175-92. DOI: [10.4236/pp.2018.96014](https://doi.org/10.4236/pp.2018.96014)
23. Zhang C, Li K, Yang Z, Wang Y, Si H. The Effect of the Aqueous Extract of *Bidens Pilosa* L. on Androgen Deficiency Dry Eye in Rats. *Cell Physiol Biochem*. 2016;39:266-77. DOI: [10.1159/000445622](https://doi.org/10.1159/000445622)
24. Fotso Fotso A, Longo F, Dzeufiet Djomeni PD, Fogue Kouam S, Spitteller M, Bertrand Dongmo A, *et al*. Analgesic and antiinflammatory activities of the ethyl acetate fraction of *Bidens pilosa* (Asteraceae). *Inflammopharmacol*. 2014;22:105-114. DOI: [10.1007/s10787-013-0196-2](https://doi.org/10.1007/s10787-013-0196-2)
25. Yi J, Wu JG, Wu YB, Peng W. Antioxidant and Anti-proliferative Activities of Flavonoids from *Bidens pilosa* L var *radiata* Sch Bip. *Trop J Pharm Res*. 2016;15(2):341. [10.4314/tjpr.v15i2.17](https://doi.org/10.4314/tjpr.v15i2.17)

26. Cortés-Rojas DF, Chagas-Paula DA, Da Costa FB, Souza C, Oliveira W. Bioactive compounds in *Bidens pilosa* L. populations: a key step in the standardization of phytopharmaceutical preparations. Rev Bras Farmacogn. 2013;23(1):28-35. DOI: [10.1590/S0102-695X2012005000100](https://doi.org/10.1590/S0102-695X2012005000100)
27. Wu J, Wan Z, Yi J, Wu Y, Peng W, Wu J. Investigation of the extracts from *Bidens pilosa* Linn. var. *radiata* Sch. Bip. for antioxidant activities and cytotoxicity against human tumor cells. J Nat Med. 2013;67:17-26. DOI: [10.1007/s11418-012-0639-x](https://doi.org/10.1007/s11418-012-0639-x)
28. Kabanda MM, Gbashi S, Madala NE. Proportional coexistence of okanin chalcone glycoside and okanin flavanone glycoside in *Bidens pilosa* leaves and theoretical investigation on the antioxidant properties of their aglycones. Free Radic Res. 2020;55(1):53-70. DOI: [10.1080/10715762.2020.1859107](https://doi.org/10.1080/10715762.2020.1859107)
29. Shandukani PD, Tshidino SC, Masoko P, Moganedi KM. Antibacterial activity and in situ efficacy of *Bidens pilosa* Linn and *Dichrostachys cinerea* Wight et Arn extracts against common diarrhoea-causing waterborne bacteria. BMC Complement Altern Med. 2018;18:171. DOI: [10.1186/s12906-018-2230-9](https://doi.org/10.1186/s12906-018-2230-9)
30. Fotio AL, Dongmo Nguépi MS, Guemmogne Temdie RJ, Dimo T, Nguélefack TB. *Bidens pilosa* Extract Effectively Alleviates Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity in Mice. EC Pharmacol Toxicol. 2019;7(11):119-31. Disponible en: <https://www.econicon.com/ecpt/pdf/ECPT-07-00387.pdf>
31. Singh G, Passari AK, Singh P, Leo VV, Subbarayan S, Kumar B. Pharmacological potential of *Bidens pilosa* L. and determination of bioactive compounds using UHPLC-QqQLIT-MS/MS and GC/M. BMC Complement Altern Med. 2017;17:492. DOI: [10.1186/s12906-017-2000-0](https://doi.org/10.1186/s12906-017-2000-0)
32. Quaglio AEV, Cruz VM, Almeida-Junior LD, Costa C, Di Stasi LC. *Bidens pilosa* (Black Jack) Standardized Extract Ameliorates Acute TNBS-induced Intestinal Inflammation in Rats. Planta Med. 2020;86(5):319-30. DOI: [10.1055/a-1089-8342](https://doi.org/10.1055/a-1089-8342)
33. Bosibori OM. Antibacterial activity and toxicity of non-aqueous extract of *Bidens pilosa* against *Escherichia coli* in female balb/c mice [Tesis de Maestría]. [Kenya]: Repositorio Dspace, Maseno University; 2019 [acceso 10/03/2021]. Disponible en: <https://repository.maseno.ac.ke/handle/123456789/1441>
34. Reisancho Quimbiulco LE. Influencia del método de extracción del aceite esencial de hojas de amor seco (*Bidens pilosa* L.) en la actividad antimicrobiana [Trabajo de titulación previo a la obtención del Título de Químico]

Farmacéutico]. [Quito]: UCE; 2019 [acceso 12/03/2021]. Disponible en:

<http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/18659>

35. Ajanaku C, Echeme J, Mordi R, Bolade O, Okoye S, Jonathan H, *et al.* In-vitro antibacterial, phytochemical, antimycobacterial activities and GC-MS analyses of *Bidens pilosa* leaf extract. *J Microbiol Biotech Food Sci.* 2018;8(1):721-5. DOI: [10.15414/jmbfs.2018.8.1.721-725](https://doi.org/10.15414/jmbfs.2018.8.1.721-725)

36. Owoyemi OO, Oladunmoye MK. Phytochemical Screening and Antibacterial Activities of *Bidens pilosa* L. and *Tridax procumbens* L. on Skin Pathogens. *Int J Modern Biol Med.* 2017;8(1):24-46. Disponible en: <https://n9.cl/mgiwm>

37. Yang C, Wong J, Lin C, Chang C, Chang CL. Using of animal models of angiogenesis to confirm a *Bidens pilosa*-sourced polyacetylenic glucoside inhibits angiogenesis targeting hypoxia through VEGF and PDIA4 suppression. Preprints 2020. DOI: [10.20944/preprints202011.0198.v1](https://doi.org/10.20944/preprints202011.0198.v1)

38. Nakama S, Tamaki K, Ishikawa C, Tadano M, Mori N. Efficacy of *Bidens pilosa* Extract against Herpes Simplex Virus Infection In Vitro and In Vivo. *Evid Based Compl Alt.* 2012;2012:413453. DOI: [10.1155/2012/413453](https://doi.org/10.1155/2012/413453)

39. Nakama S, Ishikawa C, Nakachi S, Mori N. Anti-adult T-cell leukemia effects of *Bidens pilosa*. *Inter J Oncol.* 2011;38:1163-73. DOI: [10.3892/ijo.2011.939](https://doi.org/10.3892/ijo.2011.939)

40. Noumedem Anangmo CN, Wabo Pone J, Kumar Kaushi N, Mohana krishnan D, Mittal Garima, Nguemfo Tchakugni A. In vitro Antiplasmodial Activity and Cytotoxicity of Extracts and Fractions of *Bidens Pilosa*. *Asian J Biomed Pharmaceut Sci.* 2017 [acceso 10/03/2021];(7):61. Disponible en: <https://www.alliedacademies.org/articles/in-vitro-antiplasmodial-activity-and-cytotoxicity-of-extracts-and-fractions-of-bidens-pilosa.pdf>

41. Shen Y, Sun Z, Shi P, Wang G, Wu Y, Li S, *et al.* Anticancer effect of petroleum ether extract from *Bidens pilosa* L and its constituent's analysis by GC-MS. *J Ethnopharmacol.* 2018;2017:126-33. DOI: [10.1016/j.jep.2018.02.019](https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.02.019)

42. Mota CM, Santiago FM, Cardoso M, Rostkowska C, de Oliveira TC, Silva D, *et al.* Acetonic Fraction of *Bidens pilosa* Enriched for Maturase K Is Able to Control Cerebral Parasite Burden in Mice Experimentally Infected With *Toxoplasma gondii*. *Front Vet Sci.* 2019;6:55. DOI: [10.3389/fvets.2019.00055](https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00055)

43. Ajanaku C, Echeme JO, Mordi R, Ajani O, Okere D, Kayode A. Antimicrobial and GC-MS Analyses of Stem and Root Extracts of *Bidens pilosa* Linn. *Orient J Chem.* 2019;35(2):839-48. DOI: [10.13005/ojc/350247](https://doi.org/10.13005/ojc/350247)

44. Mwendé Mwaniki L, Mokuá Mose J, Mutwiri T, Mulinge Mbithi J. Evaluation of Trypanocidal Activity of *Bidens pilosa* and *Physalis peruviana* Against *Trypanosoma brucei rhodesiense*. *Am J Lab Med*. 2017;2(4):69-73. DOI: [10.11648/j.ajlm.20170204.15](https://doi.org/10.11648/j.ajlm.20170204.15)
45. Cornejo Báez AA. Evaluación de la actividad antibacteriana de los extractos y fracciones de *Bidens pilosa* L. y *Xylosma flexuosum* (H. B. & K.) Hemsl y estudio quimiométrico de la actividad antituberculosa de los perfiles cromatográficos de *Bidens pilosa* L [Tesis de Maestría]. [Mexico]: Repositorio Internacional, Universidad Veracruzana; 2016 [acceso 12/03/2021]. Disponible en: <http://cdigital.uv.mx/handle/123456789/1272>
46. Brito Álvarez G, Frías Vázquez AI, Morón Rodríguez FJ, García Delgado N, Cabrera Suárez JR, Morejón Rodríguez Z, *et al.* Validación preclínica del efecto antiinflamatorio tópico de cinco plantas medicinales. *Rev cub plant med*. 2014 [acceso 05/03/2021];19(1). Disponible en: <http://www.revplantasmedicinales.sld.cu/index.php/pla/article/view/116>
47. Carvajal Carvajal C. Especies reactivas del oxígeno: formación, función y estrés oxidativo. *Med leg Costa Rica*. 2019 [acceso 30/03/2021];36(1):91-100. Disponible en: [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1409-00152019000100091&lng=en](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152019000100091&lng=en)
48. Ruiz-Pegoraro CM, Alborghetti Nai G, Alves Garcia L, Serra F, Apolônio Alves J, Nahas Chagas PE, *et al.* Protective effects of *Bidens pilosa* on hepatotoxicity and nephrotoxicity induced by carbon tetrachloride in rats. *Drug Chem Toxicol*. 2018;44(1): 64-74. DOI: [10.1080/01480545.2018.1526182](https://doi.org/10.1080/01480545.2018.1526182)
49. Bastos C, Ávila P, Filho E, Ávila R, Batista A, Fonseca S, *et al.* Use of *Bidens pilosa* L. (Asteraceae) and *Curcuma longa* L. (Zingiberaceae) to treat intestinal mucositis in mice: Toxicopharmacological evaluations. *Toxicol Rep*. 2016;3:279-87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2015.10.013>
50. Dai H, Wei S, Pogrzeba M, Krzyżak J, Rusinowski S, Zhang Q. The cadmium accumulation differences of two *Bidens pilosa* L. ecotypes from clean farmlands and the changes of some physiology and biochemistry indices. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021;209. DOI: [10.1016/j.ecoenv.2020.111847](https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111847)

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### Contribuciones de los autores

*Conceptualización:* José Miguel Calderín Miranda.

*Curación de datos:* José Miguel Calderín Miranda.

*Metodología:* José Miguel Calderín Miranda; María Teresa Díaz Soto.

*Recursos:* Brayan Aguiar Mendoza.

*Supervisión:* María Teresa Díaz Soto.

*Visualización:* Brayan Aguiar Mendoza.

*Redacción-borrador-original:* Brayan Aguiar Mendoza.

*Redacción-revisión y edición:* José Miguel Calderín Miranda; María Teresa Díaz Soto.