



FIGURA 1: Sangre de drago brotando del corte en un árbol de *Croton* sp. Foto: S. Cañigual.

Ester Risco^{a,b}
 Roser Vila^a
 Amelia Henriques^c
 Salvador Cañigual^a

^a Unitat de Farmacologia i Farmacognòsia, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona (Espanya)

^b Phytonexus, S.L. (Carlet, Espanya)

^c Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Porto Alegre, Brasil)

Bases químicas y farmacológicas de la utilización de la sangre de drago

Abstract

Sangre de drago (dragon's blood) is the blood red latex that flows after tearing the bark of certain tropical plant species, especially *Croton lechleri* Müll. Arg. It is widely used in Traditional Medicine in South America, mainly as wound healing. The latex of *C. lechleri* has catechins and oligomeric proanthocyanidins as major constituents, and it also contains 3',4-O-dimethylcedrusin (lignan) and taspine (alkaloid). It has shown cicatrizing, antiviral, antimicrobial, anti-inflammatory, antiulcer, anti-diarrhoeic and immunomodulatory activities. Many of these activities are in line with its traditional use and some of them have been clinically studied.

Key words

Croton lechleri, sangre de drago, sangre de grado, dragon's blood, proanthocyanidins, SP-303, taspine, wound healing, antiulcer, anti-diarrhoeic, antiviral, immunomodulating activity.

Resumen

La sangre de drago es el látex rojo exudado al realizar incisiones en la corteza de diversas especies vegetales tropicales, especialmente de *Croton lechleri* Müll. Arg. Su uso en Medicina Tradicional está muy extendido en Sudamérica, sobre todo como cicatrizante. El látex de *C. lechleri* es rico en catequinas y proantocianidinas oligoméricas, y contiene 3',4-O-dimetilcedrusina (lignano) y taspina (alcaloide). Se ha demostrado su actividad cicatrizante, antiviral, antimicrobiana, antiinflamatoria, antiulcerosa, antidiarreica e inmunomoduladora. Muchas de estas actividades son coherentes con el uso tradicional y algunas ya han sido estudiadas clínicamente.

Palabras clave

Croton lechleri, sangre de drago, sangre de grado, proantocianidinas, SP-303, taspina, cicatrizante, antidiarreico, antiulceroso, antiviral, inmunomodulador.



Introducción

Sangre de drago es el nombre que recibe popularmente el látex exudado al rasgar la corteza de algunas especies vegetales tropicales. Se trata de un líquido viscoso, de color rojo sangre y de sabor astringente (FIGURA 1).

El género *Croton* (Euphorbiaceae) es el más representativo en cuanto a especies productoras de sangre de drago, siendo *C. lechleri* Müll. Arg. la especie más utilizada y estudiada. Además de esta, han sido citadas otras especies de *Croton* (TABLA 1) como fuente de sangre de drago^(1, 2). Por otra parte existen otros géneros con especies productoras de látex que también se conocen con el nombre de sangre de drago: *Bocconia* (Papaveraceae), *Daemonorops* (Arecaceae), *Dracaena* (Liliaceae), *Gliciridia* (Leguminosae), *Jatropha* (Euphorbiaceae), *Machaerium* (Leguminosae) y *Pterocarpus* (Leguminosae).

Las especies vegetales conocidas como sangre de drago se distribuyen en las zonas tropicales y subtropicales desde el sur de México hasta América del Sur. *Croton lechleri* es nativo de Bolivia, Colombia, Ecuador, Perú y Brasil, y en algunos países se cultiva para la producción del látex.

Aunque los nombres populares más utilizados para los *Croton* productores de sangre de drago y muchas veces para el látex, son sangre de drago y sangre de grado, la sinonimia popular es muy amplia: palo de grado, sangre de palo, huampo, topa roja, sangre del árbol, zangrado, palo sangriento, etc., dependiendo de la zona geográfica y de los grupos étnicos⁽²⁾. En Perú el látex, se conoce principalmente como sangre de grado.

La definición del origen botánico de las muestras comerciales de látex es compleja, debido al uso de un mismo nombre popular para diversas especies, a la existencia de diferentes quimiotipos en una misma especie vegetal y al hecho de que frecuentemente se trata de mezclas procedentes de diferentes especies.

***Croton lechleri* Müll. Arg.**

Croton lechleri, la especie productora de sangre de drago más conocida y estudiada, es una especie monoica, perenne, arbórea o arbustiva que puede alcanzar más de 25 m de altura (FIGURA 2). Las copas son globosas con un enramado desordenado, generalmente con ramificación simpodial

C. draco Cham. et Schlttdl.

C. draconoides Müll. Arg.

C. equinocarpus Müll. Arg.

C. erythrochilus Müll. Arg.

C. ferrugineus Kunth.

C. gossypifolius var. *hibiscifolius* (Kunth.) Müll. Arg.

C. lechleri Müll. Arg.

C. magdalenensis Müll. Arg.

C. methodorus Benth.

C. palanostigma Klotsch,

C. panamensis Müll. Arg.

C. riviniaefolius H.B.K.

C. salutaris Casar.

C. sordidus Benth.

C. urucurana Baill.

C. xalapensis H.B.K.

TABLA 1. Especies de *Croton* citadas como fuente de sangre de drago.

y con fuerte tendencia a la bifurcación cuando crece a pleno sol. Las ramas están cubiertas con pelos estrellados más o menos simples. Las hojas son simples, anchas y marcadamente cordiformes, opuestas, con el ápice decuspidado o ligeramente acuminado, membranosas, plurinervadas, con dos glándulas en la base cordada. Las hojas jóvenes son tomentosas, más tarde se vuelven glabrescentes por ambos lados. Los peciolos son más o menos largos y las estipulas son rígidas y sublanceoladas.

Presenta espigas florales terminales o subterminales, de 22 a 72 cm. Las flores pistiladas tienen el ovario súpero elipsoide con tres carpelos, cada uno de los cuales contienen un óvulo, y está densamente cubierto por dos capas de tricomas multirradiados. Los estilos son bifidos y están profundamente divididos en la base. Al estrujar las hojas ofrecen una fragancia intensa y penetrante. Las hojas maduras cambian a color ladrillo y amarillento y luego se desprenden⁽³⁾.

C. lechleri se distribuye en un amplio rango climático y altitudinal, desde los 200 hasta aproximadamente los 1000 metros sobre el nivel del mar en bosque tropical húmedo, principalmente en Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador y Perú. En



FIGURA 2. Ejemplar joven de *Croton lechleri*. Foto: S. Cañigueral.

algunos países existen plantaciones de esta especie destinadas a la producción del látex (FIGURA 3).

Obtención de la sangre de drago

El proceso de obtención de la sangre de drago se denomina sangrado. El látex brota al efectuar incisiones en la corteza del tronco. Existen dos tipos de recolección de la sangre de drago, uno utilizado tradicionalmente cuando el látex va destinado a uso familiar, pero también con finalidad comercial, y otro que ha sido utilizado solamente si el destino es comercial.

En el primer caso (FIGURA 4), se efectúan incisiones oblicuas, en espiral o en V, en la corteza con un machete o se rasga un trozo de la misma y se recoge el exudado en recipientes. En algunas zonas la herramienta que se utiliza para sangrar el árbol se denomina rasqueta (por ejemplo, en las zonas de los grupos étnicos de Perú: Llaneza, Ashaninka, Aguauna y Huambisa) y es el mismo utensilio usado para la obtención del caucho⁽²⁾. Suelen efectuarse sangrados periódicos del mismo árbol. El látex debe conservarse en recipientes bien cerrados, para evitar su solidifica-

ción. Para comprobar su autenticidad Loján⁽⁴⁾ propone frotar el látex sobre la piel, debiendo dar color blanquecino.

La segunda modalidad ha sido utilizada solamente para recolección industrial y es poco respetuosa con el medio ya que se abate el árbol, por lo que se está procurando limitar o eliminar su utilización. En esta modalidad, se localiza un árbol de características idóneas, con tronco de diámetro mayor de 35 cm, largo y, en lo posible, sin rasgados previos en la corteza. Se eliminan las lianas, musgos y otros vegetales de la corteza. Es necesario preparar un soporte donde caerá el árbol, y también se realiza un canal para recoger el látex, con hojas de plátano (*Musa* sp.). Para tumbar el árbol se utiliza un hacha y se dirige la caída del árbol hacia el soporte previamente preparado. Una vez tumbado, el tronco queda inclinado y la copa en la parte más baja, posición que facilita el sangrado y el látex discurre en la dirección de la pendiente. Se coloca el canal debajo del tronco, también de forma inclinada, que lleva el látex a un recipiente de recogida. Las incisiones en la corteza se efectúan a una distancia promedio de 20 cm. De la parte inferior del árbol, aquella que queda en pie tras tumbar el resto, también se obtiene látex. En esta zona, con la ayuda de un machete, se levanta cuidadosamente un pedazo de corteza, y con ayuda de la rasqueta se realizan los cortes para el sangrado. Adicionalmente, existen otras modalidades similares de cosecha de látex en los que el canal de vaina de hoja de plátano se sustituye por una tela plástica o por varios recipientes que se van colocando en cada lugar de sangrado⁽²⁾.



FIGURA 3. Plantación de *Croton lechleri* en Ecuador. Foto: S. Cañigueral.



FIGURA 4. Tronco de *C. lechleri* con abundantes marcas de la recolección del látex por el método tradicional. Foto: S. Cañigual.

El rendimiento del látex varía según la técnica utilizada. Cuando se extrae a base de cortes con machete el rendimiento es de unos 30 ml y permite recolecciones periódicas. Sin embargo, cuando se recolecta con la técnica de rasgado de corteza se obtiene alrededor de 1 litro y con el árbol tumbado hasta más de 4 litros⁽⁵⁾.

La mayor abundancia del exudado obtenido dependerá principalmente de los siguientes factores, expuestos por orden de importancia^(2, 3):

1. Diámetro del árbol (a medida que aumenta el diámetro se incrementa la producción de látex).
2. Existencia de cortes previos en la corteza del árbol.
3. Hora de recolección durante el día (el látex fluye con mayor intensidad durante las primeras horas de la mañana).
4. Presencia temporal de agua en el suelo.
5. Hábitat de la planta.
6. Fase lunar (la fase lunar más adecuada es la luna llena).
7. Características intrínsecas de la planta.

Composición química

Proantocianidinas

Los componentes mayoritarios (más del 90% del peso seco según algunos autores)⁽⁶⁾ aislados de la sangre de drago de *Croton lechleri* son proantocianidinas, que incluyen tanto catequinas (monómeros de flavan-3-oles) como oligómeros proantocianidínicos (taninos catequicos) de hasta 20 unidades⁽⁶⁾. Entre las catequinas destacan (FIGURA 5): (+)-catequina, (-)-epicatequina, (+)-galocatequina, (-)-epigalocatequina. Por lo que se refiere a las proantocianidinas oligoméricas, se han identificado oligómeros de diversos tamaños: dímeros, como las procianidinas B-1 (epicatequina-(4 β -8)-epicatequina) y B-4 (catequina-(4 α -8)-epicatequina), catequina-(4 α -8)-epigalocatequina, galocatequina-(4 α -8)-epicatequina, galocatequina-(4 α -6)-epigalocatequina; trimeros, como catequina-(4 α -8)-galocatequina-(4 α -8)-galocatequina y galocatequina-(4 α -8)-galocatequina-(4 α -8)-epigalocatequina, y otros oligómeros con más unidades. Entre los oligómeros mayores, destaca el SP-303⁽⁷⁾, que es un oligómero proantocianidínico heterogéneo (2100 Daltons), constituido por 5 a 11 unidades de (+)-catequina, (+)-galocatequina, (-)-epicatequina y (-)-galoepicatequina, siendo predominantes (+)-galocatequina y (-)-epigalocatequina.

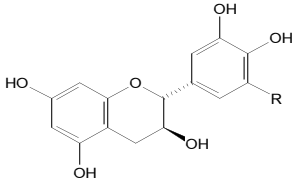
Alcaloides

El látex de *Croton lechleri* contiene taspina (FIGURA 6) que fue el primer compuesto que se relacionó con la actividad farmacológica. El contenido de taspina en el látex varía ampliamente, en un rango del 1,3% al 20,4% respecto a peso seco, con una media de un 9%⁽⁸⁾. A diferencia del látex, las hojas de esta especie contienen otros alcaloides adicionales, a partir de los cuales se han definido tres quimiotipos diferentes.

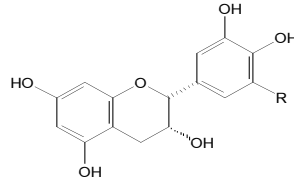
Lignanos y otros componentes minoritarios

Entre los compuestos minoritarios, también se encuentran un lignano denominado 3',4-O-dimetilcedrusina⁽⁹⁾, y diterpenos como ácido hardwickiiico, bicantriol, crolequinol, ácido crolequinico, korberina A y korberina B⁽⁶⁾ (FIGURA 6). Además están presentes β -sitosterol y β -sitosterol-3-O- β -D-glucopiranosido, 1,3,5-trimetoxibenceno, 2,4,6-trimetroxifenol, 3,4-dimetoxifenol, alcohol 3,4-dimetoxibenzílico y alcohol 4-hidroxifenético⁽⁶⁾.

Catequinas (flavan-3-oles monoméricos)

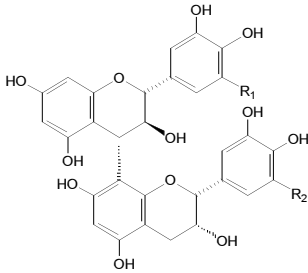


R = -H Catequina
R = -OH Galocatequina



R = -H Epicatequina
R = -OH Epigalocatequina

Dímeros proantocianidínicos

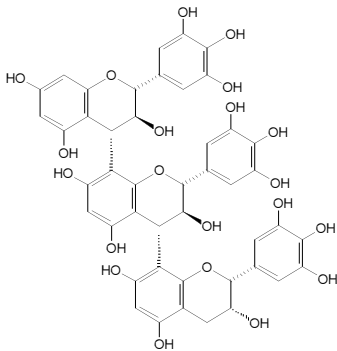


R₁ = R₂ = -H
Catequina-(4α -8)-epicatequina

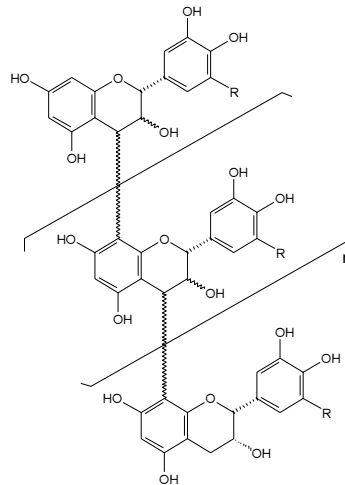
R₁ = R₂ = -OH
Catequina-(4α -8)-epigalocatequina

R₁ = -OH R₂ = -H
Galocatequina-(4α -8)-epicatequina

Trímeros y otros oligómeros proantocianidínicos



Galocatequina-(4α -8)-galocatequina
-(4α -8)-epicatequina



SP303
n = 3-9; R = -H, -OH

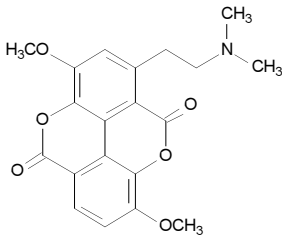
FIGURA 5. Ejemplos de catequinas y proantocianidinas oligoméricas identificadas en la sangre de drago obtenida de *C. lechleri*.

Usos populares

La sangre de drago es uno de los productos más utilizados a nivel popular en las zonas tropicales húmedas de Centro y Sudamérica. Las primeras referencias escritas datan del siglo XVII, cuando el naturalista y explorador español P. Bernabé Cobo conoció las propiedades curativas de este látex, ampliamente utilizado por las tribus indígenas de Méjico, Perú y Ecuador ⁽¹⁰⁾.

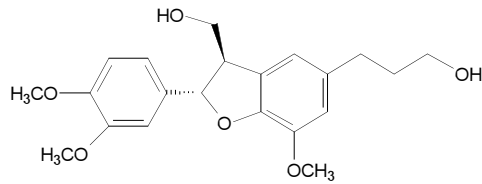
A nivel popular se usa fundamentalmente como cicatrizante (por sus propiedades antiinflamatorias, antisépticas y hemostáticas), y como antidiarreico ⁽⁹⁻¹³⁾. También en el tratamiento de las úlceras gastrointestinales, cólicos uterinos, retención de orina y como anticancerígeno. Algunas poblaciones indígenas lo usan para el tratamiento de fiebres de origen digestivo, piorrea ⁽¹⁰⁾, baños vaginales antes del parto ⁽¹¹⁾, en caso de hemo-

Alcaloides



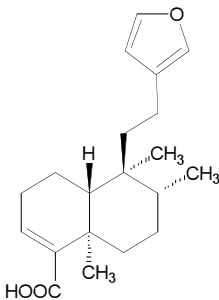
Taspina

Lignanós

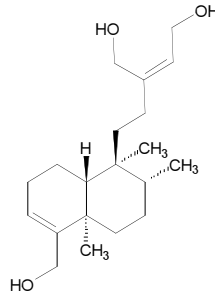


3',4'-O-Dimetilcedrusina

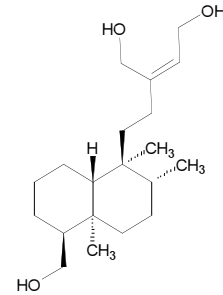
Diterpenos



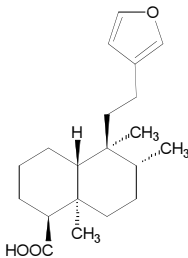
Ácido nardwickiico



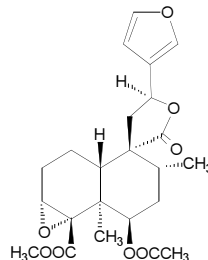
Bincatriol



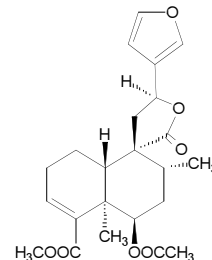
Colequinol



Ácido colequinico



Korberina A



Korberina B

FIGURA 6. Alcaloides, lignanos y diterpenos de la sangre de drago obtenida de *C. lechleri*.



rragias postparto⁽¹²⁾ y para tratar diferentes afecciones de la piel^(14, 15).

Generalmente en medicina popular se utilizan alrededor de 8 gotas (aunque se alcanzan incluso dosis de 20 a 30 gotas), aplicadas directamente sobre la piel o administradas por vía oral, para lo cual se suelen añadir a una infusión de planta aromática. En los países de origen resulta habitual encontrar este látex en diferentes presentaciones comerciales, tanto en forma líquida como incorporado a diversos preparados.

Actividad farmacológica

Actividad cicatrizante y antiulcerosa

Una de las actividades más conocidas, y de las primeras estudiadas, de sangre de drago es la cicatrizante, y en ella está involucrado más de un principio activo. La sangre de drago estimula la contracción de la herida, favorece la formación de la cicatriz y regenera rápidamente la piel ayudando a la formación de colágeno^(9, 16). A estas acciones contribuyen la taspina, la 3'-4-O-dimetilcedrusina y los polifenoles (catequinas y proantocianidinas), habiéndose demostrado que el látex total es hasta cuatro veces más efectivo como cicatrizante que sus componentes aislados.

La taspina promueve las fases tempranas de la curación de una herida y su mecanismo de acción podría estar relacionado con la estimulación de la quimiotaxis de fibroblastos⁽¹⁸⁾; sin embargo, no se ha encontrado actividad en ensayos específicos sobre la quimiotaxis de macrófagos, ni sobre la estimulación de neutrófilos o de la proliferación de fibroblastos. La taspina actúa en el inicio del proceso de cicatrización, *in vivo*, en ratón, durante las primeras 60 horas; transcurrido este periodo de tiempo no se observa ninguna diferencia significativa con el proceso normal de cicatrización. Este alcaloide muestra un efecto cicatrizante dosis-dependiente ($DE_{50} = 0,375$ mg/Kg) en pruebas *in vivo* en ratones⁽¹⁸⁾.

El lignano 3'-4-O-dimetilcedrusina también interviene en la acción cicatrizante^(9, 16). Otros componentes que juegan un papel importante en el efecto cicatrizante del látex^(19, 20) son los polifenoles, probablemente debido a la acción secuestradora de radicales libres, y particularmente las proantocianidinas, que estimulan la contracción de la herida y su cicatrización^(9, 21). De hecho, muestras de

látex que no presentaron 3'-4-O-dimetilcedrusina y con muy baja proporción de taspina han mostrado actividad cicatrizante⁽¹⁷⁾.

La sangre de drago mezclada con óxido de zinc puede ser utilizada en el tratamiento de la alveolitis seca (osteitis alveolar seca), ya que induce la formación del tejido de granulación, elimina el dolor y el mal olor, después de 1 a 4 días de tratamiento⁽¹⁷⁾.

La sangre de drago también facilita la curación úlceras gástricas, reduciendo la actividad mieloperoxidasa y el tamaño de la úlcera, previniendo además la sobreinfección⁽¹⁹⁾. Se ha estudiado el efecto de la taspina en el tratamiento de la úlcera gástrica aguda inducida por indometacina en rata, comprobándose que reduce los índices de ulceración y aumenta tanto el espesor como la consistencia de la capa de mucus gástrico.

Actividad antiinflamatoria

La actividad antiinflamatoria de la taspina ha sido estudiada en tres modelos farmacológicos^(22, 23):

- En el modelo del edema inducido por carragenina en la región subplantar de la rata, la taspina produjo una inhibición dosis-dependiente, con una DE_{50} de 58 mg/Kg a las tres horas de la administración de carragenina (vía oral), siendo entre 3 y 4 veces más potente que la fenilbutazona.
- En el modelo del granuloma inducido por torunda de algodón, la taspina inhibió la formación de granulomas de forma estadísticamente significativa durante una semana (20 mg/Kg).
- En el modelo de artritis inducida por un coadyuvante, en rata, la taspina inhibió la inflamación de forma estadísticamente significativa a 20 mg/Kg/día⁽²²⁾. Las Dosis Letales 50 (DL_{50}) por vía oral en ratas Wistar macho fueron de 518 mg/Kg para una dosis única y de 100 mg/Kg para 7 dosis diarias.

Se ha comprobado que la taspina no es el único responsable de la acción antiinflamatoria⁽²⁴⁾. El látex total, administrado por vía intraperitoneal, presenta una potente actividad antiinflamatoria estadísticamente significativa en el modelo del edema inducido por carragenina en la región subplantar de la rata, mostrando una buena correlación dosis-respuesta antiinflamatoria:



- Dosis superiores a 25 mg/Kg, de látex liofilizado, muestran una inhibición de la inflamación del 100%. Sin embargo, a estas dosis se observa la formación de exudado peritoneal, (probablemente debido a un efecto contrairritante), que no se observa a dosis menores de 25 mg/Kg.
- A la dosis de 10 mg/Kg, se observa una potente inhibición del edema durante las cinco horas posteriores a la administración de la carragenina (73% de inhibición a las dos horas).
- A la dosis de 5 mg/Kg, la inhibición es del 55% a las 3 horas. El efecto antiinflamatorio de sangre de drago a 5 mg/Kg i.p. es comparable al del naproxeno (20 mg/Kg i.p.), durante las 4 primeras horas⁽²⁴⁾.

Actividades antimicrobiana y antiviral

Numerosos estudios avalan la actividad antimicrobiana y antiviral de la sangre de drago, y principalmente del SP-303. Esta proantocianidina ha sido ensayada tanto en modelos antivirales *in vitro* e *in vivo* (en ratón, rata, cobaya y mono infectados), así como en humanos, demostrándose que inhibe diferentes virus DNA y RNA⁽⁷⁾, incluyendo el virus herpes (HSV tipos 1 y 2), el virus de la hepatitis (A y B), el virus de la influenza A (FLU-A), el virus de la parainfluenza (PIV)^(25, 26) y el virus RSV (virus sincitial respiratorio)^(25, 27, 28).

La actividad contra los dos tipos de virus herpes simple, incluye también el tipo I timidinaquinasa deficiente⁽²⁹⁾, ya que impide la penetración del virus en la célula. Sin embargo, es inactivo frente al citomegalovirus humano. En ensayos vaginales en ratón, reduce significativamente la formación de la lesión cuando se aplica tópicamente al 5-10%⁽²⁹⁾.

La sangre de drago de *C. lechleri* es poco activa frente a *Bacillus subtilis* y *Escherichia coli*. El 1,3,5-trimetoxibenceno y el 2,4,6-trimetoxifenol son muy activos frente a *B. subtilis*, resultando incluso más potentes que la penicilina y el clo-ranfomicol⁽³⁰⁾.

Actividad antidiarreica

El SP-303 ha demostrado, *in vivo*, su eficacia en el tratamiento de las diarreas inducidas con toxina colérica⁽³¹⁾. Estudios, *in vitro*, determinaron que el mecanismo de acción está relacionado con la inhibición de la secreción de cloruro mediada

por el AMPc, en las células epiteliales intestinales⁽³¹⁾.

Debido a que el proceso de obtención de SP-303 a partir de la corteza tiene muy bajo rendimiento, (aproximadamente un 2,5%), se desarrolló una optimización del mismo que ha supuesto la obtención de un nuevo extracto, el SB-300, que contiene un 70% de SP-303. Un estudio reciente ha demostrado que el SB-300 también es efectivo en la regulación de la secreción de cloruro por las células epiteliales del intestino humano. Por ello, se considera que las propiedades farmacológicas del SP-303 y del SB-300 son comparables, siendo ambos efectivos en un rango micromolar⁽³²⁾.

Por otra parte se ha comprobado que la mezcla de látex de *C. lechleri* y *C. palanostigma*, también disminuye la secreción de cloruro inducida por capsaicina, y atenúa el dolor y los calambres que la acompañan⁽¹⁹⁾.

Actividad inmunomoduladora

La sangre de drago ha demostrado una actividad inmunomoduladora en modelos experimentales *in vitro*, gracias a su actividad inhibidora del sistema del complemento, su actividad dual sobre la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y sobre la fagocitosis, y su actividad sobre la proliferación linfocitaria.

a) Actividad sobre el sistema del complemento

El sistema del complemento forma parte de la primera línea de defensa y posee un alto grado de sofisticación que le confiere la capacidad de interactuar eficientemente con otros sistemas efectores de la inmunidad humoral y celular, así como de la inflamación⁽³³⁾. Por este motivo, la deficiencia de alguno de sus componentes podría ocasionar un desequilibrio en la activación de la respuesta inmune⁽³⁴⁾, principalmente en estados de infección o enfermedades como la leucemia linfática crónica⁽³⁵⁾. No obstante, una activación incontrolada del sistema del complemento puede provocar la formación del CAM (complejo atacante de membrana) sobre los tejidos propios y una generación excesiva de mediadores inflamatorios.

Dado que la activación del sistema del complemento desempeña un papel esencial en la patogénesis de un gran número de enfermedades humanas (por inmunocomplejos, Alzheimer y otras enfermedades neurológicas, lupus eritema-



tosos, artritis reumatoide, quemaduras, traumatismos cerebrales, esclerosis múltiple, aterosclerosis, isquemia aguda de miocardio, diabetes, etc.)⁽³⁶⁻³⁹⁾, es interesante desarrollar inhibidores del complemento que puedan interferir en el proceso de estas enfermedades^(37, 40).

La sangre de drago liofilizada, obtenida de *Croton lechleri*, muestra una potente actividad inhibidora de las vías clásica y alternativa del sistema del complemento con una IC₅₀ de 5 µg/ml y 185 mg/ml, respectivamente. Sin embargo, el efecto del látex es mayor que el de la taspina, que presenta inhibición sobre la vía clásica (IC₅₀ = 38 µg/ml) y no muestra efecto sobre la vía alternativa⁽²⁴⁾.

La actividad del látex observada sobre el sistema del complemento podría ser debida a la presencia de monómeros de flavan-3-oles (catequinas), proantocianidinas diméricas y triméricas. Efectivamente, se conoce la actividad moduladora del sistema del complemento de series de estos compuestos, algunos de los cuales están presentes en la sangre de drago. Además, se sabe que los dímeros suelen ser más activos que los monómeros sobre la vía clásica y no se ha podido establecer ninguna relación estructura-actividad sobre la vía alternativa^(41, 42).

Finalmente, cabe mencionar que, al menos en parte, la actividad de la sangre de drago sobre el sistema del complemento podría relacionarse con la reducción en el medio de los niveles de Ca²⁺ y Mg²⁺ necesarios para la actividad del sistema del complemento⁽⁴³⁾, ya que este látex precipita ambos cationes.

b) Actividad sobre las especies reactivas de oxígeno (ROS)

El estrés oxidativo representa un desequilibrio entre los mecanismos que generan ROS y los que los consumen, produciéndose un aumento incontrolado de éstos. Las ROS han aparecido como denominador común, causante o cooperante, de múltiples patologías (aterosclerosis, cáncer, enfermedad de Parkinson, Alzheimer, artritis reumatoide, shock hemorrágico, SIDA, envejecimiento, etc.)^(12, 45). En consecuencia, las estrategias terapéuticas basadas en la normalización del balance oxidativo pueden contribuir positivamente al tratamiento de muchas enfermedades.

La sangre de drago presenta una actividad dual (antioxidante/prooxidante) sobre la producción de ROS^(24, 46), como se ha demostrado en ensayos *in vitro* con leucocitos polimorfonucleares (FIGURA 7) y monocitos de sangre humana, estimulados tanto con H₂O₂ como con PMA: a concentraciones superiores a los 10 µg/ml, el látex liofilizado actúa como estimulante de la producción de ROS, mientras que a concentraciones inferiores a 1 µg/ml la actividad es inhibidora⁽²⁴⁾.

Se ha comprobado que a concentraciones superiores a 50 µg/ml de sangre de drago se produce daño celular sobre neutrófilos humanos⁽²⁴⁾.

La taspina no presenta actividad sobre la producción de ROS en leucocitos humanos.

Los taninos condensados (proantocianidinas oligoméricas), y en general los ácidos fenólicos, polifenoles, flavonoides (compuestos por uno o más anillos aromáticos con diferentes grupos hidroxilos), presentan propiedades antioxidantes debido a su capacidad de quelar los radicales libres⁽⁴⁷⁾. Las proantocianidinas presentan una mayor capacidad antioxidante que los flavan-3-oles monoméricos, porque poseen un mayor número de lugares para secuestrar radicales^(48, 49).

La dualidad de acción prooxidante/antioxidante ha sido observada también en compuestos polifenólicos, como la quercetina, que actúa como antioxidante o prooxidante dependiendo de la concentración y del origen del radical libre⁽⁵⁰⁾. El número de grupos hidroxilo influye en dicha acción dual⁽⁵¹⁾. Otros antioxidantes, como el ácido ascórbico, en determinadas concentraciones o condiciones fisiológicas, también se comportan como prooxidantes^(52, 53).

c) Actividad sobre fagocitosis

Tanto la fagocitosis como la producción de ROS reflejan las funciones más representativas de leucocitos y macrófagos⁽⁵⁴⁾. La actividad fagocítica es el principal mecanismo mediante el cual el sistema inmune elimina la mayoría de microorganismos patógenos. Las células fagocitarias juegan un papel importante en el proceso de inflamación como primera línea de defensa produciendo ROS y enzimas proteolíticas, y por la modificación de la expresión en su superficie de moléculas de adhesión. Sin embargo, el proceso fagocítico puede estar implicado en diversas patologías, debido a que las células fagocitarias liberan ROS

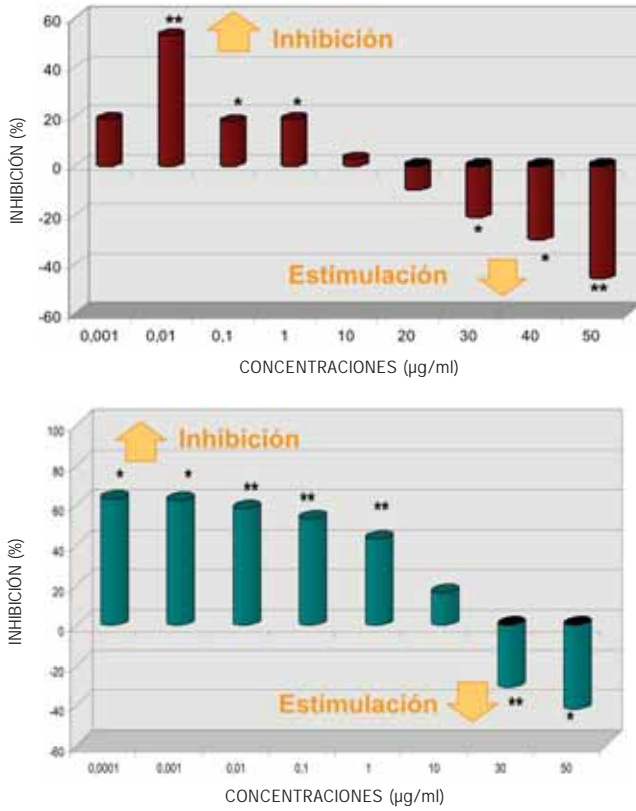


FIGURA 7. Actividad de la sangre de drago de *C. lechleri* sobre la producción de ROS en leucocitos polimorfonucleares humanos estimulados con H₂O₂ (100 µM) (arriba) y con PMA (10 µM) (abajo). Concentraciones referidas a látex liofilizado.

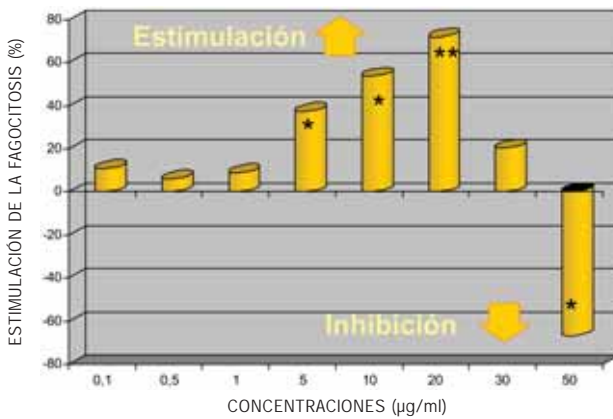


FIGURA 8. Efecto dual de sangre de drago de *C. lechleri* sobre la fagocitosis monocitaria. Representación del porcentaje de estimulación de la fagocitosis de monocitos humanos respecto a la concentración de látex liofilizado.



y mediadores de la inflamación⁽⁵⁵⁾, se adhieren unas con otras (factor importante en la aterosclerosis) y activan el sistema del complemento. Cuando no se completa el proceso fagocítico puede producirse daño tisular⁽⁵⁶⁾.

La sangre de drago estimula o inhibe la fagocitosis en leucocitos polimorfonucleares y monocitos humanos dependiendo de la concentración (FIGURA 8)⁽²⁴⁾:

- A concentraciones inferiores a 30 µg/ml, el látex liofilizado estimula la fagocitosis e incrementa el número de células que fagocitan más de una partícula (índice fagocítico). Así, concentraciones de 20 µg/ml y 10 µg/ml estimulan la fagocitosis de monocitos humanos en un 72% y un 54%, respectivamente.
- A concentraciones superiores se inhibe el proceso fagocítico. Por ejemplo a 50 µg/ml se observa un 67% de inhibición en monocitos humanos.

También se ha observado estimulación concentración-dependiente sobre la fagocitosis de monocitos humanos, entre 5 µg/ml y 40 µg/ml de taspina. La taspina no presenta actividad significativa sobre la fagocitosis de neutrófilos humanos. Por tanto, son otros compuestos del látex los responsables de la actividad dual sobre la fagocitosis.

La existencia de una actividad dual, como la observada para sangre de drago sobre la fagocitosis y sobre la producción de ROS, ha sido descrita ya en diversos estudios de inmunomodulación para otras sustancias, que pueden actuar como inmunoestimulante o como inmunosupresor dependiendo de la dosis⁽⁵⁶⁾.

d) Actividad sobre la proliferación linfocitaria

Los linfocitos (linfocitos B y T y sus subpoblaciones C-4 y C-8) desempeñan un papel importante en casi todos los mecanismos de defensa. Pueden ser activados directamente por antígenos y mitógenos, o indirectamente por citoquinas o sustancias liberadas por los macrófagos⁽⁵⁷⁾.

La sangre de drago no presenta actividad sobre la proliferación de esplenocitos normales. Sin embargo, muestra inhibición sobre la proliferación de esplenocitos estimulados con Concanavalina A y sobre células leucémicas murinas⁽²⁴⁾. Además, se observa un efecto inhibitorio, dosis-dependiente, sobre células leucémicas humanas⁽⁵⁸⁾.

Actividad antimutagénica

La sangre de drago de *Croton lechleri* no produce efectos mutagénicos ni genotóxicos. Se ha observado, también, una acción preventiva de la mutagénesis inducida por 2-aminoantraceno, probablemente relacionada con la presencia de proantocianidinas⁽⁵⁸⁾.

Estudios clínicos

De lo expuesto hasta ahora se deduce claramente que la sangre de drago de *C. Lechleri* presenta potencial clínico en diversas áreas:

- En aplicación tópica, puede tener interés como cicatrizante, antiviral y para calmar irritaciones dérmicas.
- Por vía oral, puede ser de aplicación en úlceras gástricas y duodenales, como antiviral y antidiarreico y, finalmente, su actividad inmunomoduladora sugiere que puede ser útil como coadyuvante en el tratamiento de enfermedades con un importante componente inmunológico (autoinmunes, cancerosas, neurológicas y virales).

Muchas de estas aplicaciones son coherentes con el uso tradicional de la sangre de drago y algunas de ellas han sido ya estudiadas en diversos estudios clínicos, habiéndose obtenido resultados positivos principalmente en el tratamiento de diarreas, infecciones virales y picaduras de insectos.

El efecto antidiarreico de SPS-303 ha sido estudiado tanto en viajeros⁽⁵⁹⁾ como en pacientes de SIDA^(60, 61). En viajeros que presentaban un cuadro de diarrea aguda, la administración de 500 mg diarios de SP-303 mostró, en un 90% de los casos, una mejora total o parcial de los síntomas, durante las primeras 24 horas de tratamiento⁽⁵⁹⁾. Sin embargo, la dosis eficaz en ensayos clínicos con pacientes de SIDA fue superior, de 2 g diarios.

Un ensayo multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, mostró su eficacia en el tratamiento de la diarrea de pacientes de SIDA, cuando fue administrado a dosis orales de 500 mg cada 6 horas⁽⁶¹⁾. Los pacientes fueron hombres y mujeres de entre 18 y 60 años que padecían diarrea crónica. El tratamiento con SP-303 ha demostrado ser seguro, bien tolerado y con un significativo impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes.



Además, el SP-303 ha resultado ser eficaz como tratamiento tópico de pacientes de SIDA con lesiones recurrentes por herpes genital ⁽⁶²⁻⁶³⁾. En un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, se observó que los pacientes tratados con SP-303 (tras 21 días de tratamiento), habían curado sus lesiones en un 41% de los casos, frente a un 14% en el grupo control. De un total de 45 pacientes, únicamente 3 de ellos tuvieron una sensación de escozor en el lugar de aplicación, dos pertenecían al grupo de tratamiento con SP-303 y uno al grupo control. Adicionalmente, un estudio preliminar mostró el potencial interés del tratamiento tópico, de un bálsamo de sangre de drago al 1%, en la mejora de la sintomatología producida por picaduras de insectos ⁽⁶⁴⁾.

Agradecimientos: El presente trabajo se enmarca dentro de las actividades de proyecto X.9 (Elaboración de monografías de calidad, seguridad y eficacia de plantas medicinales iberoamericanas) del programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo (CYTED).

Direcciones de contacto

Ester Risco

Phytonexus, S.L.

Na Jordana, 11
46240 Carlet (España)

ester.risco@phytonexus.com

Salvador Cañigual y Roser Vila

Unitat de Farmacologia i Farmacognosia

Facultat de Farmàcia

Universitat de Barcelona (España)

Av. Diagonal, 643

E-08028 Barcelona (España)

s.canigual@ub.edu

r.vila@ub.edu

Amelia Henriques

Faculdade de Farmácia

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Av. Ipiranga, 2572

CEP 90.610-000

Porto Alegre (Brasil)

Referencias bibliográficas

1. Cerón C. Etnobotánica del Ecuador. Estudios regionales. Cayambe (Ecuador): Ediciones Abya-Yala, 1993.
2. Meza EN, Pariona M. Nombres aborígenes peruanos de las especies de Croton que producen el látex denominado "Sangre de Grado". En Marcelo AJ, Calderón C, Medina D, Valencia M, Pariona M, Meza EN. Desarrollando nuestra diversidad biocultural: "Sangre de Grado" y el reto de su pro-

ducción sustentable en el Perú. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos Fondo Editorial, Elsa N. Meza Editora, 1999: 25-44.

3. Forero LE, Chávez JF, Yesid H. Croton lechleri. Fundamentos de agrotecnología de cultivo de plantas medicinales iberoamericanas. Satafé de Bogotá DC (Colombia): Convenio Andrés Bello, CYTED, Martínez Yesid & Cáceres (Editores), 2000.

4. Loján L. El verdor de los Andes, Proyecto Desarrollo Forestal Participativo de los Andes. Quito: Editora Luz de América, 1992.

5. King SR, Meza E, Ayala E, Forero E, Peña M, Zak V, Bastien YH. Croton lechleri and the sustainable harvest and management of plants in pharmaceuticals, phytomedicines and cosmetics industries. En: Internacional Symposium Herbal Medicine. Workshop III- Environmental protection concerns. Honolulu. Hawaii, 1997.

6. Cai Y, Evans F, Roberts M, Phillipson JD, Zenk M, Gleba Y. Polyphenolic compounds from Croton lechleri. Phytochemistry 1991; 20: 2033-2040.

7. Ubillas R, Jolad RC, Kernman MR, King SR, Sesin DF, Barret M, Stoddart CA, et al. SP-303, an antiviral oligomeric proanthocyanidin form of latex of Croton lechleri (Sangre de Drago). Phytomedicine 1994; 1: 77-106.

8. Milanowski DJ, Winter RE, Elvin-Lewis MP, Lewis WH. Geographic distribution of three alkaloid chemotypes of Croton lechleri. J. Nat. Prod. 2002; 65 (6): 814-819.

9. Pieters L, de Bruyne T, Claeys M, Vlietinck J. Isolation of the dihydrobenzofuran lignan from South American dragon's blood (Croton sp.) as an inhibitor of cell proliferation. J Nat Prod 1993; 56 (6): 899-906.

10. Joyce C. Earthly Goods: Medicine-Hunting in the Rainforest. New York: Little, Brown, & Company, 1994.

11. Duke, J., Vasquez, R. Amazonian Ethnobotanical Dictionary. Boca Raton: CRC Press, 1994.

12. Maxwell N. Witch Doctor's Apprentice, Hunting for Medicinal Plants in the Amazon, 3rd Edition, New York: Citadel Press, 1990.

13. Tempesta MS. Proanthocyanidin polymers having antiviral activity and methods of obtaining same. United States patent 1993; 5,211,944.

14. Rios, M D. Amazon Healer, The Life and Times of an Urban Shaman. Carden City Park: Avery Publishing Group, 1992.

15. Phillipson JD. A matter of some sensitivity. Phytochemistry, 1995; 8 (6): 1319-1343.

16. Pieters L, de Bruyne T, van Poel B, Vingerhoets R, Totté J, Vanden Berghe D, Vlietinck A.. In vivo wound healing activity of dragon's blood (Croton spp.), a traditional South American drug, and its constituents. Phytomedicine 1995; 2 (1): 17-22.

17. Miller M, MacNaughton W, Zhang X, Thompson J, Charbonnet R, Bobrowski P, Lao J, Trentacosti AM, Sandoval M.. Treatment of gastric ulcers and diarrhea with the Amazonian herbal medicine sangre de grado. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2000, 279: G192-G200.



18. Marcelo AJ, Meza EN. Propiedades biológicas de metabolitos secundarios de "Sangre de Grado". En: Marcelo AJ, Calderón C, Medina D, Valencia M, Pariona M & Meza EN. Desarrollando nuestra diversidad biocultural: "Sangre de Grado" y el reto de su producción sustentable en el Perú. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos Fondo Editorial, Elsa N. Meza Editora, 1999: 165-196
19. Vaisberg A, Milla M, Planas M, Cordova J, de Agusti E, Ferryra R, Mustiga M, Carlin L, Hammond G. Taspine is the cicatrizant in Sangre de Drago extracted from *Croton lechleri*. *Planta Med* 1989; 55: 140-143.
20. Spencer C, Cai Y, Martin R, Gaffney S, Goulding P, Mag-nolato D, Lilley T, Haslam E. Polyphenol complexation. Some thoughts and observations. *Phytochemistry* 1988, 27: 2397-2409.
21. Pieters L. The biologically active compounds of sangre de drago. Tradicional South American drug. Universiteit Antwerpen. Departament Farmaceutische Wetenschappen, 1992.
22. Persinos-Perdue G, Blomster RN, Blake DA, Farnsworth NR. South American plants II: taspine isolation and Anti-inflammatory activity. *J Pharm Sci* 1979; 68 (1): 124-126.
23. Vlietinck A.J, Domisse R.A. Advances in Medicinal Plant Research. Stuttgart: Wiss Verlag, 1985.
24. Risco E, Ghia F, Vila R, Iglesias J, Álvarez E, Cañigueral S. Immunomodulatory activity and chemical characterisation of sangre de drago (dragon's blood) from *Croton lechleri*. *Planta Med* 2003; 69 (9): 785-794.
25. Gilbert BE, Wyde PR, Wilson SZ, Meyerson LR. SP-303 samll-particle aerosol treatment of influenza A virus infection in mice and respiratory syncytial virus infection in cotton rats. *Antiviral Res* 1993, 21 (1): 37-45.
26. Sidwell RW, Huffman JH, Moscon BJ, Warren RP. Influenza viurs-inhibitory effects of intraperitoneally and aerosol-administeres SP-303, a plant flavonoid. *Chemotherapy* 1994, 40 (1): 42-50.
27. Wyde PR, Ambrose MW, Meyerson LR, & Gilbert BE. The antiviral actiivy of SP-303, a natural polyphenolic polymer, against respiratory syncytial and parainfluenza type 3 viruses in cotton rats. *Antiviral Res* 1993; 20 (2): 145-154.
28. Barnard DL, Huffman JH, Meyerson LR, Sidwell RW. Mode of inhibition of respiratory syncytial virus by a plant flavonoid SP-303. *Chemotherapy* 1993; 39 (3): 212-217.
29. Barnard DL, Smeed DF, Huffman JH, Meyerson LR, Sidwell RW. Antitherpesvirus activity and mode of action of SP-303, a novel plant flavonoid. *Chemotherapy* 1993; 39 (3): 203-211.
30. Chen Z., Cai Y, Phillipson J. Studies on the anti-tumour, anti-bacterial and wound-healing properties of dragon's blood. *Planta Med* 1994; 60: 541-545.
31. Gabriel SE, Davenport SE, Steagall RJ, Vimal V, Carlson T, Rozhon EJ. A novel plan-derived inhibitor of cAMP-mediated fluid and chloride secretion. *Am J Physiol* 1999; 276 (1 Pt 1): G58-63.
32. Fischer H, Machen TE, Widdicombe JH, Carlson TJ, King SR, Chow JW, Illek B. A novel extract SB-300 from the bark latex of *Croton lechleri* inhibits CFTR-mediated chloride secretion in human colonic epithelial cells. *J Ethnopharmacol* 2004; 93 (2-3): 351-357.
33. Wagner H. Immunostimulants from higher plants (recent advances). En: Hostettman K, Claredon L. Biologically active natural products. Press-Oxford, 1987.
34. Song W-C, Sarrias MR, Lambris JD. Complement and innate immunity. *Immunopharm.* 2000; 49: 187-198.
35. Whaley K, Schwaebel W. Complement and complement deficiencies. *Semin Liver Dis* 1997; 17 (4): 297-310.
36. Schlesinger M, Broman I, Lugassy G.. The complement system is defective in chronic lymphitic leukemia patients and in their healthy relatives. *Leukemia* 1996; 10 (9): 1509-1513.
37. Kawano M, Seya T, Koni I, Mabuchi H. Elevated serum levels of soluble membrane cofactor protein (CD46,MPC) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Exp Immunol* 1999; 116 (3): 542-546.
38. Sahu A, Lambris JD. Complement inhibitors: a resurgent concept in anti-inflammatory therapeutics. *Review Immunopharm* 2000; 49: 133-148.
39. Gasque P, Dean YD, McGreal EP, VanBeek, Morgan BP. Complement components of the innate immune system in health and disease in the CNS. *Review Immunopharm* 2000; 49: 171-186.
40. Molenaar ET, Voskuyl A, Familian A, van Mierlo GJ, Dijk-mans BA, Erik Hack C.. Complement activation in patients with rheumatoid arthritis mediated in part by C-reactive protein. *Arthritis & Reumatism*, 2001; 44 (5): 997-1002.
41. Asghar SS, Pasch MC. Therapeutic inhibition of the complement system. Y2K update (Review). *Frontiers in Bioscience*, 2000; 5: E63-81.
42. De Bruyne T, Pieters L, Witvrouw M, De Clercq E, Vanden Berghe D, Vlietinck A. Biological evaluation of proantocyanidin dimers and related polyphenols. *J Nat Prod* 1999; 62:954-958.
43. Pieters L, De Bruyne T, Vlietinck J. Low-molecular weight compounds with complement activity. En *Immunomodulatory agents from plants. Progress in Inflammation Research*, ed. by Wagner H (Birkhäuser), 1999; 137-160.
44. Kosasi S, Hart LA, van Dijk H, Labadie RP. Inhibitory activity of *Jatropha multifida* latex on classical complement pathway activity in human serum mediated by a calcium-binding proanthocyanidin. *J Ethnopharmacol.* 1989, 27: 81-89.
45. Gutteridge JMC. 1993. Invited review free radicals in diseases processes: a compilation of cause and consequence. *Free Rad Res Comms* 1993; 19 (3): 141-158.
46. Desmarchelier C, Witting Schaus F, Coussio J, Cicca, G. Effects of Sangre de Drago from *Croton lechleri* Müll. Arg. on the production of active oxygen radicals. *J Ethnopharmacol* 1997; 58: 103-108.
46. Parcker L, Rimbach G, Virgili F. Antioxidant activity and biologic properties of a procyanidin-rich extract from pine (*Pinus maritima*) Bark, pycnogenol. *Free Radic Biol Med* 1999; 27 (5/6): 704-724.

47. Bors W, Michel C. Antioxidant capacity of flavanols and gallate esters: pulse radiolysis studies. *Free Radic Biol Med* 1999; 27 (11-12): 1413-1426.

48. Santos-Buelga C, Scalbert A. Proanthocyanidins and tannin-like compounds-nature, occurrence, dietary intake and effects on nutritions and health. *J Sci Food Agric* 2000; 80: 1094-1117.

49. Metodiewa D, Jaiswal AK, Cenas N, Dickanaité E, Segura-Aguilar J. Quercetin may act as a cytotoxic prooxidant after its metabolic activation to semiquinone and quinoidal product. *Free Radic Biol Med* 1999; 26 (1-2): 107-116.

50. Alanko J, Riutta A, Holm P, Mucha I, Vapaatalo H, Metsä-Ketelä. Modulation of arachidonic acid metabolism by phenols: relation to their structure and antioxidant/prooxidant properties. *Free Radic Biol Med* 1999; 26 (1-2): 193-201.

51. Podmore ID, Griffiths HR, Herbert KE, Mistry N, Mistry P, Lunec Joseph. Vitamin C exhibits pro-oxidant properties. *Nature* 1998; 392: 559.

52. Childs A, Jacobs C, Kaminski T, Halliwell B, Leeuwenburgh C. Supplementation with vitamin C and N-acetyl-cysteine increases oxidative stress in human after an acute muscle injury induced by eccentric exercise. *Free Radic Biol Med* 2001; 31 (6): 745-753.

53. Adams DO, Hamilton TA. The cell biology of macrophage activation. *Annu. Rev. Immunol.* 1984; 2: 283-299.

54. Higuchi S, Tanimoto A, Arima N, Xu H, Murat Y, Hamada T, Makishima K, Sasaguri Y. Effects of histamine and interleukin-4 synthesized in arterial intima on phagocytosis by monocytes/macrophages in relation to atherosclerosis. *FEBS Lett.* 2001; 505: 217-222.

55. Ricevuti G. Host Tissue damage by phagocytes. Phagocytes, biology, physiology, pathology and pharmacotherapeutics. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1997; 832: 426-448.

57. Wagner H, Kraus S, Jurcic K.. Search for potent immunostimulating agents from plants and other natural sources.

En: Wagner H (ed.). Immunomodulatory agents from plants. *Progress in Inflammation Research*, Birkhäuser, 1999; 1-39.

58. Rossi D, Bruni R, Bianchi N, Chiarabelli C, Gambari R, Medici A, Lista A, Paganetto G. Evaluation of the mutagenic, antimutagenic and antiproliferative potential of *Croton lechleri* (Müll. Arg.) latex. *Phytomedicine* 2003; 10 (2-3): 139-144.

59. DiCesare D, DuPont HL, Mathewson JJ, Ashely D, Martinez-Sandoval F, Pennington JE, Porter SB. A double blind, randomized, placebo-controlled study of SP-303 (Provir) in the symptomatic treatment of acute diarrhea among travellers to Jamaica and Mexico. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2585-2588.

60. Sherman DS, Fish DN. Mangement of protease inhibitor-associated diarrhea. *Clin Infects Dis* 2000; 30 (6): 908-914.

61. Holodny M, Koch J, Mistal M, Schmidt JM, Khandwala A, Pennington JE, Porter AB. A double blind, randomized, placebo-controlled phase II study to assess the safety and efficacy of orally administered SP-303 for the symptomatic treatment of diarrhea in patients with AIDS. *Am J Gastr* 1999; 94 (11): 3267-3273.

62. Safrin S, McKinley G, McKeough M, Robinson D, Spruane SL. Treatment of acyclovir-unresponsive cutaneous herpes simplex virus infection. *Antiviral Res* 1994; 25 (3-4): 185-192.

63. Orozco-Topete R, Sierra-Madero J, Cano-Dominguez C, Kershenovich J, Ortiz-Pedroza G, Vazquez-Valls E, García-Cosío C, Soria-Córdoba A, Armendariz AM, Teran-Toledo X, Romo-García J, Fernández H, Rozhon EJ.. Safety and efficacy of Virend for topical treatment of genital and anal herpes simplex lesions in patients with AIDS. *Antiviral Res* 1997; 35 (2): 91-103.

64. Miller M, Vergnolle N, McKnight W, Musah RA, Davison CA, Trentacosti AM, Thompson JH, Sandoval M,Wallace JL. Inhibition of neurogenic inflammation by the Amazonian herbal medicine sangre de drago. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 725-730.

Estamos renovando
www.fitoterapia.net

- Aumento de contenidos
- Nuevo diseño
- Navegación más fácil, cómoda y agradable
- Motor de búsqueda más potente

Envíenos sus sugerencias

