

Universidad Católica de Santa María
Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y
Biotechnológicas
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica



**Estudios preliminares del potencial terapéutico del (*Croton lechleri*) sangre
de grado**

Tesis presentada por el Bachiller:

Arana Solis, Antony Alejandro

ORCID: 0009-0007-9482-0075

para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

Asesor (a):

Mg. Candia Puma, Mayron Antonio

ORCID: 0000-0002-6328-3840

Arequipa - Perú

2024

UCSM-ERP

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

FARMACIA Y BIOQUIMICA

TITULACIÓN CON TESIS

DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR

Arequipa, 06 de Diciembre del 2023

Dictamen: 005941-C-EPFyB-2023

Visto el borrador del expediente 005941, presentado por:

2013600751 - ARANA SOLIS ANTONY ALEJANDRO

Titulado:

**ESTUDIOS PRELIMINARES DEL POTENCIAL TERAPEUTICO DEL (CROTON LECHLERI) SANGRE
DE GRADO**

Nuestro dictamen es:

APROBADO

**29526420 - RAMIREZ ORELLANA JUAN ANDRES
DICTAMINADOR**



**29213630 - CARDENAS GARCIA JAIME DANTE
DICTAMINADOR**



**29705901 - GOMEZ VALDEZ BADHIN
DICTAMINADOR**



Estudios preliminares del potencial terapéutico del (Croton lechleri) sangre de grado

INFORME DE ORIGINALIDAD

29%

INDICE DE SIMILITUD

28%

FUENTES DE INTERNET

13%

PUBLICACIONES

16%

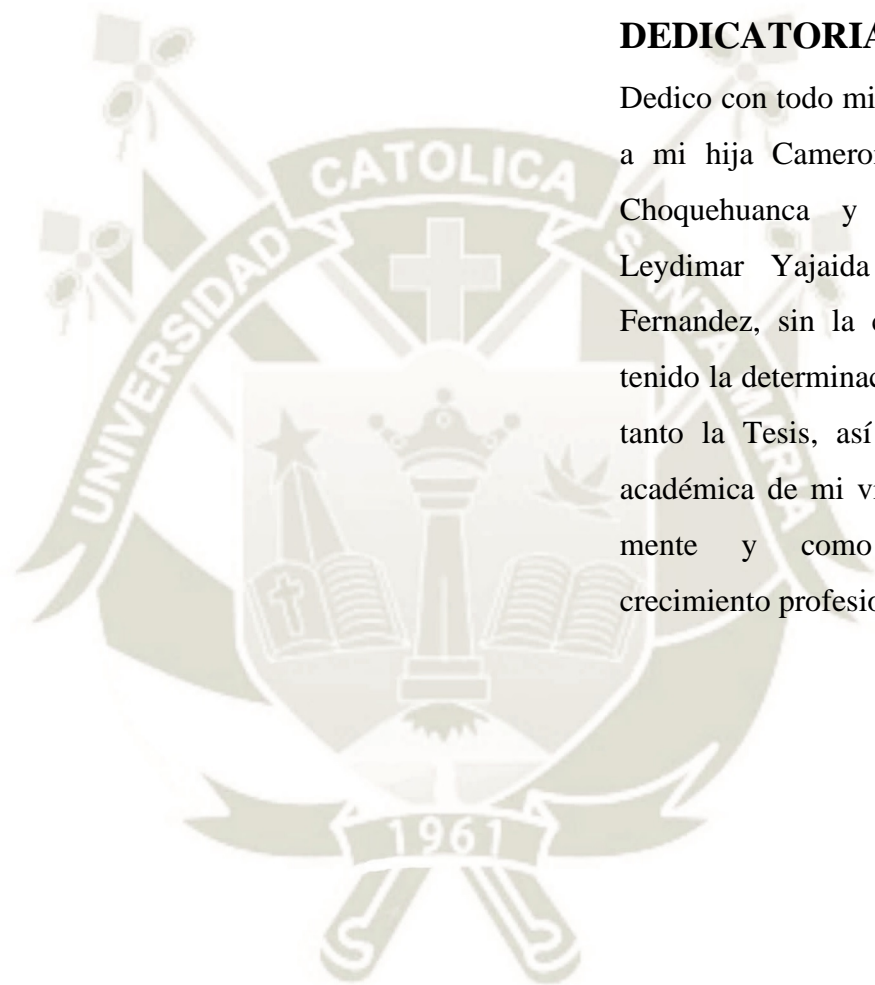
TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	hdl.handle.net Fuente de Internet	3%
2	Submitted to Universidad Católica de Santa María Trabajo del estudiante	2%
3	ww1.essalud.gob.pe Fuente de Internet	1%
4	Kenneth Jones. " Review of () - A South American Tree Sap in the Treatment of Diarrhea, Inflammation, Insect Bites, Viral Infections, and Wounds: Traditional Uses to Clinical Research ", The Journal of Alternative and Complementary Medicine, 2003 Publicación	1%
5	alicia.concytec.gob.pe Fuente de Internet	1%
6	hal.univ-lorraine.fr Fuente de Internet	1%

DEDICATORIA

Dedico con todo mi amor esta Tesis a mi hija Cameron Elaine Arana Choquehuanca y a mi esposa Leydimar Yajaida Choquehuanca Fernandez, sin la cual no hubiera tenido la determinación de culminar tanto la Tesis, así como la etapa académica de mi vida, teniendo en mente y como objetivo el crecimiento profesional.

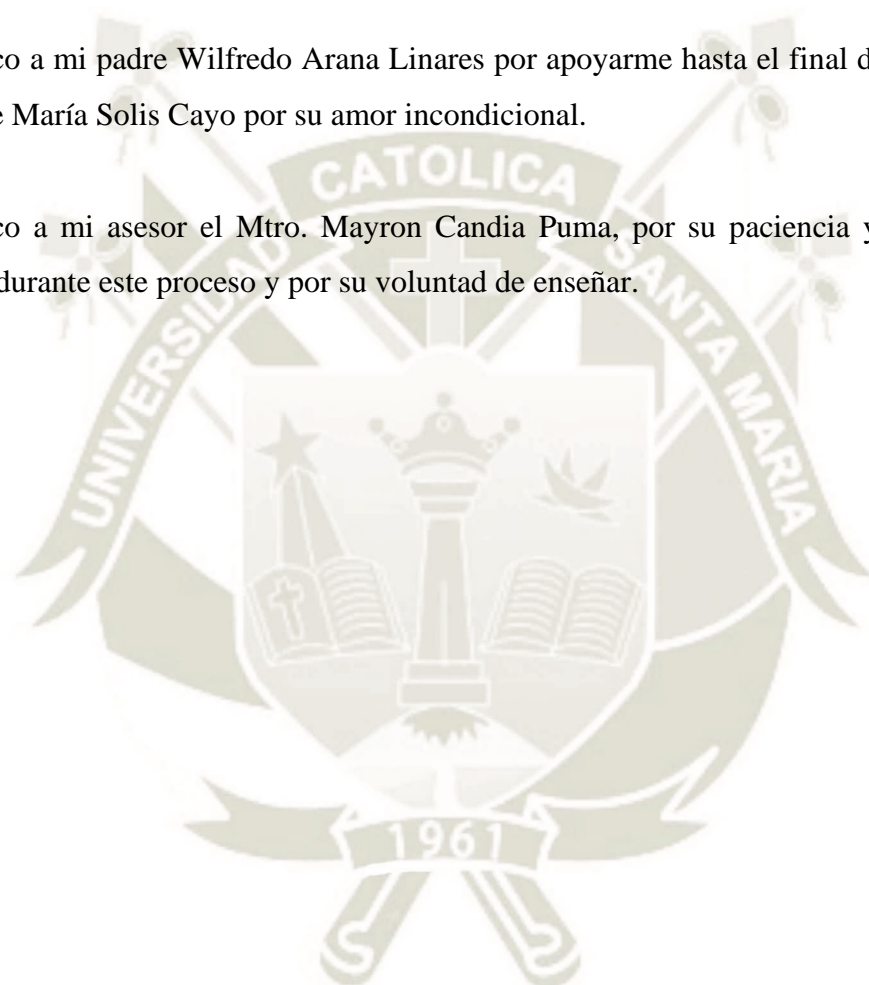


AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi amada familia, a mi novia Leydimar Choquehuanca Fernandez, quien estuvo siempre a mi lado a pesar de las dificultades creyendo en mí y mis capacidades incluso cuando yo no lo hacía, a mi pequeña hija Cameron Elaine Arana Choquehuanca que con su sonrisa me dio la voluntad y la fuerza para culminar esta etapa.

Agradezco a mi padre Wilfredo Arana Linares por apoyarme hasta el final de mi carrera, y a mi madre María Solis Cayo por su amor incondicional.

Agradezco a mi asesor el Mtro. Mayron Candia Puma, por su paciencia y diligencia para guiarme durante este proceso y por su voluntad de enseñar.



RESUMEN

El presente trabajo de investigación tuvo como objetivo evaluar y compilar los artículos de investigación que estudiaron los efectos farmacológicos y las formas de emplear el *Croton lechleri* “Sangre de Grado” de acuerdo con la acción que se desea, y las investigaciones publicadas en las bases de datos Pubmed, EBSCOhost y Science Direct entre los años 2000 – 2023, siendo que ha sido usada libremente como cicatrizante, antidiarreico, antiséptico, en afecciones dérmicas, anemia, cáncer, antiulceroso, entre otros. Se realizó una revisión sistemática de los Artículos de investigación publicados en las bases de datos especificadas, según el protocolo de revisión Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses for Protocols 2015, protocolo evaluado y aprobado por la Colaboración de Cochrane, Agency for Healthcare Research and Quality’s, y el National Institute for Health Research del Reino Unido. Utilizando los enlaces facilitados por la Universidad Católica de Santa María, a través de la Biblioteca virtual se aisló un total de 167 artículos científicos al emplear los descriptores de búsqueda, para ser sometidos a los criterios de inclusión y exclusión descritos en la página 11 y 12. Los resultados mostraron que el 11.38% de los artículos cumplieron con los métodos de inclusión y exclusión. al finalizar el análisis de los artículos clasificados, los resultados revelan eficacia de los efectos que posee la resina de *Croton lechleri*, siendo que algunos efectos terapéuticos son más relevantes que otros y en ocasiones se obtienen mejores resultados al realizar una formulación farmacéutica en conjunto con otros extractos, demostrando su valor como alternativa de tratamiento en algunas ocasiones y en otras como un tratamiento complementario de gran relevancia. Se concluye que la resina de *Croton lechleri* tiene mayor efectividad como cicatrizante, antiinflamatorio, citoprotector y citotóxico en carcinoma de colon, aplicable por vía oral y tópica, sin embargo la compatibilidad con los tratamientos terapéuticos estándar es algo que aún debe estudiarse, para ser empleado como tratamiento complementario, al igual que sus posibles efectos sistémicos al alcanzar la etapa de pruebas clínicas en sus formulaciones más avanzadas, pero como tratamiento alternativo ha demostrado ser seguro y efectivo al encontrarse en la etapa II de ensayos clínicos.

Palabras claves: *Croton lechleri*, efectos terapéuticos, antiestrías, cicatrizante, Crofelemer.

ABSTRACT

The present research work aimed to evaluate and compile research articles that studied the pharmacological effects and ways of employing *Croton lechleri* "Blood Grade" according to the desired action, and research published in the databases Pubmed, EBSCOhost and Science Direct between the years 2000 – 2023, being that it has been used freely as a healing, antidiarrheal, antiseptic, in skin conditions, anemia, cancer, antiulcer, among others. A systematic review of the research articles published in the specified databases was carried out, according to the review protocol Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses for Protocols 2015, protocol evaluated and approved by the Collaboration of Cochrane, Agency for Healthcare Research and Quality's, and the National Institute for Health Research of the United Kingdom. Using the links provided by the Catholic University of Santa María, through the Virtual Library a total of 167 scientific articles were isolated when using the search descriptors, to be submitted to the inclusion and exclusion criteria described on pages 11 and 12. The results showed that 11.38% of the articles complied with the inclusion and exclusion methods. At the end of the analysis of the classified articles, the results reveal efficacy of the effects of *Croton lechleri* resin, being that some therapeutic effects are more relevant than others and sometimes better results are obtained when making a pharmaceutical formulation in conjunction with other extracts, demonstrating its value as an alternative treatment in some occasions and in others as a complementary treatment of great relevance. It is concluded that *Croton lechleri* resin has greater effectiveness as healing, anti-inflammatory, cytoprotective and cytotoxic in colon carcinoma, applicable orally and topically, however the compatibility with standard therapeutic treatments is something that must still be studied, to be used as a complementary treatment, as well as its possible systemic effects when reaching the stage of clinical trials in its most advanced formulations, but as an alternative treatment it has been shown to be safe and effective as it is in stage II clinical trials.

Keywords: *Croton lechleri*, therapeutic effects, anti-stretch marks, healing, Crofelemer.

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2
ÍNDICE DE GENERAL.....	3
ÍNDICE DE TABLAS.....	4
ÍNDICE DE FIGURAS.....	5
1. INTRODUCCIÓN.....	7
2. OBJETIVOS.....	9
i. Objetivo general	
ii. Objetivos específicos	
3. METODOLOGÍA.....	11
3.1 Enfoque y diseño de investigación	
3.2 Criterios de Inclusión y Exclusión	
4. REVISION SISTEMATICA.....	14
4.1 Diseño	
4.2 Materiales	
4.3 Métodos	
4.4 Análisis de Datos.....	38
4.4.1 Criterios de Clasificación.....	39
4.4.1.1 Artículos por base de datos	
4.4.1.2 Año de publicación	
4.4.1.3 Efectos terapéuticos analizados	
4.5 Modelos de ensayo.....	48
4.6 Resultados y Conclusiones.....	48
4.7 Discusión.....	49
5. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	55
6. CONCLUSIONES.....	56
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	57

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Relación de artículos científicos consultados en Ebscohost.....	14
Tabla 2. Relación de artículos científicos consultados en Science Direct.....	22
Tabla 3. Relación de artículos científicos consultados en Pubmed.....	27
Tabla 4. Cantidad de artículos científicos por base de datos.....	35
Tabla 5. Cantidad de tesis por año.....	36
Tabla 6. Efectos terapéuticos analizados.....	37
Tabla 7. Cantidad de artículos científicos por metodología.....	45
Tabla 8. Cantidad de artículos científicos por resultados obtenidos.....	46



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de Flujo de la Revisión Sistemática.....	10
Figura 2. Korberin A.....	38
Figura 3. Korberin B.....	38
Figura 4. 1,3,5-trimetoxibenceno.....	38
Figura 5. 2,4,6-trimetoxifenol.....	38
Figura 6. Proantocianidinas de la Sangre de Grado.....	39
Figura 7. Proantocianidinas de la Sangre de Grado.....	40
Figura 8. Galloquina-(4alfa->8)-gallocatequina-epigallocatequina.....	40
Figura 9. Taspina.....	41
Figura 10. Isoboldina.....	43
Figura 11. Norioboldina.....	43
Figura 12. Magnoflorina.....	43
Figura 13. Crofelemer.....	43
Figura 14. 3,4,5-Trimetoxifenol.....	45
Figura 15. Escualeno.....	45

1. INTRODUCCION

Las plantas medicinales o de uso terapéutico son una herramienta ampliamente empleada en la medicina complementaria y medicina natural, pero es una preocupación latente el uso correcto de estas herramientas, debido a que gran variedad de estas plantas, no tienen los estudios suficientes en cuanto al uso de una dosis segura y efectiva, composición Fitoquímica, mejor vía de administración, y los efectos o actividades terapéuticas comprobadas, se menciona el último punto a causa de la inmensa lista de bondades otorgadas a cada planta, por la falta de estudios científicos que corroboren dichas creencias.

Desde la antigüedad se han realizados estudios observacionales por parte de nuestros ancestros aborígenes los cuales dirigieron su interés en la droguería natural nacida en la tierra.

Dentro del listado de plantas medicinales detallado por el gobierno del Perú, específicamente el Ministerio de Desarrollo Agrario y Riego (MIDAGRI), podemos encontrar al *Croton lechleri*, también conocido como “Sangre de Grado” (1).

En la actualidad, se han realizado gran variedad de estudios con respecto a la composición y comprobando las propiedades terapéuticas de plantas medicinales empleadas alrededor del mundo, de esta manera la comunidad científica ha podido registrar y verificar la información relacionada a dichas plantas, por uso tradicional y conocimiento pasado de generación en generación, sin embargo no se ha realizado un estudio que analice el diseño y la metodología, los resultados y las conclusiones de las investigaciones producidas.

Las plantas medicinales son parte de la flora endémica y flora domesticada, un grupo de especies a las cuales se les atribuye efectos benéficos (terapéuticos), empleadas ampliamente de distintas patologías o dolencias de manera empírica. Si bien la forma de uso varía de acuerdo con la dolencia y el criterio de quien posee el conocimiento empírico, no existe un control adecuado de la concentración del preparado ni de la dosis adecuada al paciente, así como evitar la dosis toxica o cómo actuar frente a la sobredosis. Al ser productos de venta y uso libre es necesario establecer ciertos parámetros de uso, dando la seguridad para que más pacientes pueden emplearlo de manera adecuada, disminuyendo el riesgo de efectos secundarios o intoxicaciones, manteniendo la salud de la población. La Gerencia de Recursos Naturales y Gestión del Medio Ambiente (GRRNGM), puso en marcha el proyecto: “Mejoramiento del Servicio de la Información para la Gestión de la

Diversidad Biológica (Flora y Fauna)”, que tiene como objetivo dar a conocer de las bondades de la planta medicinal (2).

Las plantas medicinales constan de distintas y variables características, de acuerdo con la familia a la que pertenece cada especie, pero, se ha observado que en ocasiones comparten algunas de estas características e incluso efectos terapéuticos. El método de empleo de igual manera se da de distintas formas, se ha empleado corteza, hojas, tallos, flores, raíces, e incluso resinas.

En la actualidad se da demasiado crédito al conocimiento empírico de personas que comercian con estas plantas, ya sea en mercados o en puestos ambulantes, en algunas ocasiones se ha podido observar preparados con registro sanitario falsificado, pero también existen empresas dentro del marco legal como SANTA NATURA o HERBALIFE o FUXION, las cuales poseen productos de base herbal con fines terapéuticos que cumplen con los estándares.

El Programa de Medicina Tradicional de la OMS propone como definición para la Medicina Natural "La suma de conocimientos, habilidades, y prácticas basadas en teorías, creencias y experiencias, originaria de distintas culturas, sea explicable o no, utilizada para el mantenimiento de la salud, así como en la prevención, diagnóstico, mejoramiento y tratamiento de enfermedades físicas y mentales" (4).

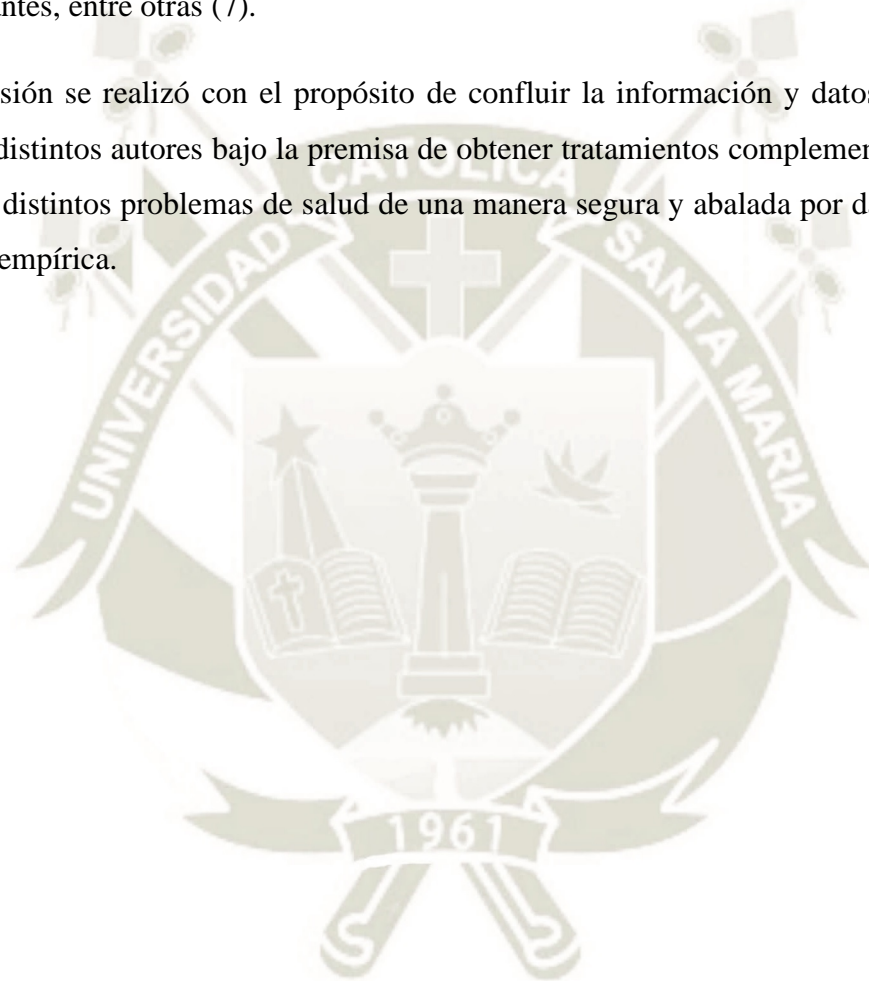
El *Croton lechleri* es un árbol perteneciente a la familia *Eurphorbiaceae*, siendo este parte de la flora amazónica, su comercialización se ha incrementado con el paso de los años, y es gracias a su capacidad como cicatrizante que la demanda por el producto denominado “SANGRE DE GRADO” va en aumento. Sangre de grado es el nombre común del látex de color rojo intenso que brota al cortar la corteza de la especie de árbol *Croton lechleri* (3).

Pero la capacidad de cicatrizante no es el único efecto terapéutico que se le atribuye, siendo que es empleado en tratamiento de diarreas, como antiséptico vaginal, cicatrizante, contraceptivo, afecciones dérmicas, anemia, cáncer, extracción dental, faringo-amigdalitis, fiebre, gonorrea, hemorroides, leucorrea, paludismo, tumor, úlceras estomacales e intestinales (5).

En el Perú se encuentra en los departamentos de Loreto en las cuencas del río Amazonas (Llachapa, río Napo; Indiana, Padre cocha, Morona, río Nanay) y diferentes localidades de San Martín, Huánuco, Cerro de Pasco (Oxapampa, Satipo, Puerto Bermúdez, Iscozacín, Villarica), Junín (Chanchamayo), Cuzco, Puno y Ucayali (Pucallpa) (6).

Según hallazgos científicos, este extracto vegetal tiene diferentes propiedades inmunomoduladores, desinflamatorias, antivirales, antibacterianas, antiparasitarias y antioxidantes, entre otras (7).

Esta revisión se realizó con el propósito de confluir la información y datos obtenidos por parte de distintos autores bajo la premisa de obtener tratamientos complementarios con base natural a distintos problemas de salud de una manera segura y abalada por datos reales y no por base empírica.



2. OBJETIVOS

i. Objetivo general

Desarrollar una revisión sistemática de los artículos científicos relacionados a las propiedades terapéuticas y vías de administración del *Croton lechleri* “SANGRE DE GRADO” en las bases de datos Pubmed, EBSCOhost y Science Direct entre los años 2000 – 2023.

ii. Objetivos específicos

1. Compilar los artículos científicos que estudian los efectos farmacológicos del *Croton lechleri* en ensayos in vitro e in vivo.
2. Analizar y resumir las dosis y vías de administración del *Croton lechleri* para las distintas patologías en las que muestra un efecto farmacológico relevante.
3. Adquirir conocimiento de los distintos componentes fitoquímicos más importantes en cada caso de acuerdo con el potencial terapéutico.
4. Identificar la formulación con mayor eficacia en menor tiempo.

Al realizar una revisión sistemática de la literatura actualizada referente a la planta *Croton lechleri* en cuanto a uso terapéutico, dosis y vía de administración, corroboraremos tanto el uso adecuado y los mejores métodos de preparación, así como los estudios complementarios necesarios a realizar en futuras investigaciones, por lo tanto, este documento cumple con los siguientes criterios:

Originalidad: Teniendo en cuenta la escasez de los datos científicos actuales en español sobre el uso terapéutico del *Croton lechleri*, esta revisión sistemática es totalmente novedosa y original.

Relevancia contemporánea: El tema de investigación resulta ser relevante, debido a que la información actualizada sobre el *Croton lechleri* es muy escasa desde un punto de vista científico. Al cumplir los objetivos de esta investigación la sociedad científica contara con un documento que permita visualizar toda la información a nivel terapéutico y Fitoquímico del *croton lechleri* sobre el que podrán basar nuevos estudios prácticos o estrategias de terapia complementaria.

Relevancia social: Los datos recopilados en este estudio permitirá la implementación del látex de *Croton lechleri* en distintos tratamientos de manera complementaria.



3. METODOLOGIA

3.1 Enfoque y diseño de investigación

El presente trabajo de investigación se basa en un enfoque cualitativo de tipo no experimental, siendo un estudio de diseño documental, empleando el método de revisión de la literatura científica actual sobre el tema designado. Para ello se desarrolla un procedimiento de búsqueda, filtración e interpretación de los resultados de las investigaciones consultadas, las cuales reflejan tanto los efectos terapéuticos confirmados del *Croton lechleri*, así como su composición fitoquímica. Esta investigación se fundamenta en la incógnita principal: ¿Qué tratamientos pueden ser complementados con el uso de *Croton lechleri* y que seguridad conlleva su uso?

Recalcando que las revisiones sistemáticas son de tipo retrospectivo y observacional, que compilan diversos trabajos in vivo e in vitro de fuentes primarias. En esta investigación se llevó a cabo un estudio con este diseño realizando una revisión de la literatura científica basada en las conciliaciones armónicas del método PRISMA (9).

Cabe considerar que el método PRISMA se conforma como una serie de elementos mínimos que se basan en hallazgos que apoyan la presentación de informe para observaciones y revisiones sistemáticas y meta-análisis, buscan orientar a los autores a presentar tales informes, que aunque se base en análisis aleatorio también permite otras categorías de 20 revisiones particulares y sistemáticas, valoradas en intervenciones el método PRISMA, puede utilizarse para valorar críticamente otras revisiones documentales y temática que se publiquen aunque no sea un mecanismo que valore la calidad de esta (9).

En base a lo observado en esquemas de revisión sistemática, se optó por emplear una lista de cotejo agrupada bajo 2 criterios, la fuente de obtención de datos, y la orientación de la investigación (composición fitoquímica o uso terapéutico). Los elementos más relevantes son los resultados y la hipótesis formulada por los autores de fuentes consultadas (10).

La presente investigación recopiló artículos científicos que intenten demostrar los usos terapéuticos de la *Croton lechleri* y de su composición fitoquímica, con el mayor índice de relación y relevancia con los objetivos del presente estudio, y que fueran publicados desde el año 2000 hasta el 2023, con el propósito de contar con información sustentada en los

datos acorde a los estudios y parámetros establecidos como confiables de hoy en día. En la determinación del número de artículos científicos se utilizó un método de selección de 3 etapas: pre-selección, filtro y la selección definitiva.

Con respecto al establecimiento de los parámetros de búsqueda, se pudo observar que la variedad de artículos mencionan ligeramente al *Croton lechleri* pero no profundizan en su información sobre dicho espécimen, orientado a ser lo más armónico posible con la información recopilada, manteniendo un equilibrio entre la cantidad de archivos y la calidad de los mismos, observándose que al incrementar la sensibilidad de la búsqueda se obtenían artículos irrelevantes o de temas poco relacionados al ovejito reduciendo la precisión. Por lo tanto, tomando en cuenta la precisión para la obtención de artículos relevantes, disminuyendo en número de artículos seleccionados en comparación con los obtenidos, sin mermar la importancia, fiabilidad e impacto de la revisión sistemática, basando la selección en los criterios de inclusión y exclusión que permitirían el progreso del presente estudio.

3.2 Criterios de inclusión y exclusión

Se consideraron como criterios de inclusión a los siguientes puntos:

- ✚ Artículos científicos obtenidos en Pubmed, EBSCOhost y Science Direct.
- ✚ Tipo de publicación – artículos originales de revistas científicas aprobadas y publicadas desde el año 2000 hasta el 2023.
- ✚ Artículos publicados en inglés o español.
- ✚ Los artículos deben presentar la información requerida (autor, año de publicación, diseño de estudio, actividad farmacológica y resultados).

Como criterios de exclusión se consideraron:

- ✚ Artículos con acceso de pago o en proceso de aprobación.
- ✚ Revisiones o metaanálisis.
- ✚ Libros o capítulos de estos.
- ✚ Artículos incompletos o que no contengan la palabra *Croton lechleri*.

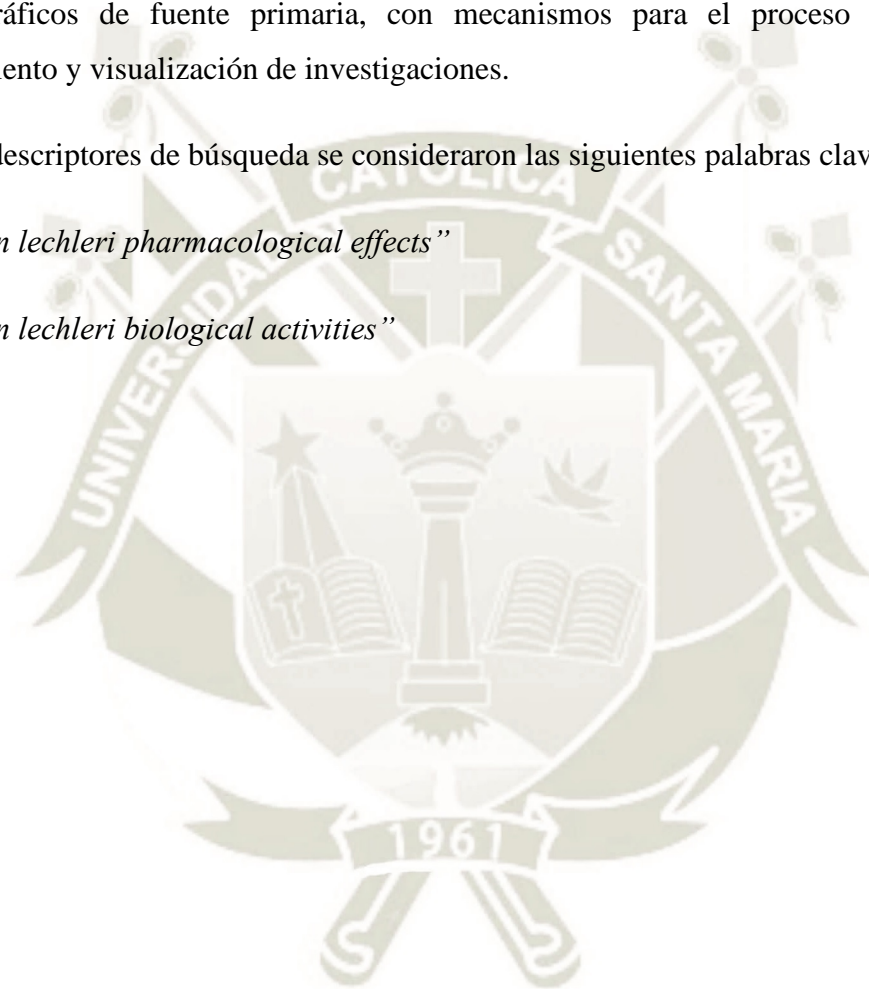
La búsqueda consistió en la aplicación del revisor de manera independiente, teniendo en consideración el uso de los criterios de inclusión y exclusión, lo que permitió reconocer los documentos que serían considerados para la revisión sistemática, de acuerdo con la importancia y relación con los objetivos de esta investigación.

Con respecto a las bases de datos de donde se obtuvieron los documentos, fueron 3 (EBSCOhost, Science Direct y Pubmed), las cuales son bases de datos de referentes bibliográficos de fuente primaria, con mecanismos para el proceso de análisis de seguimiento y visualización de investigaciones.

Como descriptores de búsqueda se consideraron las siguientes palabras claves:

“Croton lechleri pharmacological effects”

“Croton lechleri biological activities”



4. REVISIÓN SISTEMÁTICA

Al realizar la búsqueda de los artículos en las 3 distintas fuentes de información primaria, se obtuvo como resultado de dicha búsqueda más de 100 artículos relacionados, de los cuales tras la verificación exhaustiva del cumplimiento de los criterios de inclusión así como de la relevancia de dichos artículos para con el tema de esta investigación, el número de artículos se redujo a 30, los cuales cumplen con los criterios de inclusión, de igual manera demuestran ser relevantes para los objetivos de esta investigación.

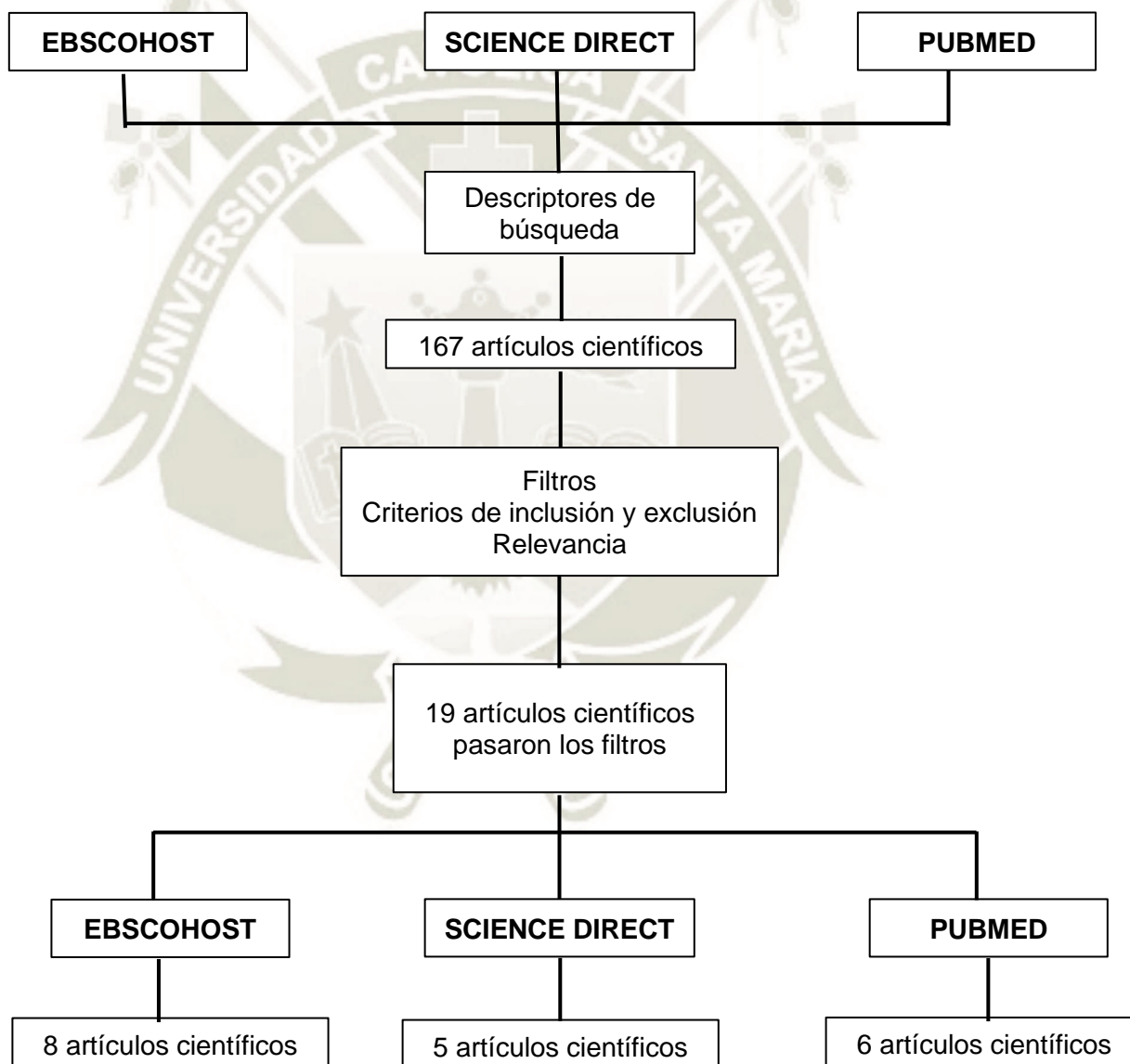


Figura 1. Diagrama de Flujo de la Revisión Sistemática

En el diagrama se puede visualizar el resultado concluido luego de la búsqueda de los documentos en las tres bases de datos establecidas para el presente estudio, en donde se hallaron más de cien artículos de investigación de revistas indexadas, pero finalmente al aplicar los criterios de inclusión, exclusión y la relevancia de cada estudio, se concluyó en 19 artículos científicos, de los cuales 8 artículos se hallaron en EBSCOhost, 5 en Science Direct y 6 en Pubmed.

Se emplearon 3 criterios de clasificación: por **base de datos, año de publicación y efecto terapéutico**. Los mismos que son explorados a mayor profundidad en el cuadro de desarrollo y en el análisis de resultados.

En los siguientes cuadros se evidencia la información resumida, la cual fue obtenida de los artículos filtrados, hallados en las bases de datos mencionadas en los puntos anteriores, tomando como prioridad las secciones: Autor(es), Título, Revista, Año de publicación, Objetivo, Efecto farmacológico estudiado, Los métodos de extracción, así como los métodos para su análisis, La parte empleada de la especie botánica, y finalmente los Resultados y sus correspondientes Conclusiones. De tal forma que la información observable este simplificada y así mismo lo suficientemente detallada para su reproducibilidad.

Diferenciando los cuadros de acuerdo con la base de datos de la cual se obtuvieron los diferentes artículos, siendo el cuadro N°1 el cuadro obtenido de la base de datos EBSCOhost, el cuadro N°2 detallada los artículos obtenidos de Science Direct y finalmente el cuadro N°3 describe los artículos seleccionados de la base de datos Pubmed.

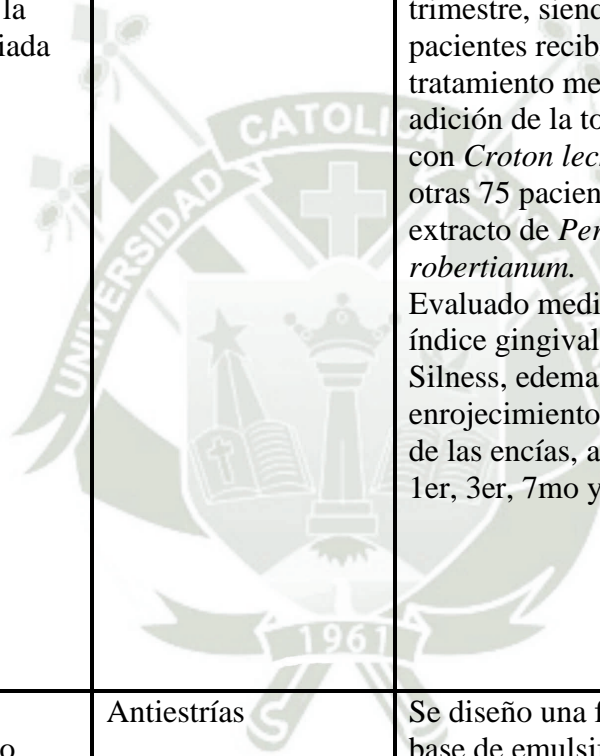
Tabla 1. Relación de artículos científicos consultados en EBSCOhost

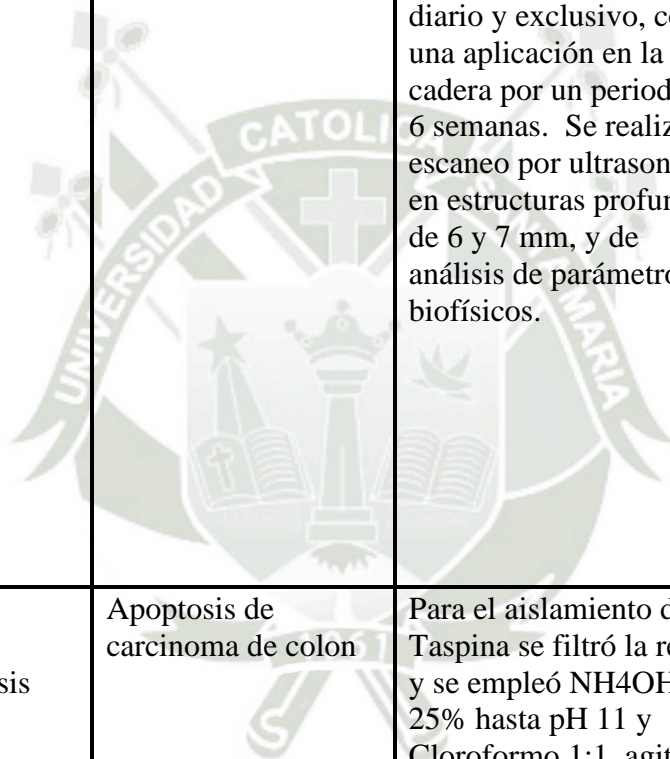
N°	Autor(es), Título, Revista, Año	Objetivo	Efecto farmacológico	Método análisis/extracción	Parte de la plata	Resultados y conclusiones
1	Lucia Corrales Ramirez, Adriana Castillo Castañeda, Andrea Melo Vargas. Evaluación del potencial antibacterial in vitro de <i>Croton lechleri</i> frente a aislamientos bacterianos de pacientes con úlceras cutáneas. NOVA. 2013. (12)	Determinar el potencial antibacterial del <i>Croton lechleri</i> frente a bacterias aerobias de pacientes con úlceras cutáneas.	Antibacterial	Para la extracción se empleó el método patentado por Paul J. Bobrowski (20) con solvente etanol absoluto y éter de petróleo (1:1). Se emplearon 3 ensayos (IN VITRO) de sensibilidad, por difusión en pozo, difusión en disco y dilución en agar.	Látex obtenido de la corteza	-Dilución en agar. Extracto etanólico dilución 1:1 inhibición del 100%, 1:2 inhibición del 88.88%, y 1:4 inhibición del 66.66%. -Difusión en pozo. Extracto etanólico importante inhibición de <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>S. uberis</i> , <i>S. sanguis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomona aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> y <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , el cual fue el más sensible con halos de 21.5 mm (1:1), 19.5mm (1:2) y 17.5mm (1:4). Presenta una importante acción antibacterial.
2	Luis Felipe Gonzales-Llontop y Julio Chico-Ruiz. Efecto bioprotectores de <i>Croton lechleri</i> "Sangre de grado" frente a la toxicidad del meloxicam en <i>Allium cepa</i> "Cebolla". Campus. 2020. (13)	Evaluar el efecto bioprotector de <i>Croton lechleri</i> frente a la toxicidad del meloxicam en <i>Allium cepa</i> .	Citoprotector	Se realizó una purificación y extracción del látex de sangre de grado con agua destilada acidulada, acetato de etilo e incremento de temperatura a no más de 35°C. Dosis establecida de 20uL.	Látex obtenido de la corteza	-Se observa una mayor incidencia de telofase en el grupo experimental, siendo de un 6.2% en comparación de 4.5% del grupo experimental. y un 5.5 del grupo testigo, así como una disminución en el crecimiento de raicillas en el grupo control, y finalmente

				Para el ensayo se empleó la técnica de Levan en <i>Allium cepa</i> (21), usando 3 grupos de estudio, un grupo testigo, uno control con exposición al meloxicam y el grupo experimental con exposición a meloxicam y la dosis de <i>Croton lechleri</i> .		que el grupo experimental posee una menor incidencia de aberraciones cromosómicas que el grupo control. -Se comprobó una disminución del efecto citotóxico y genotóxico por la presencia del extracto del látex de <i>Croton lechleri</i> .
3	Vicent Roumy, Andréa Gutierrez, Jean Lopez, Lastenia Ruiz, Juan Ruiz, Amin Abedini, Ameni Landoulsi, Jennifer Samaillie, Thierry Hennebelle, Céline Riviére, Christel Neut. In vitro antimicrobial activity of traditional plant used in mestizo shamanism from the Peruvian amazon in case of infectious diseases. Pharmacogn. 2015. (14)	Evaluar las propiedades antimicrobianas frente a bacterias sensibles y multirresistentes.	Antibacterial	Se colecta la muestra y se deseca y pulverizo para ser extraído con metanol a T° ambiente. Y luego filtrado a 40°C a baja presión, llegando a una concentración de 10mg/mL. Se empleo el método de dilución en agar, se dividieron en 3 grupos de enterobacterias GRAM -, con características de lactosa + y VP -, lactosa+ y VP+ y lactosa -, empleando la dosis de 10mg/mL del extracto de resina y en el grupo 4 y 5 se analizaron bacterias GRAM + y GRAM -.	Látex	Se observa una actividad antimicrobiana constante, e importante específicamente frente a <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Providencia stuartii</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pseudomona aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. lugdunensis</i> , <i>S. warneri</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Corynebacterium striatum</i> y <i>Mycobacterium smegmatis</i> teniendo una Concentración mínima inhibitoria ≤ 0.3 mg/ml. Concluyendo que el extracto de <i>C. lechleri</i> permanece con actividad antibacteriana de amplio espectro, gracias a los diterpenoides.

4

	<p>Ulysse Pereira, Caridad Garcia, Grégoire Le Gal, Nicholas Boulais, Nicolas Lebonvallet, Germaine Dorange, Luc Lefeuvre, Agnés Gougerot y Laurent Misery. Effects of sangre de drago in an in vitro model of cutaneous neurogenic inflammation. John Wiley & Sons. 2010. (15)</p>	<p>Comprender el mecanismo por el cual la sangre de grado reduce la sustancia P.</p>	<p>Antiinflamatorio</p>	<p>Se emplearon células de cerdos macho de la especie Kantor, cultivos de neuronas sensoriales y queratinocitos, extracto de <i>C. lechleri</i> al 1%, 0.1%, 0.001% y 0.0001%. Se midió la sustancia P liberada en inflamación cutánea neurogénica, por ensayo inmunológico dando un rango de 31.5 a 25000 pg/mL. El análisis se realizó observando el impacto de exposición a diferentes concentraciones de extracto por 1 hora o 72 horas, induciendo liberación con capsaicina.</p>	<p>Resina</p>	<p>En los resultados se observa una inhibición importante de la producción de sustancia P condicional a la dosis empleada del extracto de sangre de grado, siendo que al 1% se inhibe un 32% y al 0.1% un 26%. En el caso de la exposición de 1 hora con adición de capsaicina, se obtuvo que el extracto al 1% inhibió un 65% y al 0.1% un 30% de liberación de sustancia P en la exposición por 72 horas, se vio el impresionante resultado de una disminución del 111% con el extracto al 1% y 109% con el extracto al 0.1%. Se confirma su capacidad como anti prurítico, por prevenir la inflamación neurogénica cutánea, el cual puede estar mediado por el receptor vainiloid (TPRV i).</p>





	<p><i>Punica granatum</i> seed oil and <i>Croton lechleri</i> resin extract. Dovepress. 2017. (17)</p>	<p>antiinflamatorio y antioxidante documentado.</p>		<p>vivo de la eficacia en 20 mujeres sanas entre los 21-48 años, divididas en 2 grupos, con presencia y sin presencia de estrías, bajo un régimen de uso diario y exclusivo, con una aplicación en la cadera por un periodo de 6 semanas. Se realizó escaneo por ultrasonido en estructuras profundas de 6 y 7 mm, y de análisis de parámetros biofísicos.</p>	<p>de la homogeneidad acústica de la dermis, siendo un incremento del 14.85% de firmeza dérmica, 30.32% de hidratación, 9.75% de elasticidad, para el grupo experimental. En el grupo control se visualizó un incremento del 15.86% de firmeza dérmica, 30.40% de hidratación y 5.86% de elasticidad. Una crema emoliente de tipo aceite en agua con extracto de aceite de semilla de <i>P. granatum</i> y extracto de resina de <i>C. lechleri</i> puede incrementar la firmeza de la dermis, elasticidad e hidratación, siendo útil en la prevención y tratamiento de piel estriada.</p>
7	<p>Walid Fayad, Marten Fryknas, Slavica Brnjic, Maria Hagg Olofsson, Rolf Larsson, Stig Linder. Identification of a Novel Topoisomerase Inhibitor Effective in Cells Overexpressing Drug Efflux Transporters. Plos one. 2009. (18)</p>	<p>Comprobar la capacidad de inducir apoptosis en células de carcinoma en colon HCT116.</p>	<p>Apoptosis de carcinoma de colon</p>	<p>Para el aislamiento de la Taspina se filtró la resina y se empleó NH₄OH al 25% hasta pH 11 y Cloroformo 1:1, agitando por 4 horas, tomando la fase orgánica y concentrando en rotavapor, filtrando y dejando en reposo,</p>	<p>Resina</p> <p>En cultivos celulares se recolecto información de incremento importante de apoptosis por parte de la Taspina aislada, a una concentración de 10uM similar a fármacos como cisplatino, dxorubicina, entre otros, y el análisis in vivo revelo un resultado positivo a</p>



obteniendo precipitado amarillo, lavado con Dioxano y filtrando, obteniendo Taspina en el papel filtro.
Se emplearon cultivos celulares de HCT116 carcinoma colon, añadiendo a los pozos experimentales 25uM, y bajo el método de M30-Apoptosense, y bajo método in vivo en ratón S180 modelo sarcoma en tratamiento de 10mg/Kg. Se uso el kit TopoGen Inc. Para el test de inhibición de topoisomerasa, en presencia del solvente DMSO, por 30 minutos a 37°C seguido de electroforesis.

las 48 horas del inicio del tratamiento, en el tejido tumoral gracias a los marcadores de apoptosis CK18.
El alcaloide conocido como Taspina es un inhibidor efectivo de la topoisomerasa y un inductor de la apoptosis en esferoides multicelulares.

8

Lukmane Tradtrantip, Wan Namkung, y A. S Verkman. Crofelemer, an antisecretory antidiarrheal proanthocyanidin oligomer extracted from *Croton lechleri*, targets two distinct intestinal chloride channels. Molecular Pharmacology 2010. (19)

Dilucidar el mecanismo de acción por el cual el Crofelemer obtenido de la resina del *Croton lechleri* tiene actividad terapéutica en el

Antidiarreico

Se emplearon cultivos celulares de tiroides de ratas Fisher que expresan células humanas (FTR) en un medio modificado de Coon enriquecido con 10% de suero fetal bovino, 2mM glutamina, 100U/mL penicilina, 100

Resina

El Crofelemer inhibe la secreción de Cl⁻ en Células T18 humanas del epitelio intestinal por medio de la medición en circuito corto, muestra que el Crofelemer inhibe ambos canales CFTR y CaCC.
El Crofelemer es un

tratamiento de trastornos diarreicos secretores de diversas etiologías.

ug/mL estreptomicina, 350 ug/mL higromicina, y 500 ug/mL genitacin. Medición de corriente en circuito corto, por medio de 20uM anfotericina B para medir los picos de K⁺ se reemplazó con gluconato de sodio y gluconato de potasio (NaHCO₃ y NaCl los reemplazados), la medición se realizó por medio del DVC-1000 voltage-clamp. Usando el kit para test de ensayo cíclico de nucleótidos. Análisis de patch-clamp del canal de Cl⁻ en FTR y cultivo TMEM16A (activando los canales con forskolin e IBMX; ATP respectivamente), obteniendo los datos de hiperpolarización y despolarización por medio de los mV a 5kHz, usando el sistema AxoScope 10.0 y Digidata 1440A AC/AD. Medición de la señalización de Calcio,

antagonista parcial del conducto de Cl⁻ CFTR, al incrementar la concentración del Crofelemer se produce una notable inhibición de Cl⁻ CFTR (parcial del 50%-60%), no dependiente de la concentración de Cl⁻, siendo que esta inhibición se da por una alteración del mecanismo de activación del canal. El Crofelemer es un fuerte inhibidor del CaCC TMEM16A dependiente de la concentración, la inhibición es independiente del voltaje. La acción antisecretor del Crofelemer involucra 2 objetivos diferentes del canal Cl⁻ en la membrana luminal de células epiteliales que recubren el intestino (CFTR y CaCC Cl⁻).

				<p>por medio de cargar las células con fura-2 por 30 minutos de incubación a 37°C con 2uM fura-2-AM, montados en una cámara de perfusión en un microscopio de fluorescencia invertida, a una longitud de onda de 340 y 380nm, medido en ausencia y presencia de 50uM de Crofelemer.</p>		
--	--	--	--	---	--	--

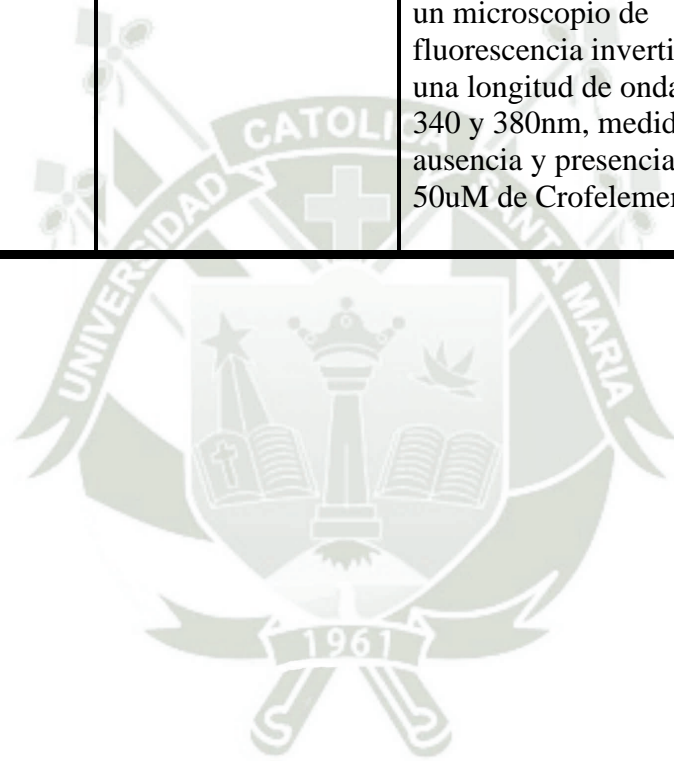


Tabla 2. Relación de artículos científicos consultados en Science Direct

N°	Autor(es), Título, Revista, Año	Objetivo	Efecto farmacológico	Método análisis/extracción	Parte de la plata	Resultados y conclusiones
1	C. Diedrich, L. Dangui, da Silva, C. de Cristo Borges, H. Silva, V. Aparecido, L. Cadorin, S. Carpes. Bioactive compounds extraction of <i>Croton lechleri</i> barks from Amazon Forest using chemometrics tools. King Saud University. 2021. (20)	La extracción sostenible de compuestos bioactivos del <i>Croton lechleri</i> .	Antioxidante	Se deseco la muestra y se pulverizo, para la extracción se empleó 3g del pulverizado, 30mL de etanol, 30mL de agua a fin de comprobar el mejor método, de igual manera se optó por emplear 30 y 90 minutos de extracción a 35 y 70° C, todo en una incubadora con agitación en 8 rondas y por triplicado. Para analizar los compuestos fenólicos totales se empleó el método de Folin-Ciocalteu, con 2.5mL de reactivo de Folin-Ciocalteu. al 10%, 0.5mL del extracto y 2mL de carbonato de sodio al 2%, en oscuridad por 2horas hasta lectura a 740nm, con estándar de ácido gálico para la curva. La actividad antioxidante se determinó por 2,2-difenil-1-picril-hidrazil o DPPH, por el método de Brand-Williams.	Corteza	En los resultados se observa que los fenoles totales van desde 8.6 a 46.57mg GAE/g y la actividad antioxidante va desde 49.25 a 283.11 umol Trolox/g. El método de extracción más eficiente fue empleando etanol por 90 minutos a 70°C al obtener 46.6mg GAE/g y 280.12umol Trolox/g, pero al emplear agua como solvente a baja temperatura por 90 minutos se obtiene 38mg GAE/g específicamente ácido gálico, catequina, epicatequina y ácido siríngico.

2	<p>M. Miller, N. Vergnolle, W. McKinght, R. Musah, C. Davison, A. Trentacosti, J. Thompson, M. Sandoval y J. Wallace. Inhibition of neurogenic inflammation by the Amazonian Herbal Medicine Sangre de Grado. The Journal of Investigative Dermatology. 2001. (21)</p>	<p>Determinar si la medicina amazónica denominada Sangre de Grado posee acción terapéutica, por la inhibición de activación sensorial en nervios aferentes.</p>	<p>Antiinflamatorio</p>	<p>Vaso relajación de arterias mesentéricas de ratas en respuesta al péptido relacionado con el gen de calcitonina. Edema en pata de rata en respuesta a la proteasa activada por el receptor de 2-peptido. Hiperalgnesia en pata de rata en respuesta a una dosis baja de la activación de proteasa por medio del receptor de 2-peptido o prostaglandinas E2. Hiperemia gástrica en respuesta a capsaicina luminal. Ensayo clínico del Bálsamo de sangre de grado en trabajadores de control de plagas, la sangre de grado se diluyo 1:10 000.</p>	<p>Resina</p>	<p>En el análisis de vaso relajación se evidencio un cambio significativo en respuesta a la dosis de sangre de grado diluido de vasoconstricción a vaso relajación. En el edema en pata de rata, el bálsamo de sangre de grado tuvo un efecto importante en la disminución de dicho edema a pesar de solo 1 aplicación (disminución del 50% del enema). Una sola aplicación tópica del bálsamo permitió bloquear el efecto de hiperalgnesia provocado por la prostaglandina E2. La hiperemia incrementa el flujo sanguíneo en un 60% y es provocado por la capsaicina, al emplear la sangre de grado al 1% se suprimió dicho efecto de la capsaicina. Se concluyo que la sangre de grado posee acción analgésica y antiinflamatoria al bloquear la activación de nervios sensoriales aferentes.</p>
---	--	---	-------------------------	---	---------------	---

3

<p>A. Teixeira, L. Stephens, T. Divers, T. Stokol y R. Bicalho. Effect of Crofelemer extract on severity and consistency of experimentally induced enterotoxigenic <i>Escherichia coli</i> diarrhea in newborn Holstein calves. American Dairy Science Association. 2015. (22)</p>	<p>Evaluar el efecto del extracto estandarizado de <i>Croton lechleri</i>, “Crofelemer”, en el tratamiento de diarrea inducida por <i>Escherichia coli</i> enterotoxigénica en terneros recién nacidos.</p>	<p>Antidiarreico</p>	<p>Ensayo clínico de doble ciego aleatorio, en un grupo de 20 terneros por tratamiento, en total se emplearon 60 de los mismos, los cuales tenían 3 horas de nacidos, el inóculo de ETEC se preparó con 2 semanas de anticipación, se activó el estándar de ETEC con tripticasa de brote de soya, para su crecimiento por 8 horas y luego en Agar Luria Bertani por 18 horas a 37°C, suspendido en PBS con 10% de dimetil sulfoxido y almacenado en alícuotas de 10mL a -70°C, procediendo con la administración del inóculo a los terneros con 6 horas de vida. Se dividieron en 3 grupos de tratamiento (control, formulación de cubierta entérica de extracto de Crofelemer, y formulación de extracto de Crofelemer sin cubierta entérica. Cada tratamiento se administró antes de la alimentación por 3 días consecutivos, las exámenes se realizaron en el día 1, 10, 15 y 25 de vida.</p>	<p>Resina</p>	<p>El promedio de materia fecal seca fue mayor en el grupo que recibió la formulación de Crofelemer con cubierta entérica (15.45%) a diferencia del control y sin cubierta entérica (11.15% y 11.16%). Al cesar el tratamiento se observó que el 15.8% del grupo ECROF tuvo diarrea mientras que el 57.9% del grupo control presentó deposición líquida, siendo que adicionalmente el tiempo de duración fue mucho menor. Se demuestra que la formulación del extracto de Crofelemer con cubierta entérica posee propiedades de carácter antiseptor que permiten el incremento de materia fecal seca en procesos diarreicos de terneros recién nacidos bajo condiciones controladas.</p>
--	---	----------------------	--	---------------	--

4	<p>F. Namjoyan, F. Kiashi, Z. Beigom, F. Saffari y S. Makhmalzadeh. Efficacy of Dragon's blood cream on wound healing: A randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. <i>Traditional and Complementary Medicine</i>. 2014. (23)</p>	<p>Evaluar el efecto de la sangre de grado en la reparación del tejido lesionado humano.</p>	<p>Cicatrizante</p>	<p>Se realizó una extracción de polvo de <i>C. lechleri</i> por el método de Soxhlet con etanol al 80% por 4 horas y luego se filtró y concentró por rota evaporador y liofilizado. La crema se preparó con vaselina (21%) como base y 15% de extracto etanólico de <i>Croton lechleri</i>, en adición de otros componentes. La prueba clínica se realizó a doble ciego, en 60 pacientes entre 14 y 65 años con lesiones por remoción con láser entre 3mm y 10mm, usaron la crema 2 veces por día por 20 días de tratamiento exclusivo.</p>	<p>Polvo de resina de <i>Croton lechleri</i>.</p>	<p>Desde el 3er día se observa una diferencia importante entre placebo 4.74% y el terapéutico 31.06%, manteniéndose dicha diferencia, siendo esta del 95.73% el día 14 en el terapéutico y 78.10% en el placebo. La sangre de grado es un potente, disponible, económico y seguro cicatrizante.</p>
5	<p>A. Teixeira, L. Stephens, T. Divers, T. Stokol y R. Bicalho. Prophylactic use of standardized botanical extract for the prevention of naturally occurring diarrhea in newborn Holstein calves. <i>American Dairy Science Association</i>. 2017. (24)</p>	<p>Evaluar la capacidad profiláctica del SB-300, el cual es un extracto botánico estandarizado aislado del látex de corteza de <i>Croton lechleri</i>, en la reducción de deposición líquida y eventos diarreicos en terneros Holstein, bajo un régimen alimentario exclusivo de leche(6L/d).</p>	<p>Antidiarreico profiláctico.</p>	<p>Se realizó un ensayo clínico de doble ciego aleatorio, en un total de 40 terneros Holstein, se dividieron en 2 grupos (control y extracto botánico estandarizado), el tratamiento consistió en la administración de 500mg de SB-300 diluido en 10mL de agua estéril, administrándolo por medio de su adición a la leche 2 veces al día por los primeros 15 días de vida, al grupo control se le añadió 10mL de agua estéril al alimento (leche) de los terneros. Se recolectaron datos de los terneros</p>	<p>látex</p>	<p>La terapia de fluido por deshidratación fue significativamente más alta en el grupo control (9.2%) que en el grupo de SB-300 (6.1%). Un elevado porcentaje de materia fecal seca se observó en los terneros bajo tratamiento con SB-300 (18.2%), en comparación al grupo control (13.2%). Y el grupo SB-300 (16.9%) tuvo menor frecuencia de eventos diarreicos que el grupo</p>

				desde el día 1 hasta el día 25.		control (46.5%). Los resultados sugieren que 500mg de SB-300 agregado a la leche durante la alimentación por 15 días, puede reducir la incidencia de diarrea y reduce la deshidratación severa en terneros que se alimentan de leche.
--	--	--	--	---------------------------------	--	--



Tabla 3. Relación de artículos científicos consultados en Pubmed

N°	Autor(es), Título, Revista, Año	Objetivo	Efecto farmacológico	Método análisis/extracción	Parte de la plata	Resultados y conclusiones
1	M. Martins, F. Hamanaka, Y. Hoshida, M. Sell, M. Hidalgo, S. Silveira y R. Poi. Dragon's Blood Sap (Croton lechleri) as storage Medium for avulsed teeth: In vivo study of cell viability. Brazilian Dental. 2016. (25)	Evaluar la eficacia de la resina de sangre de grado como medio de relleno para dientes avulsionados.	Regenerador de lesión	<p>Para obtener el medio a analizar la resina de sangre de grado se diluyo al 10% con buffer fosfato sódico.</p> <p>Se emplearon dos métodos, el primero fue por tinción de azul de tripan, utilizando 500uL (1 x (10)⁶ cells/mL) por cada medio, incubado a T° amb. Y analizado a la 1, 3, 6, 10 y 24 horas, determinando vitalidad por microscopio.</p> <p>El segundo método fue por ensayo de colorimetría con tetrazolium (MIT), utilizando 200uL de medio de águila modificado de Dulbeco para suspender (DMEM) a 1x(10)⁴ cells/mL, con 10% de suero fetal bovino y 1% de penicilina/anfotericina/estreptomycin, a las 24 horas se removió el DMEM y se añadió 200uL del medio para analizar, luego de que transcurre cada tiempo (1, 3, 6, 10 y 24horas) se retiró el medio y agrego 50uL de MIT por cada 150uL de DMEM en cada pozo, incubado por 3h y luego el medio con MIT fue removido y se añadió 150uL de dimetil sulfoxido, finalmente la lectura se dio a 550nm.</p>	Resina	<p>Los resultados de viabilidad del medio sin tomar en cuenta el factor tiempo, muestran un 77% de viabilidad con la base de resina de sangre de grado en promedio solo por debajo del medio de leche el cual es el estándar por excelencia.</p> <p>Al considera los periodos de incubación se observa valores similares a los otros medios, siendo el medio de leche el que exhibe los mejores resultados, pero en el ensayo MIT se observa un mejor desempeño por parte del medio a base de resina de sangre de grado por sobre los otros medios y este incrementa con el tiempo.</p> <p>Se concluye que la sangre de grado es igual de efectiva que la leche (estándar de oro), debido</p>

						a que preserve la membrana de todas las células y la viabilidad de ligamentos periodontales celulares.
2	C. Gordon, G. Lopez, S. Bhattacharjee, R. Gil, A. Diaz, P. de la Losa, P. Palaez, T. Ferrer, S. Bacchini, B. Jun, H. Varoqui y N. Bazan. A nonsteroidal novel formulation targeting inflammatory and pruritus-related mediators modulates experimental allergic contact dermatitis. Dermatol Ther. 2018. (26)	Desarrollar una formulación para tratar la dermatitis alérgica por contacto sin usar esteroides.	Antioxidante	Se emplearon ratones macho de raza Balb/C. Se indujo sensibilidad en el tejido del oído de los ratones por medio aplicación de 0.15% 2-4-dinitrofluorobenzeno en acetona y aceite de oliva (3:1). se probaron 4 cremas: BIPxine (mezcla de antioxidantes y humectantes), 2% de solución hidroglicolica de cromoglicato de sodio, una mezcla del primero y segundo, una mezcla del primero, pero con el segundo al 5%. Se analizaron sus efectos curativos y profilácticos, tanto los grupos de análisis de cremas, control positivo y control negativo, tuvieron una duración de 14 días, en 7 días se recolectaron las orejas de los ratones de control y a los grupos experimentales se les sensibilizo por 7 días y se trató por 7 días, mientras que para el segundo objetivo se empleó de igual manera la sensibilización por 7 días, pero la aplicación de las cremas a analizar se dio a lo largo de las 2 semanas.	Resina	La formulación de BIPxine y el cromoglicato de sodio hidroglicolico al 5%, demostraron un efecto más rápido con el 75% de la recuperación, en el segundo caso la misma formulación demostró mantener los valores cerca a los basales, probando su efecto preventivo. El uso combinado de la mezcla antioxidante y humectante junto a la solución hidroglicolica de cromoglicolato disódico aminora la inflamación, reduce la hinchazón e inicia la protección decosanoide. Ofreciendo una alternativa al uso de tratamientos con esteroides.

3	<p>J. Nee, K. Salley, A. Ludwig, T. Sommers, S. Ballou, E. Takazawa. S. Duehren, P. Singh, J. Iturrino, J. Katon, H. Lee, V. Rangan y A. Lembo. Randomized clinical trial: Crofelemer treatment in women with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Clinical and translational gastroenterology. 2019. (27)</p>	<p>Evaluar el efecto del Crofelemer sobre el dolor abdominal en el síndrome de intestino irritable.</p>	<p>Analgésico</p>	<p>Ensayo clínico en fase 2, multicéntrico, aleatorio, doble ciego de Crofelemer en 240 mujeres con síndrome de intestino irritable, administrando 125mg de Crofelemer vía oral y con placebo (120:120), durante un periodo de 12 semanas, adicionando 4 semanas de seguimiento post tratamiento. Los pacientes indicaron diariamente el nivel de dolor que padecían en una escala de 0-4 (0=no, 1=leve, 2=moderado, 3=intenso, 4=severo).</p>	<p>Resina</p>	<p>Completaron la prueba clínica 181 pacientes, no se evidencia diferencia con relevancia estadística entre los datos obtenidos del grupo experimental y del placebo. Comprobando que el Crofelemer no mejora significativamente el dolor abdominal en el síndrome de intestino irritable.</p>
4	<p>S. de Marino, F. Gala, F. Zollo, S. Vitalini, G. Fico, F. Visioli, y M. Lorizzi. Identification of Minor Secondary Metabolites, from the Latex of <i>Croton lechleri</i> (Muell-Arg) and Evaluation of Their Antioxidant Activity. Molecules. 2008. (28)</p>	<p>Identificar los metabolitos secundarios menores, y analizar la actividad antioxidante de la sustancia.</p>	<p>Antioxidante</p>	<p>Extracción con n-hexano, cloroformo, n-butanol, y extracto acuoso. Se realizó separación por Cromatografía de Sephadex LH-20 seguido de cromatografía por goteo a contracorriente y finalmente HPLC para la identificación. Las estructuras se dilucidaron por medio de espectrómetro de masas, la actividad antioxidante se analizó por medio del ensayo de peroxidación de lípidos y capacidad antioxidante total. La cuantificación de fenoles se dio por ensayo de espectrofotometría de Folin-Ciocalteu, la capacidad antioxidante total se estableció por el método de reducción de cobre, empleando al ácido úrico como reactivo de referencia.</p>	<p>Látex</p>	<p>Se identificó el blumenol B, blumenol C, 4,5-dihydroblumenol A (no isoprenoide), epicatechin, catechin, epigallocatechin, y gallo catechin, 3,4-O-dimetilcedrusin, eritroguacil-glicerol-β-O-4-dihidroconiferil eter, 2-[4-(3-hidroxi propil)-2-metoxifenoxi]-propano-1,3-diol (derivados de lignanos), ácido glucosido floribundico (glucósido clerodano) y Taspina. El efecto antioxidante</p>

						más importante se da por el extracto con n-butanol, específicamente derivados del Flavan-3-ol, debido a su compleja composición se atribuye la capacidad a la suma de sus componentes. .
5	P. Pohlman, D. Graham, T. Wu, Y. Ottaviano, M. Mohebtash, S. Kurian, D. McNamara, F. Lynce, R. Wrren, A. Dilawari, S. Rao, C. Mainor, N. Swanson, M, Tan, C. Isaacs, y S. Swain. HALT-D: a randomized open-label phase II study of Crofelemer for the prevention of chemotherapy-induced diarrhea in patients with HER2-positive breast cancer receiving trastuzumab, pertuzumab, y taxano. Breast Cancer Research and Treatment. 2022. (29)	Evaluar la capacidad como preventivo de la diarrea inducida por quimioterapia en pacientes bajo distintas etapas de cáncer de mama, con tratamiento de trastuzumab, pertuzumab y taxano.	Antidiarreico profiláctico	Pacientes agendados en recibir ≥ 3 ciclos consecutivos de TCHP/THP, recibieron tabletas de 125mg de Crofelemer por vía oral dos veces por día, durante los ciclos 1 y 2, junto al grupo control. La primera dosis de Crofelemer se administró 30-60 minutos antes del primer ciclo de terapia para cáncer de mama.	Látex	la incidencia del grado ≥ 2 de diarrea inducida por quimioterapia se vio reducida por el Crofelemer (19.2%, 8%) en comparación del grupo control (24%, 39.1%) en el ciclo 1 y 2 respectivamente. Los pacientes que recibieron Crofelemer tuvieron 1.8 veces mayor probabilidad de ver terminado su proceso diarreico y menor frecuencia de diarrea líquida. El Crofelemer reduce la incidencia severidad de la diarrea inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama.

6	<p>J. Gao, M. Tang, R. Pohlmann, M. Swain. HALT-D: A Phase II Evaluation of Crofelemer for the Prevention and Prophylaxis of Diarrhea in Patients with Breast Cancer on Pertuzumab-Based Regimens. <i>Clinical Breast Cancer</i>. 2016. (30)</p>	<p>Corroborar la empleabilidad del Crofelemer como agente antidiarreico profiláctico en pacientes con Cáncer de mama bajo tratamiento a base de Pertuzumab.</p>	<p>Antidiarreico</p>	<p>El grupo de pacientes consto de 51 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama en distintas etapas, pero bajo régimen de tratamiento a base de trastuzumab y pertuzumab, en 3 ciclos. Se emplea un régimen de tratamiento de 125mg de Crofelemer 2 veces al día durante los ciclos 1 y 2 de THP (trastuzumab, pertuzumab y docetaxel o paclitaxel); o TCHP (trastuzumab, pertuzumab, docetaxel y carboplatino). Durante el 3er ciclo no reciben el tratamiento con Crofelemer, pero si con antidiarreicos comunes (loperamida, atropina y electrolitos). Siendo 26 pacientes lo que recibieron el Crofelemer y 25 pacientes de control.</p>	<p>Resina de <i>Croton lechleri</i></p>	<p>En los resultados no se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar el primer parámetro (incidencia de cualquier grado de diarrea por ≥ 2 días consecutivos), por otro lado, la incidencia del grado ≥ 2 de diarrea inducida por la quimioterapia fue reducido en pacientes que recibieron Crofelemer vs control (19.2% vs 24% en el ciclo 1, 8% vs 39.1% en el ciclo 2). Los pacientes que recibieron Crofelemer tuvieron 1.8 veces más probabilidades prevenir la diarrea y disminuir la frecuencia de diarrea líquida. A pesar del resultado del primer parámetro, el Crofelemer reduce la incidencia y severidad de la diarrea inducida por quimioterapia a base de Pertuzumab.</p>
---	--	---	----------------------	--	---	---

4.1 Diseño:

El presente estudio se encuentra diseñado bajo la clasificación no experimental-retrospectivo-descriptivo.

- **No experimental**, ya que no emplea variables al haber sido una revisión sistemática.
- **Retrospectivo**, ya que se trabajó con investigaciones publicadas en el periodo 2000-2023, lo cual lo clasifica en la categoría de retrospectivo.
- **Transversal**, debido a que la recolección de datos fue realizada en un determinado momento en particular.
- **Descriptivo**, en base a que se busca proveer la información obtenida en conjunto de los trabajos que se revisaron.

4.2 Materiales:

- Base de datos electrónica de Universidad Católica de Santa María.
- Publicaciones virtuales en las bases de datos de EBSOHOST, SCIENCE DIRECT y PUBMED, obtenidas de la Biblioteca virtual de la Universidad Católica de Santa María.
- Investigaciones de acceso libre y total en los idiomas inglés y español.

4.3 Métodos:

Se realizó la búsqueda de las investigaciones desarrolladas y publicadas en las bases de datos de la Biblioteca virtual de la Universidad Católica de Santa María, específicamente EBSOHOST, SCIENCE DIRECT Y PUBMED. Siendo los criterios de búsqueda los siguientes:

- a. Investigaciones que involucren el uso terapéutico del *Croton lechleri* “SANGRE DE GRADO”, empleando ensayos in vitro e in vivo.
- b. Las tesis deben pertenecer al periodo entre los años 2000 y 2023.
- c. Las investigaciones deben estar publicadas, en las mencionas bases de datos con acceso

libre, tanto en inglés como en español.

Al obtener el listado de investigaciones publicadas y que cumplen con las condiciones establecidas, se continuo con la revisión de cada una de las mismas de manera digital. Extrayendo la siguiente información de los artículos científicos.

1. Título
2. Autor
3. Año de publicación
4. Objetivos
5. Efecto terapéutico analizado
6. Tipo de muestra analizada
7. Diseño de investigación
8. Métodos
9. Cantidad de muestras
10. Resultados
11. Conclusiones

Luego de obtener toda la data mencionada se realizó el análisis concordando con las siguientes premisas:

- i.** Los criterios de clasificación fueron establecidos para la relación de trabajos de investigación en base al *Croton lechleri* y sus efectos terapéuticos, empleando ensayos in vivo e in vitro, y ensayos clínicos estableciendo la empleabilidad de innovadoras formulaciones farmacéuticas, obteniendo cuadros resumen con la información general de cada estudio.
- ii.** Se realizo un análisis de la metodología y técnicas de preparación, así como análisis de efectividad empleados en las distintas publicaciones seleccionadas.

- iii. Se analizó la metodología y técnicas de análisis utilizada en los trabajos seleccionados (tesis). Se analizó la preferencia de metodologías por encima de otras.
- iv. Se analizó los resultados y conclusiones de los trabajos seleccionados. Se obtuvo un cuadro resumen con todos los resultados.

4.4 Análisis de Datos

Árbol de copa amplia, que alcanza los 10 a 20 m de altura', posee ramas enlazadas hacia los laterales y con tendencia a separarse. Las ramas cubiertas con vellosidades estrelladas, hojas redondeadas y con flores pistiladas. Para la cosecha del látex se busca un árbol que mida más de 18 m y posea un diámetro de 0.5 m. Raíz en forma cilíndrica cónica, axomorfa, con la raíz principal más desarrollada que las secundarias, peridermis constituido por corcho. La corteza externa del tallo posee abundantes lenticelas y el látex que presenta es de color rojo oscuro de varias tonalidades. Hojas simples con dos glándulas en la base, alternas, a veces opuestas de 12-20 cm de largo por 5-14 cm de ancho, las hojas más jóvenes de tono blanco-rojizo y las cuales presentan un mayor indumento, el cual es tomentoso por las 2 caras, glabrescente y estelado. Inflorescencia terminal en racimos laxos. Presentando un fruto de forma capsular con apariencia globosa de aproximadamente 3 mm de largo y de 4.5 mm de ancho. Semillas lisas con carúncula y endosperma oleaginoso (8).

Se desarrolla en un clima cálido en presencia de elevada humedad relativa, una temperatura aproximada de 17.7 a 30°C promedio anual, frente a precipitaciones pluviales entre 2 000 a 3 300 mm/año con un límite no menor a 1 000 mm, ubicándose a una altitud entre 300 y 2 080 msnm. Se desarrolla bien en suelo arcilloso a arenoso-arcilloso, con abundante o escasa materia orgánica, con buen drenaje y buena aireación y moderadamente ácidos (5.6 a 6) a ligeramente alcalinos (7.4 a 7.8) (5).

La información registrada en el MIDAGRI menciona los componentes de mayor importancia. En su composición se encuentra un alcaloide denominado Taspina (acción cicatrizante), así como una Proantocianidina oligomérica (SP-303) (5).

Algunas especies pertenecientes a esta familia presentan en su composición algunos agentes con capacidad antitumoral y alcaloides como: Piridona, indol, aporfina, quinoleína, tropano; así como ácidos grasos insaturados, antraquinonas, epoxiácidosgrasos, triterpenoides. Del género *Croton*, han sido aislados 30 alcaloides, de los cuales 22 tienen una estructura

conocida, los principales son: Solutaridina, Taspina, sinoacutina, sparciflorina. También se encuentra ácido benzoico, pigmentos, taninos y otros compuestos (5).

Al identificar la composición de acuerdo con la sección o segmento aislado de la planta, podemos concretar que en la Corteza: (látex) se identificó esteroides, cumarinas, alcaloides [tipo isoquinoléico y fenantrénico (Taspina)], flavonoides, taninos (54%), saponinas (baja concentración), antocianinas, proantocianidina, proantocianidina, proantocianidina SP303; antracenos; compuestos reductores (4%) como lactosa, galactosa y ramnosa, triterpenoides, compuestos fenólicos (ácido gálico); además contiene vitamina A, E y C; contiene ácidos orgánicos de carácter débil, almidón, celulosa, grasas, lignanos (dihydrobenzofurano, 4-O-dimetilcedrusina y dihydrobenzofurano 4-O-metilcedrusina), mucílagos, proteínas, catequinas (epicatequina, galocatequina, epigallocatequina). Y en las Hojas: alcaloides aporfina (taliporfina y glaucina) (8).

Al realizar la revisión sistemática de los artículos recolectados bajo las condiciones de inclusión, corroboraremos los compuestos relevantes identificables y los porcentajes en que se encuentran de acuerdo con el país de procedencia.

Se cuenta con un total de 19 artículos científicos publicados en las bases de datos de Pubmed, Ebscohost y Science Direct, con objetivos orientadas a la actividad terapéutica del *Croton lechleri* “Sangre de Grado”, en distintas áreas de Ciencias de la Salud.

4.4.1 Criterios de clasificación: Se han establecido 3 criterios para clasificar los artículos científicos.

4.4.1.1 Artículo por base de datos: De entre los 19 artículos científicos se realizó una clasificación en base a la base de datos en la que se encontró el artículo publicado y con acceso libre, obteniendo el siguiente resultado:

Tabla 4: Cantidad de artículos científicos por base de datos

Base de datos	Cantidad de artículos	Porcentaje
Ebscohost	8	42.10%
Science Direct	5	26.30 %

Pubmed	6	31.60%
TOTAL	19	100%

Fuente: Elaboración propia

4.4.1.2 Año de publicación: El segundo criterio empleado fue el año de la publicación del artículo científico, lo que nos permitió observar la frecuencia con la que se estudia al *Croton lechleri* y sus usos terapéuticos.

Tabla 5: Cantidad de tesis por año

Año	Cantidad de artículos	Porcentaje
2001	1	5.26%
2007	1	5.26%
2008	1	5.26%
2009	1	5.26%
2010	2	10.53%
2013	1	5.26%
2014	1	5.26%
2015	2	10.53%
2016	2	10.53%
2017	2	10.53%
2018	1	5.26%
2019	1	5.26%
2020	1	5.26%
2021	1	5.26%
2022	1	5.26%
Total	19	100%

Fuente: Elaboración propia

6.4.1.2 Efectos terapéuticos analizados: Con este criterio se pudo determinar cuál o cuáles han sido los efectos de mayor interés terapéutico relacionados al *Croton lechleri*.

Tabla 6: Efectos terapéuticos analizados

Efecto terapéutico	Cantidad de artículos	Porcentaje
Antibacterial	3	15.75%
Citoprotector	1	5.3%
Antiinflamatorio	3	15.75%
Antiestrías	1	5.3%
Oncológico	1	5.3%
Antidiarreico	5	26.3%
Cicatrizante	2	10.5%
Antioxidante	2	10.5%
Analgésico	1	5.3%

Fuente: Elaboración propia

i. Antibacterial. – La actividad antibacterial hace mención a la capacidad de minimizar o inhibir la proliferación de bacterias específicamente, siendo diferente de los antimicrobianos, siendo que estos pueden actuar en hongos, levaduras e incluso parásitos, dependiendo del microorganismo sensible al componente, existen diferentes mecanismos de acción que permiten la actividad bacteriostática (detiene la proliferación de bacterias) y la bactericida (destrucción de las bacterias presentes en el sistema), esto dependiendo del tipo de diana que afecta el compuesto antibacteriano.

Alguno compuestos pueden actuar en la morfología estructural de la bacteria (principalmente pared celular), alterando la síntesis, el transporte de precursores, la organización de la misma estructura; otros actúan a nivel del metabolismo de ácidos

nucleicos; síntesis de proteínas; alteración del citoplasma (31).

La actividad antibacteriana es asociada a distintos metabolitos secundarios, tales como heterósidos sulfacianogénéticos, compuestos azufrados, lignanos, alcaloides e incluso entre otros compuestos incluidos los denominados misceláneos (32, 8).

Los compuestos misceláneos 1,3,5-trimetoxibenceno y el 2,4,6-trimetoxifenol los cuales entran en la categoría de misceláneos, poseen actividad 30 veces más activa que la penicilina o que el cloranfenicol frente al *Bacillus subtilis*, de igual manera los diterpenos korberin A y B, los cuales en el estudio presentaron actividad inhibitoria frente a *Streptococcus agalactiae*, *S. uberis*, *S. sanguis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomona aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* y *Stenotrophomonas maltophilia* (33).

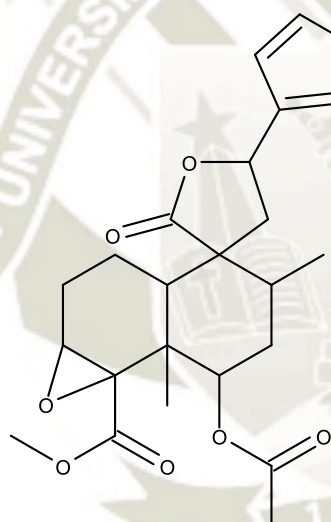


Figura 2. Korberin A. (34)

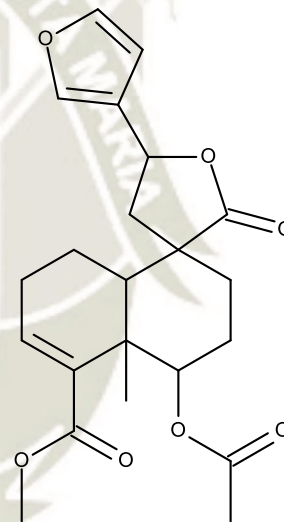


Figura 3. Korberin B. (35)

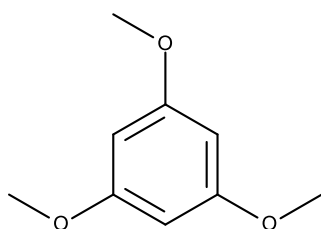


Figura 4. 1,3,5-trimetoxibenceno. (36)

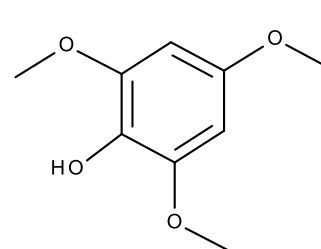


Figura 5. 2,4,6-trimetoxifenol. (37)

Los compuestos mencionados, son los más destacados en cuanto a la actividad

antimicrobiana, pero es posible que exista una sinergia debido a la compleja variedad de su composición total, lo cual permitiría que se expanda su espectro de acción, siendo que muchos de los taninos poseen actividad antibacteriana y antifúngica por su capacidad de precipitar proteínas.

ii. Citoprotector. – Por etimología el efecto citoprotector es la capacidad que tiene una sustancia de evitar el daño o lesión celular, usualmente son empleados a nivel industrial con el casi exclusivo propósito de proteger la mucosa gástrica y el epitelio, en pacientes con gastritis crónica y con riesgo de complicaciones de ulceración.

Otra denominación que se le da a este tipo de fármacos es la de quimio protectores, ya que protegen el tejido sano de los efectos secundarios producidos por algunos tratamientos en su mayoría oncológicos o por radioterapia.

En el caso de los citoprotectores empleados a nivel gástrico, su mecanismo de acción es basado en la producción de un gel de ácido algínico de un pH casi neutro, el cual funge como barrera, gracias a la interacción del fármaco con el ácido clorhídrico (38).

De igual manera no es el único mecanismo de acción que permite el efecto citoprotector, siendo que otros son capaces de inactivar a los conocidos radicales libres (OH y O) responsables del daño indirecto (39). Los mayores componentes presentes en el látex de Sangre de grado son las proantocianidinas, a las cuales se le atribuyen los efectos anti mutagénicos, también denominados citoprotectores al evitar lesiones a nivel celular, estas constituyen el 90% del peso seco del látex.

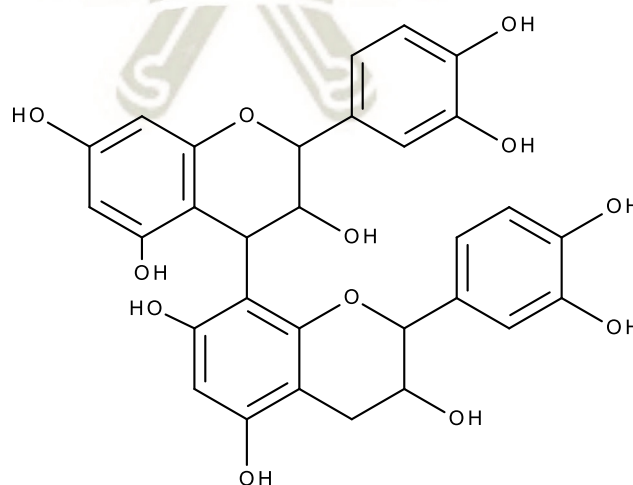


Figura 6. Epicatequina-(4beta->8)-catequina. (32)

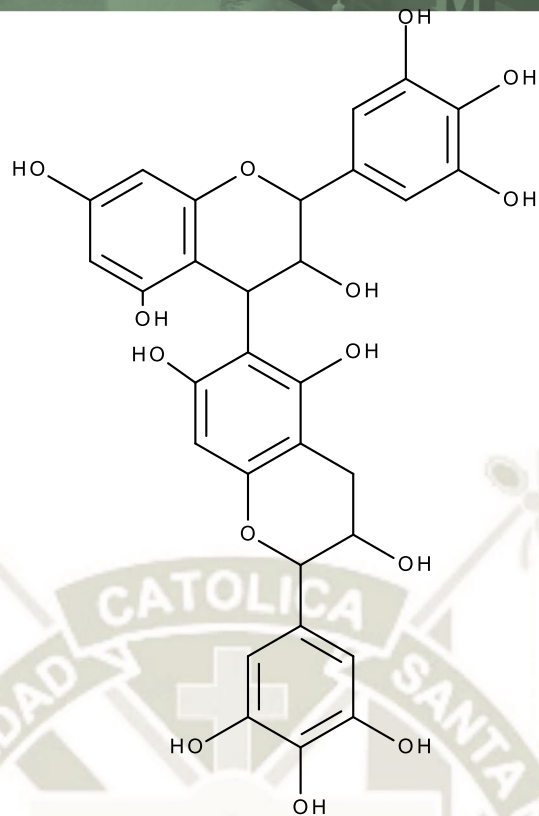


Figura 7. Gallo catequina-(4alfa->6)-gallo catequina(32)

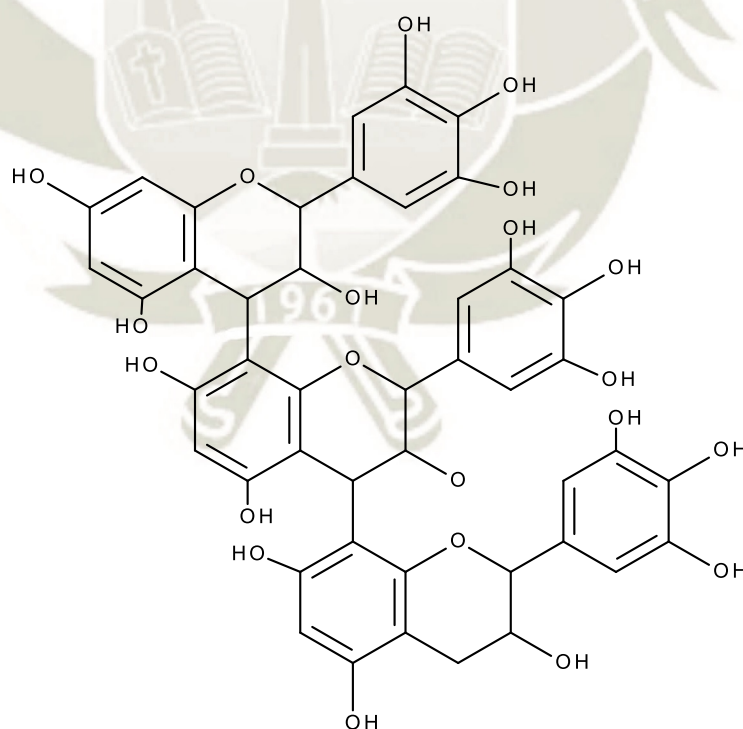


Figura 8. Galloquina-(4alfa->8)-gallo catequina-epigallo catequina. (32)

Siendo que su mecanismo de acción no está completamente dilucidado, se ha podido comprobar su efecto en los estudios revisados, evidenciando la continuidad de la proliferación celular normal.

iii. Antiinflamatorio. – La actividad antiinflamatoria se produce en distintas fases del proceso inflamatorio propiamente dicho, en las diferentes vías por las cuales se desarrolla dicho proceso, siendo que las sustancias más comunes empleadas en la farmacoterapia son el grupo de los AINEs, los cuales actúan a nivel de las COX-1 y COX-2, de igual manera existe su versión más avanzada las cuales actúan selectivamente en las COX-2 (40).

La literatura indica que la Taspina, el cual es un alcaloide y es el componente más activo de la Sangre de Grado es el responsable de dicho efecto al igual que se le atribuyen otros tantos efectos terapéuticos (32). Pero otros autores han concluido que flavonoides, terpenos, lignanos, ginsenósidos, así como compuestos glicosilados, poseen actividad antiinflamatoria, la cual es posible que posea una sinergia con la Taspina, lo cual podría estudiarse de manera más profunda en el futuro (40).

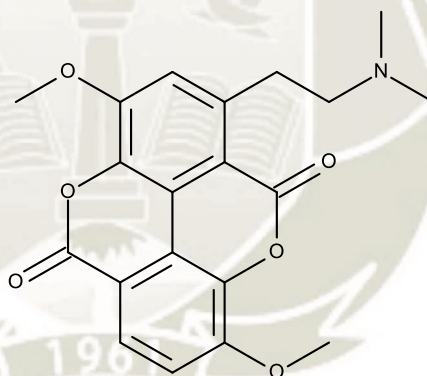


Figura 9. Taspina (32)

iv. Antiestrías. – La actividad antiestrías es un derivado de la capacidad para regenerar lesiones, permitiendo que la capacidad en conjunto de distintos compuestos, tales como la acción antioxidante la cual permite la libre funcionalidad y subsistencia de las células, así como la estimulación de la proliferación celular y el favorecimiento en la producción de colágeno endógeno, produzcan una disminución en la profundidad y definición de las estrías, de igual manera las estrías que son lesiones atróficas cutáneas causadas por el estrés al que es sometido la piel, bajo esos términos, el efecto logra poseer utilidad de manera preventiva como en la disminución de la lesión producida recientemente o luego de un tiempo prolongado posterior a su aparición.

Las acciones mencionadas son producidas por los mismos componentes que actúan en la cicatrización, siendo estos la Taspina, los lignanos y los taninos condensados o también llamados proantocianidinas, todos los señalados presentes en el látex de Sangre de Grado (47).

v. Oncológico. – El efecto oncológico también denominado citotóxico en células cancerígenas, es una actividad específica que se da en algunos tipos de cáncer, dependiendo del compuesto activo presente el cual posee dicha capacidad. En el caso de la Sangre de Grado, volvemos a tener como punto de interés al alcaloide Taspina, dicho efecto es dependiente de la concentración de este en el látex de Sangre de Grado, dicha capacidad posee utilidad en casos de leucemia humana (células K562), y carcinoma de colon (células HCT116) (18, 32).

En su mayoría los efectos citotóxicos son atribuidos a los alcaloides, pero no es algo exclusivo de estos ya que en otras plantas se ha encontrado que estos efectos corresponden fenoles, saponinas, entre otros compuestos como sesquiterpenolactona y longipilina por mencionar algunos ejemplos (41, 42, 43).

En el caso de la Taspina la estimulación de la actividad apoptótica es lo que permite su relevancia en los tipos de cáncer mencionados, siendo posible que pueda actuar en otros tumores, lo cual requeriría un estudio a mayor escala.

vi. Antidiarreico. – La aplicación terapéutica de sustancias con taninos entran en un corto rango de posibilidades, principalmente por su actividad astringente: la cual ejerce un efecto como antidiarreico y a su vez actúa de manera adecuada como cicatrizante, siendo que por medio de la vía externa estas sustancias impermeabilizan las capas más externas de la piel y mucosas, acompañado de un efecto vaso constrictor superficial en vasos pequeños (44).

Los taninos presentes en cualquier sustancia brindan propiedades astringentes con actividad antidiarreica y cicatrizante, además de que también pueden actuar como antibióticos o antisépticos (45).

Esta actividad la poseen gracias a la gran cantidad de taninos en su composición, específicamente gracias a un componente identificado como SP 303, el cual ha demostrado en ensayos in vivo su efectividad en la diarrea inducida por toxinas coléricas.

Estudios in vitro revelaron el mecanismo de acción, siendo este la inhibición de la secreción de cloruro mediada por el AMPc en las células epiteliales intestinales (46).

Existen otros compuestos los cuales se les atribuye una adición del mismo efecto, la isoboldina, norioboldina y magnoflorina, cuya actividad actúa sinérgicamente con los compuestos más activos mencionados, adicionalmente el Crofelemer juega un rol importante de manera sinérgica (55).

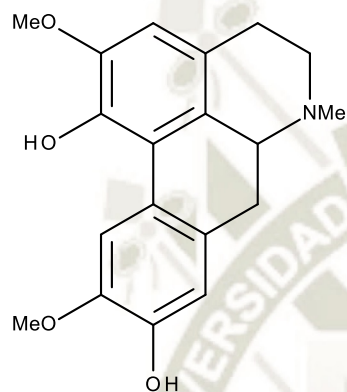


Figura 10. Isoboldina (56)

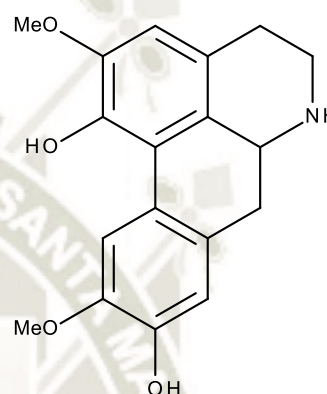


Figura 11. Norioboldina (57)

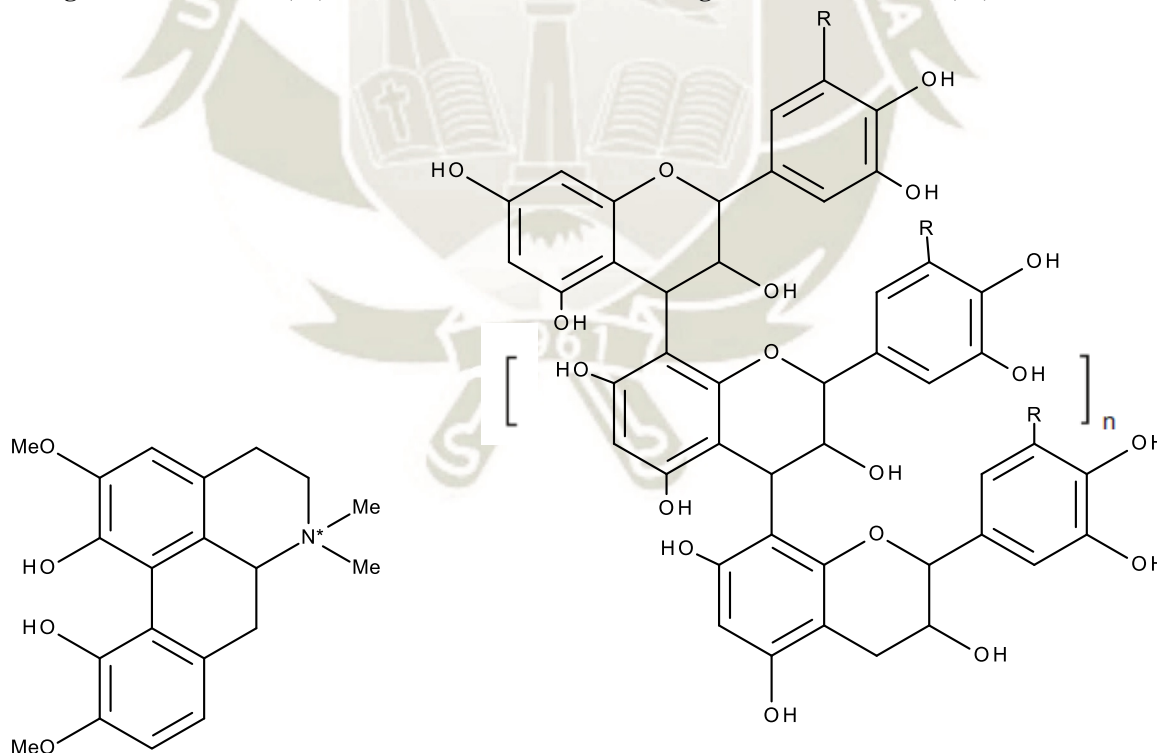


Figura 13. Crofelemer (61)

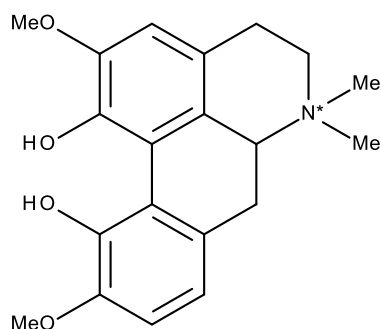


Figura 12. Magnoflorina (58)

vii. Cicatrizante. – La actividad cicatrizante es la regeneración de tejido lesionado, a mayor velocidad, debido a distintos factores que trabajan juntos, como la estimulación de la contracción de la herida, evitando hemorragia prolongada, así como incrementar la formación de colágeno y la proliferación de células endoteliales, esta actividad desarrollada por el látex de Sangre de Grado es gracias, principalmente a la Taspina, pero no exclusivamente, ya que compuestos como los lignanos presentes en el mismo látex, así como los taninos condensados, en un trabajo en conjunto permiten el desarrollo de la capacidad cicatrizante, de igual manera compuestos fenólicos que brindan acción antioxidante juegan un papel importante al prolongar la vida celular y permitir la proliferación y migración de fibroblastos causado por los mencionados lignanos y Taspina respectivamente, así como su respectiva acción antibiótica y antiséptica, la cual impide que las bacterias sean capaces de ralentizar la regeneración (47, 48).

viii. Antioxidante. – Ya que el cuerpo requiere oxígeno para la generación de energía, los compuestos residuales resultado del mencionado proceso son los radicales libres, los cuales presentan una amenaza para la supervivencia celular por medio de la oxidación de biomoléculas derivando en distintas enfermedades (49). Siendo la principal línea de defensa los compuestos denominados antioxidantes, capaces de interactuar y neutralizar a los radicales libres, evitando el daño celular (50).

El látex de Sangre de Grado presenta gran variedad y cantidad de compuestos antioxidantes, los más destacables son el 3-4-5 trimetoxifenol, y el escualeno (51). Pero existen otros compuestos que suman su actividad antioxidante, tales como los compuestos fenólicos, el aceite esencial, los flavonoides y taninos los cuales son los antioxidantes más reconocidos (44), pero en el caso del látex de Sangre de Grado se da una contrariedad, ya que el mismo a pesar de tener compuestos antioxidantes y desarrollar dicha actividad, también actúa como prooxidante, esta actividad dual está ligada a la concentración de látex, los estudios realizados muestran que las concentraciones de látex liofilizado superiores a 10ug/mL actúan como estimulante de la producción de ROS (especies reactivas de oxígeno), a diferencia de emplear concentraciones inferiores a 1ug/mL en cuya situación actúa como inhibidor (52).

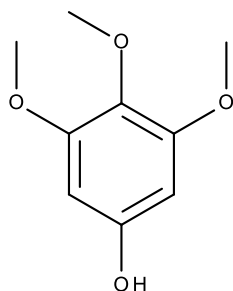


Figura 14. 3,4,5-Trimetoxifenol (53)

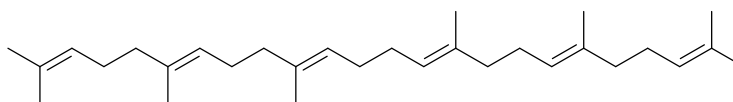


Figura 15. Escualeno (54)

ix. Analgésico. – La información disponible sobre la capacidad analgésica del extracto de Sangre de Grado analizada en una tesis de la Universidad Mayor de San Marcos, concluye que tiene una capacidad analgésica similar a la morfina, pero esta conclusión tiene como base el efecto ignorando la dosis necesaria para alcanzar dicho efecto, siendo esta de 150 a 200mg/kg del extracto seco atomizado por vía intraperitoneal, careciendo totalmente de la potencia analgesica demostrada por ,a morfina al emplearse 15mg/día o menos (59).

La atribución de los efectos analgésicos es derivada a los alcaloides como la Taspina, debido a la capacidad que poseen de actuar sobre el Sistema Nervioso Central lo cual permite una depresión o estimulación del mismo, así como la habilidad de interactuar con neurotransmisores, pero no son los únicos con la capacidad de producir analgesia, se conoce que los flavonoides actúan a nivel de las ciclooxigenasas y lipooxigenasas, evitando su formación, este mecanismo de acción dual es lo que permite que la Sangre de Grado posee efectos analgésicos (60).

6.5 Modelos de ensayo:

Se analizó la metodología para la determinación de la efectividad terapéutica del *Croton lechleri* “SANGRE DE GRADO”:

Tabla 7: Cantidad de artículo científico por metodología

Metodología (Técnica de análisis)	Cantidad de artículos	Porcentaje
In vivo	10	52.6%
In vitro	9	47.4%

Fuente: Elaboración propia

6.6 Resultados y Conclusiones:

Los resultados observados de cada investigación se presentaron en base a una referencia que establece el efecto terapéutico por parte de un medicamento aprobado por la FDA. Tomando como base lo antes mencionado se obtuvo la tabla N°5, la cual nos indica la cantidad de investigaciones que obtuvieron un mejor resultado que el tratamiento aprobado actual y cuales no alcanzaron las expectativas obteniendo un desempeño por debajo del producto de control.

Tomando en cuenta los posibles resultados a continuación:

Efectividad sobresaliente con respuesta óptima: Todos los resultados promedio de la efectividad de los productos en base al *Croton lechleri*, por encima de las expectativas.

Efectividad mínima sin destacar respuesta: Algunos resultados promedio son catalogados como útiles o de ligera importancia terapéutica.

Efectividad inferior al esperado sin relevancia terapéutica: No hay resultado promedio que presente ni superioridad ni similitud con el del producto de referencia.

Tabla 8: Cantidad de Artículos científicos por resultados obtenidos

Tipo de resultado	Cantidad de artículos	Porcentaje
Efectividad sobresaliente con respuesta óptima	11	57.9%
Efectividad mínima sin destacar respuesta	4	21.05%
Efectividad inferior al esperado sin relevancia terapéutica	4	21.05%
Total	19	100%

Fuente: Elaboración propia

4.7 DISCUSIÓN

Al realizar el análisis de los resultados que se obtuvieron en los distintos experimentos publicados en el periodo 2000-2023 en las bases de datos de EBSCOhost, Science direct y Pubmed, se evidencia información útil y relevante para los problemas de salud actual.

Lo primero a observar en la tabla 1, es que la base de datos con mayor número de publicaciones en dicho periodo 2000-2023 y de acceso libre es la base de EBSCOhost en base a la investigación en uso terapéutico del *Croton lechleri*, fundamentado en que esta base de datos es mayormente empleada por instituciones, y las otras bases de datos son de mayor uso por parte de investigadores y siendo el mismo el más antiguo de las 3 bases, Science direct (1997), Pubmed (1996) y EBSCOhost (1975), contando con el 42.1% del total de los artículos publicados de acceso libre.

Analizando la tabla 2, el estudio experimental de uso farmacoterapéutico del *Croton lechleri* tiene presencia a lo largo del periodo establecido, teniendo una mayor prevalencia en el periodo 2015-2017 con 2 publicaciones de acceso libre por año. La prevalencia en las investigaciones en base al *Croton lechleri* y sus usos terapéuticos puede ser ocasionada por los siguientes factores: La necesidad de complementar los tratamientos actuales con productos de base natural con mínimos efectos adversos, la importancia de habilitar nuevas opciones de tratamientos para problemas de salud pública, aprovechar el amplio catálogo de efectos terapéuticos atribuidos a las plantas medicinales nacionales.

De todos los efectos terapéuticos atribuidos al *Croton lechleri* y estudiados en los artículos científicos publicados de acceso libre, siendo que en la tabla 3 podemos observar que el de mayor interés y mayor relevancia fue el efecto antidiarreico con un 26.3%, el efecto antiinflamatorio y antibacterial con un 15.75% cada uno, cicatrizante y antioxidante con 10.55% cada uno y finalmente citoprotector, antiestrías, oncológico y analgésico con un 5.3% respectivamente.

Existen varias razones por las cuales estos son efectos terapéuticos más estudiados, no solo por el conocimiento de su composición fitoquímica, la base la permite el uso empírico a lo largo de los años desde que la resina del *Croton lechleri* es conocido y empleado.

En la Tabla 4, demuestra que existe una ligera diferencia entre los métodos de experimentación empleados, siendo usado con una leve superioridad el método In vivo con 52.6% y el método In vitro con 47.4%, esto debido a los avances ya realizados con el paso de los años y la etapa de estudio en la que se conoce la seguridad del producto para ser empleado en seres vivos y en algunos casos incluso estar en la etapa 2 de ensayo clínico para su subsiguiente aprobación por la FDA.

En comparación con estudios hallados en diferentes fuentes, la actividad analgésica figura con una dosis de 300mg/kg por vía oral (62), mientras que el ensayo clínico revisado solo emplea 125mg como dosis estándar (27), adicionalmente un estudio en simultaneo en ratas en la que se causa hiperalgesia con la péptido activador del receptor 2-activado por proteasa, disminuyendo el tiempo de latencia frente a un estímulo de temperatura, siendo que la Sangre de grado empleada al 1% permitió evitar la hiperalgesia, y en trabajadores de control de plagas que sufrieron de dolor causado por distintos factores reportaron que al emplear el mismo compuesto tuvieron alivio al dolor en todos los casos (21), haciendo que en el primer caso se obtuvieron resultados altamente prometedores incluido que por vía intraperitoneal alcanza una efectividad analgésica similar a la morfina, pero en el segundo caso el cual fue evidenciado en el presente trabajo no logra obtener resultados relevantes.

En cuanto al efecto antibacteriano, postulados han empleado extractos etanoicos y bases puras del látex empleadas en preparaciones magistrales, o directamente en aplicaciones tópicas, evaluando la efectividad por medio de difusión en disco del colutorio empleando una concentración de sangre de grado al 100% establecida como CMI (63), de los estudios analizados es muy común y conveniente el emplear el método de difusión en disco, pero la extracción empleada puede variar obteniendo compuestos apolares y polares, pero el más efectivo es de igual manera el extracto etanoico así como un concentración de los mismos en rota-evaporador (12), siendo que el extracto etanoico ha demostrado en los artículos recopilados, presentar actividad inhibitoria frente a las especies *Bacillus subtilis*, así como *Streptococcus agalactiae*, *S. uberis*, *S. sanguis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomona aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* y *Stenotrophomonas maltophilia*. Gracias a la presencia de 1,3,5-trimetoxibenceno, el 2,4,6- trimetoxifenol y korberin A y B (33), poseen actividad 30 veces más activa que la penicilina o que el cloranfenicol frente al por otro lado realizando un extracto metanoico luego de un proceso de desecado y pulverizado, con un posterior filtrado a 40°C en vacío, usando la dilución en agar con el 1%, la actividad antibacteriana permanece

con amplio espectro de acción y efectividad relevante (14), los ensayos in vivo por otro lado, emplearon el látex de sangre de grado sin alteraciones, obteniendo resultados aceptables pero no superiores a extractos de otras especies como el *Pelargonium robertianum* (16), sería imperante observar el uso de extractos metanoicos a nivel tópico para evidenciar las mismas diferencias o una eliminación de la mencionada brecha.

Otro estudio sobre el efecto bioprotector, también denominado citoprotector, menciona que se emplea la resina o látex de Sangre de grado con la única diferencia de ser diluida en porcentajes de 0.1%, 1% y 2%, bajo el modelo de ensayo denominado como *Allium* test, el cual permite evidenciar el daño celular producido por sustancias citotóxicas, demostrando en este caso la actividad como citoprotector frente al acetaminofén de manera efectiva (64), mientras que en el ensayo registrado en el cuadro principal se documenta una extracción con agua acidulada en adición de acetato de etilo, así como un incremento de la temperatura, obteniendo un extracto concentrado y libre de impurezas y ligeramente diluido, del cual se hizo uso de no más de 20.µL por aplicación, así como el mismo *Allium* test, demostrando que la capacidad citoprotectora persiste frente al meloxicam (13). En el caso de los citoprotectores empleados a nivel gástrico, como el látex de Sangre de Grado, el mecanismo de acción se atribuye a la producción de un gel de ácido algínico con un pH casi neutro, permitiendo actuar como barrera. (38)

El efecto antiinflamatorio registrado en otros documentos muestra que la aplicación se realiza del extracto sin refinar de Sangre de grado a nivel gingival, específicamente de 2 gotas, en comparación incluso del eugenol, del cual se realiza el mismo proceso, dando datos que indican que la resina de Sangre de Grado posee un tiempo de 3 días para disminuir la inflamación, pero con una disminución mayor de Proteína C Reactiva que el eugenol (65), mientras que en los ensayos recolectados se emplea método de cultivo celular (neuronas sensoriales de cerdos Kantor machos), el cual también emplea resina sin procesar, pero diluida al 1%, 0.1%, 0.01% y 0.001%, corroborando la efectividad por medio de la cuantificación de sustancia P, obteniéndose una disminución de la liberación de dicha sustancia dosis dependiente, con respuesta prometedora (15), pero a pesar de ser superior al eugenol es inferior al *Pelargonium* (16), en el estudio realizado en edema de ratas y trabajadores de control de plagas, se evidenció su capacidad de disminuir en un 50% el edema con una aplicación de Sangre de Grado al 1%, así como aliviando la inflamación en trabajadores, la cual fue producida por distintos factores (21), siendo que la composición

variada de flavonoles y proantocianidas, así como la Taspina permiten una actividad a nivel del receptor vanilloid (TRPV1), actuando como antagonista o modificando su regulación, es lo que permite su actividad como antiinflamatorio. (15)

En cuanto al uso como antiestrías, existen documentos académicos sobre el desarrollo de cremas de tipo emulsión O/W, a base de extractos hidroalcohólicos por maceración, en combinación de materias, uno de ellos es la combinación de Ñachag, Alcachofa, Romero y Café (66), mientras que otro estudio muestra los resultados obtenidos del uso de una crema comercial anti estrías de ISDIN denominado Velastisa, demostrando que puede minimizar la aparición de nuevas estrías (67), pero el artículo revisado muestra no solo la limitación en la aparición de nuevas estrías, sino la disminución significativa en la definición de la estrías existentes, en la crema a base del aceite de semilla de *Punica granatum* y el la resina de *Croton lechleri* en una concentración de 4% y 3% respectivamente, aunque no está dilucidado el mecanismo por el cual desarrolla esta acción, es comprobable su capacidad de estimulación en la producción de colágeno, así como el incremento de la humectación y actividad antiinflamatoria en simultaneo. (17)

Especies botánicas como la Campanilla (*Clitoria ternatea*) son aprovechados por su efecto anticancerígeno, en donde se emplea el polvo de las flores para luego realizar extracción por maceración con etanol y luego de una concentración por roto evaporación, se empleó el método de fluorescencia con bromuro de etidio-acridina en células MCF-7 de cáncer de mama, observando una efectividad apoptótica casi similar a la dextrorubicina (68), pero en el caso de la Sangre de grado se optó por aislar al compuesto activo, la Taspina por filtración química, agitación, concentración con roto evaporación y filtrado de la cristalización residual en el precipitado, en donde se emplearon distintos métodos, M30 Apoptosense por medio de ELISA igual que en el anterior, igualmente los resultados son casi similares a la dextrorubicina (18), evidenciando no diferencia significativa en el resultado a pesar de emplear distintos métodos. En investigaciones previas se demostró la capacidad antiangiogénica de la Taspina, así como una actividad antitumoral, esto por inducir la activación de caspasas, e inhibiendo la topoisomerasa I y II. (72,73)

El efecto antidiarreico es reconocido en distintas especies herbales, una de ellas es la ajedrea de montaña, de la cual se obtiene el aceite esencial por medio del desecado y pulverizado para luego la destilación con n-hexano, usando 0.1% del extracto en agua para ratas Wistar, siendo el efecto dosis dependiente de la reducción de agua en heces (69), mientras que la

resina de Sangre de grado ha sido estudiada en animales mayores (terneros Holstein recién nacidos), en donde se emplea extracto de sangre de grado en formulación con cubierta y sin cubierta entérica, en donde se demuestra que su efecto es altamente relevante para la disminución de la diarrea en más de un 70% (22), otro estudio emplea 500mg de extracto seco en 10mL de agua estéril y su subsiguiente adición al alimento lácteo, observando una ligera diferencia en cuanto al porcentaje de materia fecal seca pero siendo más importante el resultado de la disminución de eventos diarreicos (24), por otro lado en pacientes con tratamiento oncológico a base de trastuzumab pertuzumab y taxano, la dosis de 125mg de Crofelemer cada 12 horas demostrando una disminución de incidencia tanto en el primer como en el segundo ciclo de tratamiento, de gran relevancia en fines profilácticos (29), dándole relevancia a la forma farmacéutica tanto en caso de posible infección bacteriana, así como para evitar efectos secundarios de tratamientos con fármacos “potentes”.

El efecto cicatrizante es similar al regenerador de lesiones, debido a que ambos concluyen en el cierre de un trauma en el tejido vivo, el estudio revisado indica que el polvo de látex desecado de Sangre de grado pasa con soxhlet con etanol al 80% y posterior filtrado y concentrado en rota evaporador para su liofilización, la base de la crema es de vaselina con 15% del extracto etanoico de Sangre de grado reconstituido en agua destilada, presentando una diferencia de más de 5 veces la velocidad normal de regeneración al realizarse la aplicación 2 veces al día (23), el emplear gel en lugar de crema a demostrado que la concentración de sangre de grado puede disminuir ya que emplea hasta 2%, obteniendo una diferencia superior en comparación con producto comercial (cicatricure) (70), por otro lado al emplearse la cebolla, la preparación es la de un cataplasma, también denominado emplasto, el cual recibió 4g del emplasto por día, demostrando una mayor efectividad que la sulfadiazina de plata en el tratamiento de quemadura de segundo grado (71), lo cual requeriría una comparación del uso de Sangre de grado en quemaduras y del emplasto de cebolla en lesiones cutáneas por objetos punzo cortante.

5. PERSPECTIVAS FUTURAS

El establecimiento de las posibles interacciones entre los medicamentos empleados en los tratamientos de gastritis, oncológicos, o infecciones en las cuales se pueda hacer uso de los efectos terapéuticos del *Croton lechleri* como resina o extracto, y de esta manera adjuntar un tratamiento complementario a cada receta de dichos casos clínicos.

Establecer las posibles formulaciones para su uso en el tratamiento de cáncer de colon, y comparar su efecto en ratas o ratones para visualizar la gradiente en la disminución del tamaño de tumores, así como el análisis de efectos secundarios en un sistema multiorgánico.

De igual manera contemplar el posible uso en el tratamiento de pacientes quemados, con lesiones por quemaduras de segundo y primer grado, como se ha podido observar su efectividad como regenerador de lesiones es innegable y posee un futuro en los mencionados tratamientos por la adición de un efecto antiinflamatorio y antibacterial.

La realización de estudios de interacción en sistemas multiorgánicos del extracto de Sangre de grado y medicamentos pertenecientes a los AINEs, con el fin de establecer una defensa por parte de la mucosa gástrica y disminuir la incidencia de úlceras medicamentosas.

6. CONCLUSIONES

Primera. Los artículos científicos han demostrado que el *Croton lechleri*, conocido comúnmente como “SANGRE DE GRADO”, posee actividad terapéutica relevante como cicatrizante, antidiarreico, antiinflamatorio, citoprotector, antiestrías, antibacterial, y como anticancerígeno (citotóxico, estimulador de la apoptosis en células tumorales), con un grado de efectividad variable, sin perder su relevancia como tratamiento complementario y en los mejores casos como tratamiento alternativo, al demostrar efectividad similar a productos comerciales.

Segunda. Como antidiarreico se emplea el extracto de Crofelemer (SB-300) en bebidas (500mg en 10mL) y en comprimido de 125mg/12h; como cicatrizante es empleado en crema a base de vaselina, con 15% del extracto etanólico de Sangre de Grado; como antibacterial su CMI es de 10mg/mL; como antiinflamatorio se emplea extracto diluido al 1% tópico; como citoprotector 20uL de látex; y como antineoplásico en sarcoma de colon se usa 10mg/Kg vía oral.

Tercera. Los componentes químicos más activos de la resina de sangre de Grado son el Crofelemer y la Taspina, los cuales son una proantocianidina y un alcaloide respectivamente.

Cuarta. Se observa que el *Croton lechleri* actúa prometedoramente en el tratamiento contra las estrías, pero al emplearse en un preparado adicionando el aceite de *Punica granatum* “Granda”, se obtiene una mayor efectividad en menor tiempo, específicamente 3% y 4% respectivamente, demostrando que el uso en preparados con más de un principio activo (extracto) mejora la eficacia del producto.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministeria de Desarrollo Agrario y Riego [Internet], n.d. Plantas medicinales originarias y no originarias que son de uso común en el Perú. <https://www.midagri.gob.pe/portal/59-sector-agrario/plantas-medicinales>
2. Gobierno del Perú. Perú; 2020. Plantas Medicinales Alternativa para hacerle frente al Covid-19. <https://www.gob.pe/institucion/regionayacucho/noticias/292688-plantas-medicinales-alternativa-para-hacerle-frente-al-covid-19>
3. Escobar, J. D., Prieto, C., Pardo-Figuereza, M., & Lagaron, J. M. (2018). Dragon's Blood Sap: Storage Stability and Antioxidant Activity. *Molecules* (Basel, Switzerland), 23(10). <https://ezproxy.ucsm.edu.pe:2102/10.3390/molecules23102641>
4. Instituto Nacional de Salud – Ministerio de Salud, n.d. Medicina Tradicional <https://web.ins.gob.pe/es/salud-intercultural/medicina-tradicional>
5. Ministeria de Desarrollo Agrario y Riego, n.d. Sangre de Grado https://www.midagri.gob.pe/portal/download/pdf/sectoragrario/agricola/lineasdecultivosemergentes/SANGRE_DE_GRADO.pdf
6. Castillo-Quiliano, A., & Domínguez-Torrejón, G. (2010). EVALUACIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE LÁTEX DE SANGRE DE GRADO (*Croton lechleri*) EN FUNCIÓN AL DIÁMETRO Y CUATRO PERIODOS DE PRECIPITACIÓN EN POBLACIONES NATURALES DE UCAYALI, PERÚ. *Ecología Aplicada*, 9(1/2), 61–69. <https://ezproxy.ucsm.edu.pe:2102/10.21704/rea.v9i1-2.396>
7. Corrales Ramírez L, Castillo Castañeda A, Melo Vargas A. Evaluación del potencial antibacterial in vitro de *Croton lechleri* frente a aislamientos bacterianos de pacientes con úlceras cutáneas. *NOVA: Publicación Científica en Ciencias Biomédicas*. 2013 Jan 11(19):51–63. <https://ezproxy.ucsm.edu.pe:2068/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=98203492&lang=es&site=ehost-live>
8. Gustavo Ramírez. Sangre de drago. *Fitoterapia, Revisión monográfica Biología*. 2003 <file:///C:/Users/trabajo/Downloads/Dialnet-SangreDeDragoCrotonLechleriMuellArg-4956317.pdf>
9. Urrú Tia G., Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2016, 135(11), 507-511. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.01.015>
10. Beltrán Ó. Revisiones de la literatura. *Revista Scielo*. 2005 [citado 24 de julio de 2022]; Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v20n1/v20n1a09.pdf>
11. Vallejo, Maite. (2002). El diseño de investigación: una breve revisión metodológica. *Archivos de cardiología de México*, 72(1), 08-12. Recuperado en 14 de abril de 2023, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-99402002000100002&lng=es&tlng=es.
12. Lucia Corrales, Adriana Castillo, y Andrea Melo. (2013). Evaluación del potencial antibacterial in vitro de *Croton lechleri* frente a aislamientos bacterianos de pacientes con úlceras cutáneas. *Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca. NOVA Vol. 11*.
13. Luis Felipe, y Julio Chico. (2020). Efecto bioprotector de *Croton lechleri* L. “sangre de grado” frente a la toxicidad de meloxicam en *Allium cepa* L. “cebolla”. *Universidad Nacional Toribio Rodríguez de Mendoza Chachapoyas-Perú. CAMPUS Vol. XX VI N. 31, PP. 41-50*.
14. Vicent Roumy, Andrea Gutierrez, Jean Lopez, Lastenia Ruiz, Juan Ruiz, Amin Abedini, Ameni Landoulsi, Jennufer Samaillie, Thierry Hennebelle, Celine Riviere, y Christel Neut. (2015). In vitro Antimicrobial Activity of Traditional Plant Used in Mestizo Shamanism from the Peruvian Amazon in Case of Infectious Diseases. *Pharmacogn. Mag.* 11:625-33.
15. Ulysse Pereira, Caridad Garcia, Gregoire Le Gal, Nicholas Boulais, Nicolas Lebonvallet, Germaine Dorange, Luc Lefeuvre, Agnes Gougerot, y Laurent Misery. (2010). Effects of sangre de drago in an in vitro modelo of cutaneous neurogenic inflammation. *University of Western Brittany Brest, France. Experimental Dermatology* 19:796-799.
16. José Luis Lazo, y María Pareja. (2007). Extracto de *Croton lechleri* y de *Pelargonium robertianum* L. en el tratamiento de la gingivitis asociada al embarazo. *Universidad de San Martín de Porres. Kiru* 4(2).

17. Catalina Bogdan, Sonia Lurian, Ioan Tomuta, y Mirela Moldovan. (2017). Improvement of skin condition in striae distensae: development, characterization and clinical efficacy of a cosmetic prodeuct containing Punica granatum seed oil and Croton lechleri resin extract. University of Medicine and Pharmacy Iuliu Hatieganu-Romania. Dovepress 11 521-531.
18. Walid Fayad, Marten Fryknas, Slavica Brnjic, Maria Hagg, Rolf Larsson, y Stig Linder. (2009). Identification of a Novel Topoisomerase Inhibitor Effective in Cells Overexpressing Drug Efflux Transporters. Uppsala University Sweden. Plos ONE Vol. 4 Issue 10 e7238.
19. Lukmanee Tradtrantip, Wan Namkung, y A. S. Verkman. (2009). Crofelemer, an Antisecretory Antidiarrheal Proanthocyanidin Oligomer Extracted from Croton lechleri, Targets Two Distinct Intestinal Chloride Channels. University of California. Molecular Pharmacology Vol. 77 N 1.
20. Camila Diedrich, Leticia Dangui da Silva, Rafael Sari, Giulia Caroline, Henrique Silva, Vanderlei Aparecido, Tatiane Luiza, Solange Teresinha. (2021). Bioactive compounds extraction of Croton lechleri barks from Amazon forest using chemometrics tools. University of Parana Brazil. King Saud University – Science 33.
21. Mark Miller, Nathalie Vergnolle, Webb McKinght, Rabi Musah, Cathy Davison, Ann Trentacosti, Jane Thompson, Maniel Sandoval, and John Wallace. (2001). Inhibition of Neurogenic Inflammation by the Amazonian Herbal Medicine Sandre de Grado. The Society for Investigative Dermatology.
22. A. G. Teixeira, L. Stephens, T. Divers, T. Stokol, y R. Bicalho. (2015). Effect of crofelemer extracto n severity and consistency of experimentally induced enterotoxigenic Escherichia coli diarrhea in newborn Holstein calves. Cornell University Ithaca. American Dairy Science Association Vol. 98 N. 11.
23. Foroogh Namjoyan, Fatemeh Kiashi, Zahra Beigom Moosavi, Fatemeh Saffari, y Behzad Sharif. (2016). Efficacy of Dragon’s blood cream on wound healing: A randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. University of Medical Service Iran. Traditional and Complementary Medicine 6.
24. A. G. Teixeira, L. Riveiro, M. Junior, H. Korzec, y R. Bicalho. (2017). Prophylactic use of a standardized botanical extract for the prevention of naturally occurring diarrhea in newborn Holstein calves. Cornell University Ithaca. American Dairy Science Association Vol. 100 N. 4.
25. Christine Martins, Elizane Ferreira, Thayse Yumi, Ana Sell, Mirian Hidalgo, Catarina Soares, and Wilson Roberto. (2016). Dragon’s blood sap (Croton lechleri) As storage médium for avulsed teeth: In vitro study of cell viability. Brazilian Dental Journal 27(6): 751-756.
26. William Gordon, Virginia Garcia, Surjyadipta Bhattacharjee, David Rodriguez, Javier Alcover, Fernando Pineda, Ricardo Palacios, Concha Tiana, Gabriela Silvina, Bokkyoo Jun, Helene Varoqui, and Nicolas Bazan. (2018). A nonsteroidal novel formulation targeting inflammatory and pruritus-related mediators modulates experimental allergic contact dermatitis. Dermatol Ther (Heidelb).
27. Judy Nee, Katherine Salley, Andrew Ludwig, Thomas Sommers, Sarah Ballou, Eve Takazawa, Sarah Duehren, Prashant Singh, Johanna Iturrino, Jesse Katon, Ha-Neul Lee, Vikram Rangan, and Anthony Lembo. (2019). Randomized Clinical Trial: Crofelemer treatment in women with diarrhea-predominant irritable bowel síndrome. Clinical and translational gastroenterology 10; e00110.
28. Simone de Marino, Fulvio Gala, Franco Zollo, Sara Vitalini, Gelsomina Fico, Francesco Visioli, and Maria Iorizzi. (2008). Identification of minor secondary metabolites from the latex of Croton lechleri (Muell-Arg) and evaluation of their antioxidant activity. Universita degli studi del Molise Italy. Molecules.
29. Paula Pohlman, Deena Graham, Tianmin Wu, Yvonne Ottaviano, Mahsa Mohebtash, Shweta Kurian, Donna McNamara, Filipa Lynce, Robert Warren, Asma Dilawari, Suman Rao, Candace Mainor, Nicole Swanson, Ming Tan, Claudine Isaacs, and Sandra Swain. (2022). HALT-D: a randomized open-label phase II study of Crofelemer for the prevention of chemotherapy-induced diarrhea in patients with HER2-positive breast cancer receiving trastuzumab, pertuzumab, and a taxane. Breast Cancer Research and Treatment 196: 571-581.
30. Jennifer Gao, Ming Tan, Paula Polhmann, and Sandra Swain. (2017). HALT-D: A phase II evaluation of Crofelemer for the prevention and prophylaxis of diarrhea in patients with breast cancer on pertuzumab-based regimens. Clin breast cancer 17(1): 76-78.
31. Pascual Hernández A, Martínez-Martínez L, Almirante Gragera B, Miró Meda JM. (2004). Actualización en antimicrobianos. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Barcelona.

32. Kuklinski, C. (2017). *Farmacognosia: Estudio de las drogas y sustancias medicamentosas de origen natural*. Edición Omega. Barcelona España.
33. O. Lock, y R. Rojas. (2004). *Química y Farmacología del Croton lechleri Muell. Arg.*, (“SANGRE DE GRADO”). Pontificia Universidad Católica del Perú, Lima.
34. National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary for CID 101926685, Korberin A. Retrieved June 17, 2023 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Korberin-A>.
35. Korberin B | CAS:152221-00-6 | ChemNorm. (s. f.). https://www.chemnorm.com/product/Korberin_B-TBZ1538.html
36. 1,3,5-Trimetoxibenceno, 99 %, Thermo Scientific Chemicals | Fisher Scientific. (s. f.). <https://www.fishersci.es/shop/products/1-3-5-trimethoxybenzene-99-thermo-scientific/10746233>
37. National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Substance Record for SID 329820272, 2,4,6-Trimethoxyphenol, AldrichCPR, Source: Sigma-Aldrich. Retrieved June 17, 2023, from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/329820272>.
38. Anonimo. (2021). *Fármacos Citoprotectores: Que son y para que se utilizan*. Get Personal Growth. Retrieved June 26, 2023, from <https://www.getpersonalgrowth.com/es/farmacos-citoprotectores-que-son-y-para-que-se-utilizan>
39. Esco, R., Valencia, J., & Polo, S.. (2004). *Radioterapia y citoprotección: Estado actual*. *Oncología (Barcelona)*, 27(7), 40-46. Recuperado en 26 de junio de 2023, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352004000700009&lng=es&tlng=es.
40. Rodriguez, M. I., Aguilar, D. D., & Morales, J. A. (2020). *Revisión Actividad Antiinflamatoria de plantas medicinales*. REDEL. Granmense de Desarrollo Local, 16. https://www.researchgate.net/publication/344025357_Actividad_antiinflamatoria_de_plantas_medicinales_-_Anti-inflammatory_activity_of_medicinal_plants_Review#:~:text=Se%20ha%20reportado%20que%20los%20terpenos%2C%20compuestos%20glicosilados%2C,especies%20de%20plantas%20presentan%20una%20actividad%20antiinflamatoria%20significativa.
41. Porrás-Loaiza, A.P., López-Malo, A. 2009. “Importancia de los grupos fenólicos en alimentos,” *Temas Selectos de Ingeniería de Alimentos*, 3 (1): 121-134. }
42. Luengo, L. (2002). *Flavonoides*. *Offarm*, 21(4), 108–113. *Flavonoides | Offarm (elsevier.es)*
43. Téllez, A. N., de Castro, C., Riveros de Murcia, T., Alvarado, A., Mendoza, L. M., Pedrozo, J., & Torrenegra, R. (2017). *Citotoxicidad de metabolitos secundarios de algunas plantas colombianas*. *Actualidades Biológicas*, 26 (80), 12–16. <https://doi.org/10.17533/udea.acbi.329453>
44. Bruneton, J. (2001). *Elementos de fitoquímica y farmacognosia*. Edit. Acribia S.A. Zaragoza-España.
45. Rosero E. (1996). *Autoecología de la especie Nogal*. INEFAN-C.F. Quito, Ecuador.
46. Gabriel SE, Davenport SE, Steagall RJ, Vimal V, Carlson T, Rhazon EJ- (1999). A novel plan derivated inhibitor of cAMP mediated fluid and chloride secretion. *Am J Physiol* 1999: 276 (1 Pt 1): G58-63.
47. Porrás-Reyes, B.H., Lewis, W.H., Roman, J, Simchowit, L., Mustoe, T.A. (1993). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* , 203, 18-25
48. Pieters, L., De Bruyne, T., Van Poel, R., Vingerhoets, R., Totté,), Vanden Berghe, D., Vlietinck, A. (1995). *Phytomedicine* , 2, 17-22.
49. Finkel T y Holbrook N.J. (2000). Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*, 408, 239- 247.
50. Bouayed J, Bohn T. (2010). Exogenous antioxidants—double-edged swords in cellular redox state: health beneficial effects at physiologic doses versus deleterious effects at high doses. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 3(4): 228-237.
51. Lock O y Rojas R. *Química y farmacología del Croton lechleri Muell. Arg.*, (“Sangre de grado”) [En línea] Lima: *Revista de QUÍMICA del Departamento de Ciencias*, Pontificia Universidad Católica del Perú; 2004. revistas.pucp.edu.pe/index.php/quimica/article/download/18661/18912
52. Risco E, Ghia F, Villa R, Iglesias J, Alvarez E, Canigual S. (2003). Immunomodulatory activity and chemical characterisation of sangre de drago (dragon’s blood) from Croton lechleri *Plant Med* 69(9): 785-794.

53. 3,4,5-Trimetoxifenol, 97 %, Thermo Scientific Chemicals | Fisher Scientific. (s. f.). 3,4,5-Trimethoxyphenol $\geq 97\%$ | 642-71-7 (sigmaaldrich.com)
54. Squalene | CAS:111-02-4 | ChemNorm. (s. f.). Squalene for synthesis | 111-02-4 (sigmaaldrich.com)
55. Clarivel, E., & Serna, Z. (2018). EFECTO ANTIBACTERIANO IN VITRO DEL LÁTEX DE *Croton lechleri* Müll. Arg. (SANGRE DE GRADO) FRENTE A *Staphylococcus aureus* [Bachelor's Thesis, Universidad Inca Garcilaso de la Vega]. <http://repositorio.uigv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.11818/2985tasSPINOZA%20%20RIVERA.pdf?sequence=3&isAllowed=y>
56. National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary for CID 133323, (+)-Isoboldine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/d-Isoboldine>.
57. National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary for CID 14539911, Norisoboldine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Norisoboldine>.
58. National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary for CID 73337, Magnoflorine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Magnoflorine>.
59. Pauta M.(2017). Efecto analgésico del extracto seco atomizado de *Crotón lechleri* (Sangre de dragón) comparado con el ketoprofeno sobre el dolor inducido en ratones. [Master's Thesis, Universidad Nacional Mayor de San Marcos]. T001_45868433_M.pdf (unmsm.edu.pe)
60. Bone, K., & Mills, S. (2013). Principles of herbal pharmacology En Principles and practice of phytotherapy: modern herbal medicine. (pp. 17 - 82). Elsevier Health Sciences. <http://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-443-06992-5.00002-5>
61. Patel, Twisha & Crutchley, Rustin & Tucker, Anne & Cottreau, Jessica & Garey, Kevin. (2013). Crofelemer for the treatment of chronic diarrhea in patients living with HIV/AIDS. HIV/AIDS (Auckland, N.Z.). 5. 153-62. 10.2147/HIV.S30948.
62. Nardi, G., DalBó, S., Monache, F., Pizzolatti, M., & Ribeiro-do-Valle, R. (2006). Antinociceptive effect of *Croton celtidifolius* Baill (Euphorbiaceae). *Journal of Ethnopharmacology*, 107(1), 73–78. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.02.012>
63. Astudillo R. (2022). Actividad antibacteriana del colutorio a base de latex de *croton lechleri* frente al *Streptococcus Mutans* ATCC 25175, estudio invitro 2022. [Bachelor's Thesis, Universidad Norbert Wiener Microsoft Word - ebb_259614734_2087397159_53 (uwiener.edu.pe)
64. Bracamonte M. (2012). EFECTO PROTECTOR DEL LÁTEX DE *Croton lechleri* DEL ÍNDICE MITÓTICO Y DE FASES EN MERISTEMOS RADICULARES DE *Allium cepa* FRENTE A LA TOXICIDAD DE ACETAMINOFENO PARACETAMOL. [Bachelor's Thesis, Universidad Nacional de Trujillo] BIO-BRANOL-12 (unitru.edu.pe)
65. Ortega Buitrón, M. R. ., & calzada Gonzales, N. (2019). Efectividad antiinflamatoria del eugenol frente al *croton lechleri* en el tratamiento de la estomatitis aftosa recurrente. *Revista Peruana De Ciencias De La Salud*, 1(1), e3. <https://doi.org/10.37711/rpcs.2019.1.1.3>
66. Urgiles K. (2019). ELABORACIÓN DE UNA CREMA CELULOLÍTICA CON DISTINTAS CONCENTRACIONES DE EXTRACTOS HIDROALCOHÓLICOS DE ÑACHAG (*Bidens andicola*), ALCACHOFA (*Cynara cardunculus* L.), CAFÉ (*Coffea arabica*) Y ROMERO (*Rosmarinus officinalis*). [Bachelor's Thesis, Escuela Superior Politecnica de Chimborazo] 56T00844.PDF (epoch.edu.ec)
67. García Hernández, J. Á., Madera González, D., Padilla Castillo, M., & Figueras Falcón, T. (2013). Use of a specific anti-stretch mark cream for preventing or reducing the severity of striae gravidarum. Randomized, double-blind, controlled trial. *International Journal of Cosmetic Science*, 35(3), 233–237. <https://ezproxy.ucsm.edu.pe:2089/10.1111/ics.12029>
68. Rahayu, S., Muhtadi, & Indrayudha, P. (2023). Apoptosis Induction Activity and Inhibition of MCF-7 Cell Proliferation in Active Isolate of Butterfly Pea Flower (*Clitoria ternatea* L.). *Trends in Sciences*, 20(9), 1–13. <https://ezproxy.ucsm.edu.pe:2089/10.48048/tis.2023.5518>
69. Kulić, M., Drakul, D., Sokolović, D., Kordić-Bojinović, J., Milovanović, S., & Blagojević, D. (2023). Essential Oil of *Satureja montana* L. from Herzegovina: Assessment of Composition, Antispasmodic, and Antidiarrheal Effects. *Records of Natural Products*, 17(3), 536–548.

<https://ezproxy.ucsm.edu.pe:2089/10.25135/rmp.358.2207.2522>

70. Barboza L. (2014). ACTIVIDAD CICATRIZANTE DEL GEL ELABORADO A BASE DEL LÁTEX DE CROTÓN LECHLERI “SANGRE DE GRADO”. [Bachelor's Thesis, Universidad Alas Peruanas, Filial de Huacho] Tesis_actividad_cicatrizante_gel_elaborado_base_látex_crotón_Lechleri_sangre_de_grados.pdf (uap.edu.pe)
71. Guevara-Vásquez, A. M., & Luisa Marín-Tello, C. (2021). Wound healing activity of Allium cepa L. bulbs in a second-degree burn wound model in Holtzman rats. *Vitae* (01214004), 28(3), 1–7. <https://ezproxy.ucsm.edu.pe:2089/10.17533/udea.vitae.v28n3a345737>
72. Zhang YM, He LC (2007) [Study on thaspine in inducing apoptosis of A549 cell]. *Zhong Yao Cai* 30: 429–432.
73. Zhang Y, He L, Meng L, Luo W, Xu X (2008) Suppression of tumor-induced angiogenesis by thaspine isolated from Radix et Rhizoma Leonticis and its mechanism of action in vitro. *Cancer Lett.*

