

Química y farmacología del *Croton lechleri* Muell. Arg., ("Sangre de grado")

Olga Lock* y Rosario Rojas

Departamento de Ciencias, Pontificia Universidad Católica del Perú, Lima 32, Perú

Resúmen

La presente publicación pretende dar una visión del conocimiento científico químico-biológico del *Croton lechleri* Muell. Arg., "sangre de grado", esperando así brindar un aporte para su mejor conocimiento y aprovechamiento.

Del *Croton lechleri* se han reportado constituyentes químicos como alcaloides, fenólicos, diterpenos y esteroides. Asimismo, los reportes científicos indican que se han realizado diversos ensayos biológicos para evaluar su actividad antimicrobiana, antioxidante, antimutagénica, citotóxica, antiinflamatoria, inmunomoduladora y cicatrizante. Se discuten los resultados reportados.

Palabra clave: *Croton*, *C. lechleri*, sangre de grado, taspina, proantocranidina, cicatrizante.

Introducción

Sangre de Grado es el nombre común para varias especies del género *Croton*, de la Familia Euphorbiaceae, en alusión al látex color rojo vino que ellas exudan. Entre esas especies podemos citar el *Croton lechleri* Muell. Arg., la más estudiada científicamente; el *C. erythrochillus* Muell. Arg., el *C. palanostigma* Klotsch también conocido, en algunos casos, como *C. draconoides* Muell. Arg., entre otros.

Para el género *Croton*, del griego Kroton - garrapata del perro en Europa, en alusión a lo parecido de las semillas en ciertas especies -, se reporta 52 especies para el Perú de las 700 que existen a nivel mundial¹. Muchas de ellas tienen uso medicinal y algunas se utilizan además en la cosmética y en la agroforestería².

* E-mail: olock@pucp.edu.pe

La presente publicación pretende resumir los estudios químicos y farmacológicos reportados a la fecha en las revistas científicas sobre el *Croton lechleri* Muell. Arg. conocido además de sangre de grado, como sangre de dragón, palo de grado, dragon's blood, entre otros, esperando así brindar un aporte para su mejor conocimiento y aprovechamiento.

Se reporta la distribución del *C. lechleri* en la Amazonía baja y alta, por debajo de los 1000 m., en Perú y Ecuador. En el Perú se encuentra principalmente en los departamentos de Amazonas, Cusco, Huánuco, Loreto, Madre de Dios y San Martín³; y dentro de sus usos medicinales podemos mencionar: como cicatrizante, para el tratamiento de úlceras estomacales e intestinales, para la fiebre, paludismo, tos, resfrio, faringitis y amigdalitis, diarreas, sobrepartos, contraceptivo^{2,4}, y como antitumoral⁵, entre otros.

Debemos mencionar que los primeros escritos del uso de la sangre de grado provienen de los años 1600's, en los que el uso fue ampliamente distribuido y aun permanece hasta nuestros tiempos⁶.

Constituyentes químicos

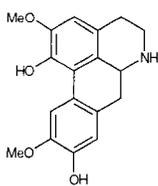
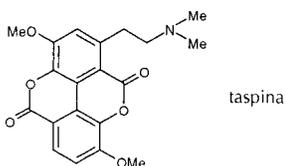
Dentro de los compuestos químicos reportados para el *C. lechleri* se encuentran principalmente los alcaloides, compuestos fenólicos (lignanós y taninos) y diterpenos; asimismo, se han reportado esteroides y otros fenólicos simples.

a. Alcaloides

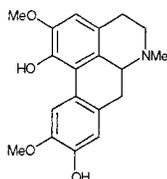
La taspina, fue el primer alcaloide aislado del látex de *C. lechleri* y fue reportado por Persinos y col. en 1979⁷. Posteriormente la taspina fue reportada en otras especies de *Croton* como *C. draconoides*⁸ y *C. palanostigma*⁹. Debemos

mencionar que la taspina había sido aislada previamente de especies de la familia Berberidaceae¹⁰, (ejm. *Leontice ewersmanni* Bunge).

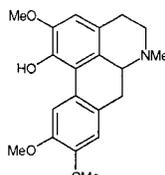
En las hojas también se ha identificado la taspina y el alcaloide morfinandienona sinoacutina¹¹, así como los aporfínicos, magnoflorina, isoboldina, norisoboldina, glaucina y taliporfina⁶; estos dos últimos también han sido encontrados en hojas de *C. draconoides*⁸.



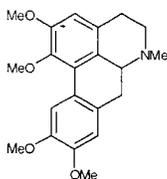
norisoboldina



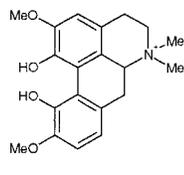
isoboldina



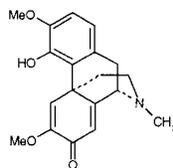
taliporfina



glaucina



magnoflorina



sinoacutina

Se ha demostrado que por la presencia de los diferentes alcaloides en las hojas de *C. lechleri*, éste puede encontrarse en 3 quimiotipos. El quimiotipo 1 que contiene glaucina, taliporfina e isoboldina; el 2 que contiene taliporfina e isoboldina, y el 3, únicamente isoboldina. En todos los casos el contenido de magnoflorina, norisoboldina y taspina fue constante. El quimiotipo más abundante es el tipo 2⁶.

Asimismo, ensayos en diversas muestras de látex para determinar el contenido de taspina dio un promedio de 9% sobre base seca (en un rango de 1,2 a 20,4%); en el caso de las hojas, el contenido varió de 0,1 – 1,4%. Los ensayos fueron hechos en alrededor de 500 muestras de látex, y de hojas de 260 árboles, colectados entre febrero de 1996 y setiembre 1997⁶.

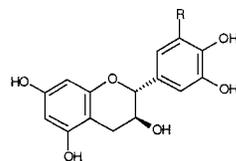
En nuestros laboratorios de la PUCP hemos evaluado 9 muestras de látex en el año 1997 y el contenido de alcaloides totales estuvo en un rango de 1,65 a 3,24%, sobre base seca¹²; posteriormente entre los años 2002 y 2003, se evaluaron 100 muestras siendo el contenido muy variable entre 0,1 y casi 6%¹³.

Debe comentarse que se ha encontrado que el látex de *C. lechleri* de Perú tiene mayor contenido de taspina que el de Ecuador¹⁴.

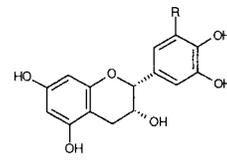
b. Compuestos Fenólicos

(i) Proantocianidinas

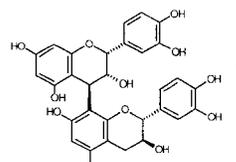
Los mayores constituyentes del látex son las proantocianidinas (también referidas como procianidinas, taninos condensados o procianidinas oligoméricas, PCOs); las proantocianidinas constituyen como mínimo el 90% del látex sobre peso seco. Se encuentran los monómeros: (+)-catequina, (-)-epicatequina, (+)-gallocatequina, (-)-epigallocatequina, las conocidas procianidinas dimeras B-1 y B-4, y otros dímeros [epicatequina-(4 β →8)-catequina, catequina-(4 α →8)-epicatequina, catequina-(4 α →8)-epigallocatequina, gallocatequina-(4 α →8)-epicatequina, gallocatequina-(4 α →6)-epigallocatequina] y trímeros [catequina-(4 α →8)-gallocatequina-(4 α →6)-gallocatequina, gallocatequina-(4 α →8)-gallocatequina-(4 α →8)-epigallocatequina]¹⁵.



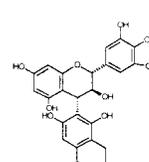
R = H (+)-catequina
R = OH (+)-gallocatequina



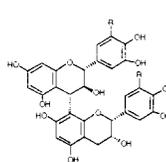
R = H (-)-epicatequina
R = OH (-)-epigallocatequina



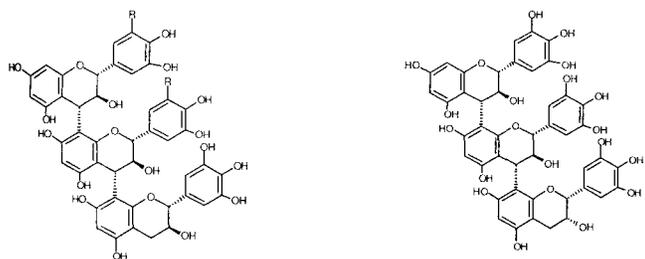
epicatequina-(4 β →8)-catequina



gallocatequina-(4 α →6)-epigallocatequina



R¹ = R² = H, catequina-(4 β →8)-epicatequina
R¹ = H, R² = OH, catequina-(4 α →8)-epigallocatequina
R¹ = OH, R² = H, gallocatequina-(4 α →8)-epicatequina



R' = OH ó H
R'' = OH ó H

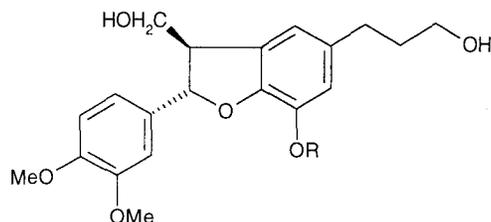
galloocatequina-(4α→8)-galloocatequina-epigalloocatequina

También se han detectado como mayores componentes otros oligómeros superiores hasta heptámeros; aunque hay evidencias de la presencia de otros de mayor peso molecular conteniendo hasta 20 unidades de flavan-3-ol¹⁶.

El procesamiento de las PCOs produce una mezcla compleja conocida como SP-303 compuesta principalmente de (-)-galloepicatequina y (+)-galloocatequina, y en menor proporción (-)-epicatequina y (+)-catequina¹⁷.

(ii) Lignanos

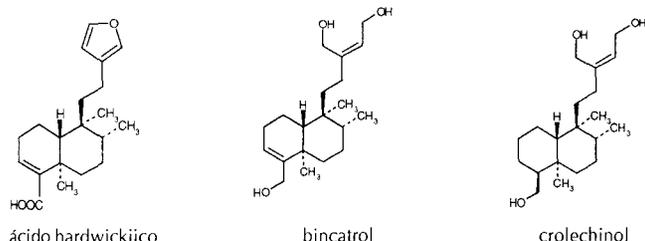
Del látex se han aislado los lignanos dihidrobenzofuranos: 3',4-O-dimetilcedrusina y 4-O-metilcedrusina¹⁸.



R = Me, 3',4-O-dimetilcedrusina
R = H, 4-O-metilcedrusina

c. Terpenos

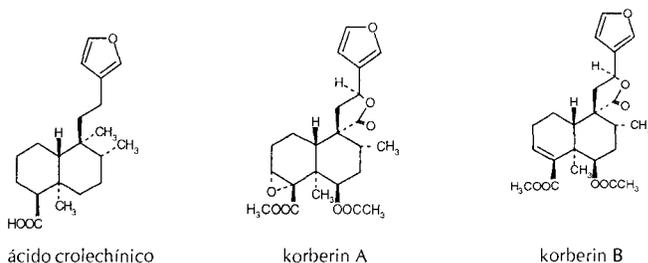
De la corteza *C. lechleri* se aislaron los diterpenos tipo clerodano: ácido hardwickiico, bincatrol, crolechínol y ácido crolechínico, korberin A y korberin B^{16,19}.



ácido hardwickiico

bincatrol

crolechínol



ácido crolechínico

korberin A

korberin B

d. Misceláneos

Del látex se aislaron también los siguientes compuestos: 1,3,5-trimetoxibenceno, 2,4,6-trimetoxifenol, 3,4-dimetoxifenol, alcohol 3,4-dimetoxibencílico, alcohol 4-hidroxifenético y sus ésteres acetatos; asimismo, los esteroides: sitosterol, sitosterol-β-D-glucopiranosido y β-sitostenona¹⁹.

Entre los constituyentes volátiles del látex se han determinado los acetatos de etilo, propilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo y 1-butilo, el propionato de etilo, 2-metilbutanol, 3-metil-2-pentanol, y eucalipto²⁰.

Actividades Biológicas

a. Actividad antimicrobiana

Mediante un estudio de bioautografía se logró demostrar que el látex crudo de Sangre de Grado (SG) proveniente de Ecuador posee leve actividad antimicrobiana contra las bacterias *Bacillus subtilis* y *Escherichia coli* (Mínima Cantidad Inhibitoria = 10 mg). El extracto clorofórmico del látex crudo posee mayor actividad (MCI = 0,08 μg). Compuestos aislados del látex crudo, como el 1,3,5-trimetoxibenceno y el 2,4,6-trimetoxifenol (MCI = 0,0003 μg) son 30 veces más activos que la penicilina o el cloranfenicol contra el *B. subtilis*. Otros compuestos presentes en el látex crudo con mediana actividad antibacteriana son los diterpenos korberin A y B (MCI = 0,04 y 0,05 mg, respectivamente)¹⁴.

b. Actividad antioxidante

Desmarchelier et al.²¹ calcularon el potencial total de reactividad antioxidante (TRAP) en un sistema de generación de radicales peroxilo. El TRAP se mide en equivalentes de Trolox necesarios para suprimir la quimioluminiscencia emitida por el sistema ABAP/luminol. El TRAP calculado para el látex

crudo fue de $935,4 \pm 141 \mu\text{M}$. A bajas concentraciones, el látex de SG incrementa la luminiscencia, sugiriendo esto actividad prooxidante. Estos resultados pueden indicar que el látex de SG contiene una alta concentración de compuestos antioxidantes, pero de reactividad relativamente menor comparada con el Trolox.

Algo parecido ocurre con el test de inhibición del daño causado al azúcar del DNA, mediado por radicales libres. En este test, el látex de SG posee actividad prooxidante a bajas dosis (1 y 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$) y antioxidante a altas dosis (100 y 1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$)²¹.

En un test de actividad antioxidante, que se basa en la quimioluminiscencia iniciada por hidroperóxidos en homogenizados de hígados de rata, el látex de SG, a diversas dosis, posee actividad prooxidante²².

Según Risco et al.²³, el látex de SG neutraliza muy bien a los radicales libres de DPPH ($\text{IC}_{50} = 7,73 \mu\text{g}/\text{mL}$). Además, el látex reduce la formación de ROS (Reactive oxygen species) en neutrófilos humanos a concentraciones menores de 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Sin embargo, a concentraciones mayores de 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$, se empiezan a observar los efectos prooxidantes del látex.

c. Actividad antimutagénica

Rossi et al.²⁴ usaron el test de Ames para evaluar la actividad mutagénica y antimutagénica del látex liofilizado de *Croton lechleri*, proveniente de Ecuador. No se observó actividad mutagénica en la bacteria *Salmonella typhimurium*, cepas TA98 y TA100, con o sin activación por el sistema exógeno metabólico S9. Por otro lado, el látex inhibe la actividad mutagénica del 2-aminoantraceno, un mutágeno indirecto que requiere activación metabólica por S9. En cambio, la actividad antimutagénica del látex contra los mutágenos directos azida de sodio y el 2-nitrofluoreno, es sólo moderada. Estos resultados sugieren que el mecanismo de acción antimutagénico de la SG es por medio de la inactivación del complejo S9, lo cual impide la transformación del 2-aminoantraceno a su forma activa mutagénica. Es probable que S9, una mezcla de enzimas hepáticas, sea inactivada por el alto contenido de proantocianidinas en el látex, los cuales actúan como agentes acomplejantes de proteínas.

d. Actividad citotóxica, antiproliferativa, tumorogénica

Usando la técnica de aislamiento guiado por bioensayo, Itokawa et al.⁹ aislaron el alcaloide taspina como el principio activo citotóxico presente en la SG (*Croton palanostigma*). El valor de IC_{50} encontrado para la taspina fue de 0,39 y 0,17 $\mu\text{g}/\text{mL}$ contra las células KB y V-79, respectivamente.

Chen et al.¹⁴ evaluaron la actividad citotóxica contra células KB (carcinoma oral epidermoide) del látex de *Croton lechleri* proveniente de Ecuador, el cual sólo contenía trazas de taspina. Se encontró que tanto el látex crudo como liofilizado no poseían actividad citotóxica (IC_{50} mayor de 900 e igual a 187 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectivamente). Ninguno de los extractos preparados a partir del látex tampoco poseía actividad citotóxica, lo cual confirma que la alta concentración de taspina en el látex es importante para la aparición de esta actividad.

Por otro lado, Rossi et al.²⁴ evaluaron la actividad antiproliferativa del látex liofilizado de *C. lechleri* de Ecuador. Se encontró que el látex tiene un efecto antiproliferativo de las células K562 (leucemia humana), el cual es dependiente de la dosis.

El hecho de que el látex no promueve el crecimiento de células cancerosas coincide con lo encontrado por Vaisberg et al.²⁵, quienes, usando el modelo de inducción de cáncer de piel en ratones, demostraron que la aplicación tópica por 12 meses del látex de SG o del clorhidrato de taspina, no induce a la aparición de tumores de la piel en ratones.

e. Actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora

La estimulación de la fagocitosis *in vitro* por medio del látex de SG va a depender de la dosis²⁴. A concentraciones menores de 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ se observa un aumento de la fagocitosis por parte de los monocitos humanos, sin embargo, a una concentración de 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ se observa lo contrario. El látex de SG además tiene la propiedad de inhibir la proliferación de linfocitos activados con el mitógeno concanavalina A y la proliferación de células de leucemia linfóide. Esto sugiere que el látex inhibe la respuesta inmune de tipo celular.

También se ha probado que el látex de SG es un potente inhibidor de la vía clásica y alternativa del complemento²⁴.

Se ha evaluado la actividad antiinflamatoria tanto del látex de SG, como la del clorhidrato de taspina. El látex de SG,

administrado intraperitonealmente en ratas, es efectivo en el tratamiento de inflamación aguda inducida por carragenina. Una dosis de 5 mg/kg i.p. de SG es equivalente a 20 mg/kg i.p. de naproxeno²⁴. Por otro lado, el clorhidrato de taspina a una dosis de 20 mg/kg por vía oral es equivalente a 1 mg/kg de indometacina oral en el modelo animal de poliartritis⁷. Se puede decir que el efecto antiinflamatorio mostrado por el látex se debe en gran parte a la presencia de taspina, aunque no debe descartarse el aporte de otros compuestos.

Miller et al.²⁶ proponen que el látex de SG podría usarse para el tratamiento de diarreas y úlceras gástricas. Ellos evaluaron un producto comercial (Zangrado), el cual es una mezcla de látices de *C. lechleri* y *C. palanostigma* provenientes de Tingo María. Usando un modelo de úlcera gástrica aguda en ratas, se demostró que el tratamiento oral por 7 días con SG, diluido 1:1000 ó 1:10000, reduce el tamaño y el contenido bacteriano de la úlcera. Además, los genes proinflamatorios (TNF- α , iNOS, IL-1 β , IL-6 y COX-2), que generalmente están sobreexpresados durante la inducción de la úlcera, se ven reducidos con el tratamiento con SG, en especial los genes iNOS y la IL-6. Por otro lado, la actividad de la enzima mieloperoxidasa, la cual es usada como un índice del contenido de infiltración granulocítica, se encuentra disminuida con el tratamiento con SG. Miller et al. también demostraron que la SG puede disminuir la secreción del epitelio ileal por un efecto directo sobre los nervios sensoriales aferentes²⁶.

f. Actividad cicatrizante

Vaisberg et al.²⁵, usando un modelo de cicatrización en ratones, encontraron que la actividad cicatrizante del clorhidrato de taspina es mayor que la del látex de *C. lechleri*, diluido al 10%. La actividad cicatrizante del clorhidrato de taspina es dependiente de la dosis (ED₅₀ = 0,375 mg/kg). Un estudio *in vitro* con células de fibroblastos humanos muestra que el clorhidrato de taspina no tiene un efecto proliferativo sobre éstas células, pero que puede ser citotóxico a concentraciones mayores de 150 mg/mL.

Aparentemente, el mecanismo de acción por el cual el clorhidrato de taspina ejerce su actividad cicatrizante es la estimulación de la migración de fibroblastos²⁵.

Por otro lado, Pieters et al.^{18,27} usaron la técnica de fraccionamiento guiado por bioensayo usando un test *in vitro* de estimulación de la proliferación de células endoteliales. Se

observó que la 3',4-O-dimetilcedrusina (obtenida a partir de *Croton spp.*) ejerce un efecto estimulador de proliferación de células endoteliales, pero sin un aumento de la incorporación de la incorporación de timidina tritiada. Esto sugiere que dicho compuesto en realidad ejerce un efecto de protección cuando las células se encuentran en un medio deficiente de nutrientes. El alcaloide taspina no estimula la proliferación celular, pero en cambio resulta ser citotóxica para las células endoteliales.

Porras-Reyes et al.²⁸ utilizan el mismo modelo de cicatrización *in vivo* usado por Vaisberg y colaboradores²⁵, y demuestran que la taspina disuelta en DMSO (al igual que el clorhidrato de taspina) también tiene actividad cicatrizante. El mecanismo de acción de la taspina es probablemente el de estimular la migración de fibroblastos y no tiene ningún efecto sobre la proliferación de estas células.

Pieters et al.²⁹ realizaron un experimento *in vivo* para evaluar la actividad cicatrizante en ratas tanto del extracto crudo, como de algunos de sus componentes (taspina, 3',4-O dimetilcedrusina y la mezcla de proantocianidinas) y de proantocianidinas sintéticas. Se encontró que el látex crudo estimula la contracción de la herida, la formación de la costra, la formación de nuevo colágeno y la regeneración del epitelio. La 3',4-O-dimetilcedrusina y la taspina poseen menor actividad cicatrizante que el látex crudo.

La fracción polifenólica, obtenida por extracción del látex crudo con acetato de etilo, es ligeramente menos activa que el látex crudo. Esto quizás se deba a que esta fracción polifenólica contiene relativamente menos oligómeros pequeños que el látex crudo, ya que estos son los más fáciles de extraer con el acetato de etilo. Esta fracción polifenólica estimula la contracción de la herida y formación de la costra, pero retrasa la reparación de la herida por una disminución de la formación de nuevos fibroblastos²⁹.

Según Pieters et al.²⁹, la taspina no tiene influencia en el proceso de cicatrización, aún a concentraciones citotóxicas.

Analizando todos estos resultados se puede concluir que la actividad cicatrizante de la Sangre de Grado se debe a la conjunción de varios compuestos con actividades antioxidante (compuestos fenólicos), antimicrobiana (compuestos fenólicos, diterpenos), antiinflamatoria (taspina y otros), estimulante de la migración de fibroblastos (taspina), formadores de costra (polifenoles) y estimuladores de células endoteliales (3',4-O-dimetilcedrusina).

Productos derivados de Sangre de Grado

En la década de los 90, la compañía norteamericana Shaman Pharmaceuticals, desarrolló un derivado a base del látex de SG, proveniente de *C. lechleri*. Este derivado, llamado SP-303, se define como una proantocianidina oligomérica heterogénea que es obtenida luego de un procedimiento que consta de por lo menos 7 pasos de diversas técnicas cromatográficas. El oligómero consta en promedio de 7 unidades, pero puede tener hasta 11 unidades de los cuatro estereoisómeros de catequina y galocatequina. El peso molecular promedio del oligómero es de 2100 uma¹⁷.

Una serie de estudios tanto *in vitro* como *in vivo* demuestran que el SP-303 posee gran actividad contra el virus RSV, influenza A y parainfluenza, que es comparable a la ribavirina. El SP-303 además posee actividad contra el virus del Herpes tipo 1 y 2 y el virus de la hepatitis A y B. El mecanismo de acción antiviral parece ser la unión del oligómero a proteínas de la envoltura viral, lo cual resulta en una inhibición de la unión y penetración del virus a la membrana de la célula huésped¹⁷.

Estos resultados motivaron la aparición de un ensayo clínico de fase II para evaluar la eficacia del uso tópico del SP-303 en el tratamiento de herpes genital o anal en pacientes con SIDA. Este estudio, con 43 pacientes, muestra que el 50% de los cultivos de los pacientes tratados con SP-303 (versus 19% en el grupo placebo) se tornan negativos³⁰.

Gabriel et al.³¹, usando un modelo *in vivo*, demuestran que el SP-303 disminuye la secreción intestinal causada por la toxina del cólera. Además, en un modelo *in vitro*, el SP-303 disminuye la secreción de cloruros mediada por el AMPc. Estos datos sugieren el posible uso del SP-303 como un agente antidiarreico.

Holodniy et al.³² llevaron a cabo un ensayo clínico, doble ciego contra placebo, en 51 pacientes para evaluar la efectividad del SP-303 como antidiarreico en pacientes con SIDA. Luego de 4 días de tratamiento con SP-303 (500 mg VO cada 6 horas), se observó una moderada disminución en la frecuencia y volumen de las diarreas, con respecto al grupo placebo.

Un estudio doble ciego contra placebo en 169 pacientes con diarrea del viajero mostró que la eficacia del SP-303 en disminuir la duración del episodio diarreico fue del 21%³³.

Patentes

La primera patente sobre *Croton lechleri* fue la presentada por Persinos en 1974³⁴. Dicha patente describe la preparación de cremas, lociones, ungüentos y aerosoles conteniendo el látex de Sangre de grado a una concentración aproximada del 10%. El uso de estos preparados farmacéuticos está orientado hacia el tratamiento de cortes, heridas o abrasiones de menor tamaño³⁴. Dos años antes, Persinos había patentado varias formas farmacéuticas antiinflamatorias conteniendo taspina obtenida a partir de *C. lechleri*. Se describe el uso tanto de taspina como el de sus respectivas sales³⁵.

Lewis et al.³⁶ patentan el uso de ácido taspínico disuelto en DMSO como cicatrizante, mientras que Winter et al.³⁷, trabajan con la sal monosódica del ácido taspínico.

Tempesta et al. proponen que las proantocianidinas (2-11 unidades de flavonoides), aisladas de especies de *Croton*, pueden ser usadas para el tratamiento de enfermedades causadas por el virus Herpes simplex, virus para influenza 3, virus Influenza A, B y C y el virus RSV^{38,39}.

Conclusiones

En el látex de SG se reporta la taspina como 1er alcaloide aislado, el que posteriormente fue encontrado en látex de otras especies de *Croton*. En las hojas se han aislado además de la taspina, otros alcaloides como la sinoacutina, magnoflorina, isoboldina, norisoboldina, glaucina y taliporfina. Se demuestra que el contenido de alcaloides presenta una gran variabilidad en las diferentes muestras analizadas.

Dentro de los compuestos fenólicos encontrados en el látex están principalmente las proantocianidinas, las que constituyen como mínimo el 90% del latex. Ellas se encuentran como monómeros, dímeros, trímeros, hasta heptámeros; aunque también se presume que existen hasta con 20 unidades de flavan-3-ol.

Del látex también se aislaron compuestos fenólicos de estructura simple, así como esteroides de ocurrencia común en las plantas; y en el caso de constituyentes volátiles se encontraron ésteres acetatos y propionatos de diferentes alcoholes de bajo peso molecular.

Investigaciones en la corteza reportaron diterpenos tipo clerodano como constituyentes, entre ellos el ácido

hardwickiico, bicontrol, crolechinol, ácido crolechínico, korberin A y B.

El látex de SG posee varias propiedades biológicas, entre las que destacan la actividad antimicrobiana, antiinflamatoria, antioxidante, cicatrizante y citotóxica. Se ha logrado aislar los compuestos químicos responsables para algunas de estas actividades. Por ejemplo, la actividad antimicrobiana contra bacterias Gram positivas se debería en gran parte a compuestos fenólicos simples. Las actividades antiinflamatoria y citotóxica se deben a la presencia de taspina en el látex, aunque no se descarta que otros compuestos puedan estar involucrados, sobre todo en lo que a la actividad antiinflamatoria se refiere.

El látex crudo de SG muestra mayor actividad cicatrizante que cualquiera de las fracciones o compuestos aislados a partir

de él. Aparentemente, el proceso de cicatrización se ve favorecido por la presencia de compuestos antioxidantes, antimicrobianos, antiinflamatorios, estimuladores de células endoteliales y promotores de la formación de costra y de la migración de fibroblastos. Entonces, en el caso de actividad cicatrizante, sería mejor usar el látex crudo de SG y no alguno de sus componentes individuales. Es importante hacer la estandarización química y biológica del látex para asegurar la reproducibilidad de la actividad biológica.

Los resultados de los ensayos clínicos obtenidos para el SP-303, un derivado proantocianidínico obtenido a partir de SG, no fueron suficientes para que la FDA (Food and Drug Administration, USA) aprobara su uso como una nueva droga antidiarreica ni antiviral

Referencias

1. Soukup, J. *Nombres Vulgares de la Flora Peruana*. Ed. Salesianos, Lima. 1987. p.141.
2. Brack, A. *Diccionario Enciclopédico de Plantas Útiles del Perú*. PNUD – Centro de Estudios Bartolomé de las Casas, Cusco. 1999. pp.164-165.
3. Brako, L., Zarucchi, J.L. *Catalogue of the Flowering Plants and Gymnosperms of Perú*. Missouri Botanical Garden, Missouri, 1993. pp.432-434.
4. Meza, E. *Sangre de grado y el reto de su producción sustentable en el Perú*. Fondo Editorial UNMSM, Lima. pp.165-195.
5. Hartwell, J.L. *Lloydia* **1969**, *32*, 158-176.
6. Milanowski, D., Winter, R., Elvin-Lewis, M., Lewis, W. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 814-819.
7. Persinos, P., Blomster, R.N., Blake D.A., Farnsworth N.R. *J. Pharm. Sci.* **1979**, *68*, 124-126.
8. Bettolo, M., Scarpati, M.L. *Phytochem.* **1979**, *18*, 520.
9. Itokawa, H., Ichihara, Y., Mochizu'i, M., Enomori, T., Morita, H., Shirota, O., Inamatsu, M., Takeya, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 1041-1042.
10. Platanova, T.F., Kuzovkov, A.D., Massagetov, P.S. *Obshch. Khim* **1953**, *23*, 880. (C.A. *38*, 3987).
11. Carlin, L., Vaisberg, A., Hammond, G. *Planta Med.* **1996**, *62*, 90-91.
12. Cabello, I., Shironoshita, M., Lock, O. Protocolo para el control de calidad de la sangre de grado. *Revista de Química, PUCP*, **1998**, *XII*, 21 – 30.
13. Cabello, I., Lock, O. LOPUC – 009, Laboratorio Servicios a Terceros, PUCP, Lima, 1999.
14. Chen Z.P., Cai, Y., Phillipson, J. *Planta Med.* **1994**, *60*, 541-545.
15. Cai, Y., Evans, F.J., Roberts, M.F., Phillipson, J.D., Zenk, M.H., Gleba, Y.Y. *Phytochem.* **1991**, *30*, 2033-2040.
16. Cai, Y., Chen, Z., Phillipson, J. *Phytochem.* **1993**, *34*, 265-268.
17. Ubillus, R., Jolad, S., Bruening, R., Keman, M., King, S., Sesin, D., Barrett, M., Stoddart, C., Flaster, T., Kuo, J., Ayala, F., Meza, E., Castañel, M., Mc Meekin, D., Rozhon, E., Tempesta, M., Barnard, D., Huffman, J., Smees, D., Sidwell, R., Soike, K., Brazier, A., Sarino, S., Orlando, R., Kenny, P., Berova, N., Nakanishi, K. *Phytomedicine* **1994**, *1*, 77-106.
18. Pieters, L., Bruyne, t., Claeys, M., Vlietinck, A. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 899-906.
19. Cai, Y., Chen, Z., Phillipson, J. *Phytochem.* **1993**, *32*, 755-760.
20. Bellesia, F., Pinetti, A., Tirillini, B. *J. Essent. Oil Res.* **1996**, *8*, 435-437.
21. Desmarchelier, C., Witting Schaus, F., Coussio, J., Cicca, G. *J. Ethnopharmacol.* **1997**, *58*, 103-108.
22. Desmarchelier, C.J., de Moraes Barros, S.B. *Phyther. Res.* **2003**, *17*, 80-82.
23. Risco, E., Ghia, F., Vila, R., Iglesias, J., Alvarez, E., Cañigual, S. *Planta Med.* **2003**, *69*, 785-794.
24. Risco, E., Ghia, F., Vila, R., Iglesias, J., Alvarez, E., Cañigual, S. *Planta Med.* **2003**, *69*, 785-794.
25. Vaisberg, A.J., Milla, M., Planas, M.C., Córdova, J.L., Rosas de Agusti, E., Ferreyra, R., Mústiga, M.C., Carlin, L., Hammond, G.B. *Planta Med.* **1989**, *55*, 140-143.

26. Miller, M.J.S., MacNaughton, W.K., Zhang, X-J., Thompson, J.H., Charbonnet, R.M., Bobrowski, P., Lao, J., Trentacosti, A.M., Sandoval, M. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **2000**, 279, G192-G200.
27. Pieters, L., De Bruyne, T., Mei, G., Lemièrre, G., Vanden Berghe, D., Vlietinck, A.J. *Planta Med.* **1992**, 58, Suppl. 1, A582-A583.
28. Porras-Reyes, B.H., Lewis, W.H., Roman, J., Simchowicz, L., Mustoe, T.A. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1993**, 203, 18-25.
29. Pieters, L., De Bruyne, T., Van Poel, R., Vingerhoets, R., Totté, J., Vanden Berghe, D., Vlietinck, A. *Phytomedicine* **1995**, 2, 17-22.
30. Orozco-Topete, R., Sierra-Madero, J., Cano-Domínguez, C., Kershenovich, J., Ortiz-Pedroza, G., Vasquez-Valls, E., Garcia-Cosio, C., Soria-Cordoba, A., Armendáriz, A.M., Teran-Toledo, X., Romo-García, J., Fernández, H., Rozhon, E.J. *Antiviral Res.* **1997**, 35, 91-103.
31. Gabriel, S.E., Davenport, S.E., Steagall, R.J., Vimal, V., Carlson, T., Rozhon E.J. *Am. J. Physiol.* **1999**, 276, G58-G63.
32. Holodniy, M., Koch, J., Mistal, M., Schmidt, J.M., Khandwala, A., Pennington, J.E., Porter, S.B. *Am. J. Gastroenterol.* **1999**, 94, 3267-3273.
33. DiCesare, D., DuPont, H.L., Mathewson, J.J., Ashley, D., Martínez-Sandoval, F., Pennington J.E., Porter, S.B. *Am. J. Gastroenterol.* **2002**, 97, 2585-2588.
34. Persinos, G. U.S. Patent Number 3,809,749, May 7, 1974.
35. Persinos, G.J. U.S. Patent Number 3,694,557, Sep 26, 1972.
36. Lewis, W.H., Stonard, R.J., Porras-Reyes, B., Mustoe, T.A. U.S. Patent Number 5,156,847, Oct 20, 1992.
37. Winter, R.E.K., Kolodziej, Stephen, A., Lewis, W.H. U.S. Patent Number 5,474,782, Dec 12, 1995.
38. Tempesta, M.S. U.S. Patent Number 5,211,944, May 18, 1993.
39. Tempesta, M.S. U.S. Patent Number 5,494,661, Feb 27, 1996.