

Efecto Reparativo de Pastas Experimentales Anti-A Estudio In Vivo*

Mg. Dr. Luis H. Gálvez Calla¹; Mg Justiniano Sotomayor Camayo²;
CD Jorge Villavicencio Gastelú³

RESUMEN

La curación de la herida es una respuesta fundamental del tejido injuriado que conlleva a la restauración de la integridad del tejido, a base de síntesis de colágeno, proteína principal de la matriz extracelular que contribuye al fortalecimiento de la herida.

Con el objetivo de resolver de manera integral los defectos óseos posexodóncicos, se postula el uso de productos naturales puros o asociados con propiedades antiinflamatorias y cicatrizantes, estudiados en un modelo experimental en cobayos (in vivo), antes de su fase aplicativa.

Se han considerado en el estudio 08 cobayos sin discriminación de sexo, de 30 a 40 días de nacido, divididos en grupo de estudio (07) y de control (01); a quienes se aplicaron las pastas experimentales previamente introducidas en un tubo fenestrado donde fraguó en aproximadamente 8 minutos. Inmediatamente, luego de anestesia general y rasurado la zona dorso lateral derecha, se delimita el área quirúrgica, se infiltra xilocaína al 2%, como vaso constrictor periférico; se practica una incisión lineal en sentido vertical de aproximadamente 1 cm de longitud, se debrida y separa la piel del tejido celular subcutáneo con sonda acanalada, a manera de una bolsa, creando el lecho receptor de la pasta experimental respectiva. Posteriormente después de reposicionar los tejidos se procedió a suturar la piel, de modo simple, con hilo de seda trenzada 000 y aguja curva atraumática. Finalmente, los animales fueron ubicados en jaulas individuales, debidamente codificados, por 12 h posoperatorios, donde fueron alimentados de modo normal. Luego de 5 días de evolución de las pastas experimentales, implantadas quirúrgicamente, los cortes histológicos de los tejidos biopsiados refieren grados de actividad fibroblástica en áreas de difusión de la pasta, libre de signos inflamatorios; sin embargo se observan relativo infiltrado a plasmocitos, neutrófilos y macrófagos.

En general los extractos líquidos puros de cada uno de los productos naturales han mostrado un mejor comportamiento antiinflamatorio y cicatrizante que los asociados.

Palabras claves: Biomateriales, tejido conjuntivo, colágeno, histopatología

ABSTRACT

Healing of a wound is a fundamental answer of injured tissue that leads to restoration of tissue integrity, based on collagen synthesis, as a main protein of extra-cellular matrix that contributes to the invigoration of wound.

With the objective of solving in an integral approach bony defects post tooth extraction, it was postulated the use of natural products with anti-inflammatory and healing properties in pure or associate form. The study was made in cobayos (in vivo), first in an experimental phase and then in an applicative phase.

08 cobayos were considered without sex discrimination, of 30 to 40 days of age, divided in two groups: study group (07) and control group (01): experimental pastes were applied to them. Pastes had been introduced in tubes with holes, the time of pastes setting was approximately 8 minutes. After general anesthesia, an area was shaved in a lateral back side of cobayos. Surgical area was defined; infiltration of xylocaine 2% as a vasoconstrictor. A lineal incision in vertical sense was practiced of approximately 1 cm. Skin was debrided and separated of the subcutaneous tissue with a grooved probe, creating a bed or bag for experimental pastes. After tissue reposition, it was proceeded to suture skin, in a simple suture, with silk thread 000 and curved atraumatic needle. Finally, the animals were placed in individual cages properly coded, for a period of 12 hours postoperative, being fed in a normal form.

After 5 days of evolution of experimental pastes surgically implanted, the specimens of biopsy tissues show degrees of fibroblastic activity in areas of pastes diffusion, free of inflammatory signs. However, a light level of inflammatory infiltrated cells like plasmacytes, neutrophils and macrophages were observed.

In general pure liquid extracts of each natural product have shown a better anti-inflammatory and healing behavior than associated ones.

Key words: Biomaterials, Conjunctive Tissue, Collagen, Histopathology

INTRODUCCIÓN

La curación de la herida es una respuesta fundamental del tejido injuriado que conlleva a la restauración de la integridad del tejido. Este es llevado a cabo principalmente por síntesis de la matriz del tejido conjuntivo. El colágeno es la principal proteína de la matriz extracelular, y es el componente que finalmente contribuye al fortalecimiento de la herida (3).

* Proyecto de investigación CSI, unmsm, 2001

1 Director de la Unidad de Post Grado, Facultad de Odontología, UNMSM.

1,2 Profesores Principales del Dpto de Ciencias Básicas, dictantes Pre Grado y Post Grado

1,2,3 Profesores Investigadores del Instituto de Investigación Estomatológica, CSI, UNMSM

1 Prof. Asociado del Dpto Médico Quirúrgico, Facultad de Odontología, UNMSM.

La curación de heridas es una sucesión dinámica y compleja de eventos, siendo una de las principales la síntesis de matriz extracelular. La fase temprana de la curación de heridas es caracterizado por el depósito de una matriz provisional al que sigue la formación del tejido de granulación y síntesis de colágeno y elastina. La matriz provisional que consiste en el crecimiento de sustancias GAG y proteoglicanos, son proteínas conjugadas.

MEDICINA TRADICIONAL:

Varios millones de indígenas y otras poblaciones tradicionales, que forman parte de la biodiversidad amazónica, constituyen grupos socioculturales diversos que por más de quince mil años han desarrollado y refinado el conocimiento sobre su medio ambiente, experimentando posibles usos de su entorno biológico diverso; encontrando, entre otras cosas, plantas con excepcional poder curativo, espiritual, nutritivo, etc., y que además, han sido transmitidos de generación a generación.

ALOE VERA ("SÁBILA")

Estudios experimentales antibacterianos (1) demuestran que el extracto acuoso liofilizado tiene ligera actividad contra bacterias (*Corynebacterium*, *Salmonella*, *Staphylococcus* y *Streptococcus*), aunque en estudios clínicos no se ha demostrado este efecto.

Vázquez B; Ávila G; Segura D; Escalante B. (1996) (2), informaron que los extractos de Aloe vera gel tienen actividad antiinflamatoria y sugestiva acción inhibitoria sobre el ácido araquidónico por la vía de la ciclooxigenasa.

Chithra P; Sajithlal GB; Chandrakasan G. (1998) (3), reportaron la influencia del Aloe vera en el contenido de colágeno y sus características en la curación de la herida.

Chithra P; Sajithlal GB; Chandrakasan G. (1998) (4), investigaron LA INFLUENCIA DE ALOE VERA EN LA CURACIÓN DE LAS HERIDAS DÉRMICAS EN RATAS DIABÉTICAS. Los resultados indicaron que el tratamiento de heridas con Aloe vera en ratas diabéticas pueden fortalecer el proceso de cicatrización, influenciado por fases como la inflamación, la fibroplasia, la síntesis y maduración de colágeno, y la contracción de la herida. Estos hechos pueden ser debido a los efectos hipoglicémicos informados del gel de Aloe vera.

UNCARIA TOMENTOSA ("UÑA DE GATO")

La Uncaria TomENTOSA, más conocida como «uña de gato», es una planta comúnmente usada en la medicina tradicional de la Amazonía peruana por su mayor eficacia antiinflamatoria.

Wagner y Cols. (1985) (5), demostraron en sus experimentos in vitro el efecto estimulante tanto de los extractos enteros como de los alcaloides aislados de la Uncaria TomENTOSA, sobre la fagocitosis a cargo de neutrófilos y macrófagos de la sangre.

Senatore, A.; Cataldo, A.; Lacarino, F. y Elberti, M. (1989) (6), del Departamento de Química de Sustancias Naturales de la Universidad de Nápoles; confirman, tras estudios preliminares realizados en ratones Wister, el efecto antiinflamatorio moderado de la «Uña de gato».

Aquino, R.; de Simone, F.; Vincieri, F. y Pizza, C. (1990) (7), realizaron una investigación conjunta entre la Universidad de Nápoles y la Hungarian academy of Sciences de Budapest, Hungría., en cuyo estudio aislaron 3 nuevos triterpenos a partir de la corteza de Uncaria tomentosa (Will.) DC., realizando simultáneamente bioensayos evaluando su acción antiinflamatoria.

Aquino y Cols. (1991) (8), en relación al efecto antiinflamatorio afirman que los extractos totales de la Uncaria TomENTOSA son inmunoestimulantes más eficaces que los componentes aislados, mostrando evidencias científicas más que suficientes de la acción inmunoestimulante específica de la «Uña de gato».

CROTON ("SANGRE DE GRADO")

En el Perú se conocen el *C. Draconoide* Muell. Arg., *C. Eritrochilus* Muell. Arg., *C. Huitotorum* o *Croizat*; los nativos del amazonas le atribuyen efectos antiinflamatorio, cicatrizante, antitumoral, antioxidante, antimicrobiano y antiviral.

Zapata Cruz, Rosa Elvira (1987) (9), en ensayos experimentales determinó que la "Sangre de Grado" tiene actividad antimicrobiana frente a los microorganismos gram positivos, entre ellos a: *S. Aureus* 6538 ATCC, *S. Epidermidis* 12228 ATCC, y a los gram negativos: *Klebsiella* 602 FDA, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Salmonella* y *Pseudomonas*.



Milla Comitre, Marcos Ernesto (1985) (10), con el objetivo de comprobar la acción cicatrizante de la "Sangre de Grado", investigó sobre su mecanismo de acción, y encontró que la TASPINA sería su principio activo. Además observó inhibición de la proliferación celular y contracción de heridas, estimulando la migración de fibroblastos.

Caro Medrano, V. (1985) (11), en ratones suizos, examinó la biocompatibilidad de los cementos de obturación a base de "Sangre de Grado" y "Bálsamo de Perú" implantados subcutáneamente en la región dorsal; observando con respecto al "Bálsamo de Perú" una reacción inflamatoria mínima y un proceso de reparación óptima del tejido subcutáneo; mientras que el cemento a base de "Sangre de Grado" mostró mediana reacción inflamatoria, constituyéndose en segunda opción preferencial en relación al Tubli Seal que si produjo una reacción inflamatoria hasta un período de 60 días y una tardía reparación.

Chen Z. P., Cai Y., Phillipson J. D. (1994) (12), cuestionan que las propiedades antiinflamatorias y cicatrizantes de la "Sangre de Grado" sea atribuida a su componente clorhidrato de taspina, y proponen como principio activo al lignano de dihidrobenzofurano: 3',4'-O-dimetilcedrusina. No recomienda el uso del látex con alto contenido de taspina para consumo oral, debido a factores citotóxicos.

Zaravia Rojas, M. A. (1985) (13), estudió la biocompatibilidad del cemento de obturación a base de "Sangre de Grado" y óxido de zinc en el tejido conjuntivo, promoviendo una reacción antiinflamatoria de reparación, que se evidencia posiblemente por una mayor respuesta de la actividad fibroblástica.

Morales Girbau, M. A. (1985) (14), evaluó clínicamente la aplicación tópica de "Sangre de Grado" en el curso de la cicatrización alveolar y la sintomatología en la alveolitis seca dolorosa, teniendo como testigo al eugenol. Los resultados indicaron la formación de tejido de granulación en los alvéolos secos; eliminando el dolor y el mal olor reinante a los 4 días.

Pieters L., De Bruyne T., Claeys M., Vlietinck A., Calomme M., vanden Berghe D. (1993) (15), aislaron a la taspina de la "Sangre de Grado" y lo identificaron por medios espectroscópicos, determinando su acción altamente citotóxica a concentraciones de 0.3 µg/ml. No estimuló a células endoteliales a concentraciones no tóxicas. Además afirman que ni la taspina, ni la 3',4'-O-dimetilcedrusina tuvieron actividad antiviral, antibacteriano y antimicótico.

FOSFATO TRICÁLCICO

Luis H. Gálvez (1992) (16), informo que el cemento de Fosfato Tricálcico en los defectos óseos periapicales, tiene un efecto inductor del proceso reparativo, actúa acelerando los mecanismos de proliferación celular, síntesis de colágena y de mineralización de la matriz proteica. A los 45 días el tejido conectivo fue de aspecto mucoso con menos infiltrado inflamatorio, con trabéculas óseas de aspecto celular colagenoso que van en aumento; 75 días después hay ausencia de células inflamatorias y luego de 90 días el defecto óseo periapical se encontró ampliamente reparado.

PROBLEMA

Continúa siendo una actividad de rutina las extracciones dentarias que trae consigo graves consecuencias en la integridad del hueso alveolar, y frecuentemente de procesos infecciosos; cuyos tratamientos son abordados individualmente. Sería interesante resolver estos problemas con productos naturales asociados, que contribuyan a la temprana solución integral del defecto óseo posexodóncico; lo que implica reunir productos caracterizados para la creación de la pasta anti-A, con propiedades: antiinflamatoria, antimicrobiana, cicatrizante del proceso reparativo, la misma que deberá pasar el examen microbiológico (*in vitro*) y el histopatológico en un modelo experimental en cobayos (*in vivo*), antes de su fase aplicativa. De modo que se consideran tres fases en el presente proceso investigatorio:

- | | |
|------------------|---|
| Fase In Vitro: | Capacidad bactericida de pastas experimentales anti-A, (anterior investigación) |
| Fase In Vivo: | Efecto reparativo de pastas experimentales anti-A. |
| Fase Aplicativa: | Evaluación clínica de los defectos óseos alveolares posexodóncicos tratados con pasta anti-A. (posterior investigación) |

OBJETIVOS

FASE EXPERIMENTAL:

1. Comparar tres productos naturales: "Sábila", "Uña de Gato" y "Sangre de Grado" y entre todas las posibles asociaciones.
2. Probar *in vivo* los efectos antiinflamatoria y cicatrizante de cada una de los extractos líquidos, en su estado natural puro y de las posibles asociaciones, y definir la creación de la pasta anti-A.

ARTÍCULO ORIGINAL



HIPÓTESIS

FASE EXPERIMENTAL:

1. Los extractos líquidos puros de cada uno de los productos naturales tienen un mejor comportamiento antiinflamatorio y cicatrizante que los asociados.
2. Los extractos líquidos asociados potencializan su capacidad antiinflamatoria y cicatrizante y tienen mejor comportamiento que los extractos puros.
3. Los extractos líquidos asociados disminuyen su capacidad antiinflamatoria y cicatrizante y se comportan negativamente que los extractos puros.
4. Es irrelevante la pureza o la asociación de los extractos líquidos en el comportamiento antiinflamatorio y cicatrizante.

MATERIALES Y MÉTODO

FASE EXPERIMENTAL "In Vivo"

POBLACIÓN Y MUESTRA:

Se han considerado 08 cobayos sin discriminación de sexo, de 30 a 40 días de nacido, que constituyeron la totalidad de la población.

GRUPOS DE ESTUDIO:

- a) DE PRUEBA: 07 cobayos
- b) DE CONTROL: 01 cobayo

MATERIALES

1. EXTRACTOS LÍQUIDOS (100% puros):
 - Aloc Vera ("Sábila")
 - Uncaria Tomentosa ("Uña de Gato")
 - Croton Draconoide ("Sangre de Grado")Vehículos:
 - Fosfato Tricálcico
 - Propilene glycol
2. INSTRUMENTOS PARA LA PREPARACIÓN DE PASTAS EXPERIMENTALES
 - Espátulas estériles
 - Dispensador para insumos en polvo con capacidad de 120 mgr.
 - Pipetas de goteo para insumos líquidos, de 0.005 ml.
 - Platina de vidrio de superficie lisa
 - Espátula para cemento
 - Mechero
 - Túbulos de polietileno, fenestrados, de 1mm de diámetro de luz y 5 mm de longitud

MÉTODO

I. PREPARACIÓN DE LAS PASTAS EXPERIMENTALES CON EXTRACTOS PUROS Y ASOCIADOS

Se preparó sobre una platina de vidrio esterilizado, los diferentes tipos de pastas; dispensando una porción de FT (120 mg) y 0.005 ml del extracto líquido correspondiente según el tipo de pasta señalado, y se mezcló hasta conseguir una consistencia pastosa; luego fueron inmediatamente introducidas al interior de un túbulo fenestrado donde fraguó en aproximadamente 8 minutos.

Las pastas con extractos múltiples asociados se preparó mezclando parte iguales de dichos extractos agregando FT hasta conseguir la consistencia adecuada.

II. FASE QUIRÚRGICA DEL ESTUDIO "In Vivo"

Luego de haberse preparado la pasta experimental correspondiente, cada cobayo fue inducido a anestesia general por inhalación con cloroformo. Inmediatamente se procedió a rasurar la zona dorso lateral derecha, delimitando el área quirúrgica; después, se infiltró xilocaina al 2%, como vaso constrictor periférico, utilizando jeringas intradérmicas. En seguida se practicó una incisión lineal en sentido vertical de aproximadamente 1 cm de longitud. Empleando una sonda acanalada se procedió a debridar y separar la piel del tejido celular subcutáneo, a manera de una bolsa, creando el lecho receptor de la pasta experimental respectiva. Posteriormente se reposicionaron los tejidos y se procedió a suturar la piel, de modo simple, con hilo de seda trenzada 000 y aguja curva atraumática. Luego de cada intervención los animales fueron ubicados a jaulas individuales por 12 h posoperatorios donde fueron alimentados de modo normal.

Cada cobayo fue debidamente identificado con pintas de color en el pelaje de la región frontal, asociado al tipo de pasta experimental y registro de fechas para la programación de biopsias.

III. RECOLECCIÓN DE DATOS

La información se obtuvo de la lectura de cortes histológicos de tejidos biopsiados, luego de 5 días de evolución de las implantaciones quirúrgicas de las pastas experimentales, y estuvo referida a actividad fibroblástica en áreas de difusión de la pasta experimental, signos inflamatorios y otros hallazgos perniciosos.



RESULTADOS

En general, todos los casos mostraron que el tubo de polietileno es envuelta por tejido conectivo fibroso, libre de signos inflamatorias, con invasión en sectores de tejido graso. En áreas alejadas el común denominador es la presencia de células gigantes a cuerpo extraño.

Caso 1. FT+AV

En áreas de difusión de la pasta el tejido conectivo es denso y sumamente celular, mostrando actividad fibroblástica, neovasos y escasas células inflamatorias (fig. 1)

Caso 2. FT+UG

Adyacente al polietileno, con difusión de pasta, se aprecian fibras colágeno, neovasos, escasas células inflamatorias a neutrófilos y relativa actividad fibroblástica (fig. 2).

Caso 3. FT+SG

En áreas de difusión de la pasta, el tejido conectivo muestra abundante proliferación de células indiferenciadas, gran actividad fibroblástica, neovasos e incremento de sustancia fundamental en zonas alejadas. Ausencia de células inflamatorias (fig. 3).

Caso 4. FT+AV+UG

En una vista panorámica el tejido se muestra de aspecto nudoso colagenoso.

En contacto con la pasta se aprecia gruesos haces de colágeno que invade al interior del material, proliferación celular a fibroblastos y células indiferenciadas. Ausencia de células inflamatorias (fig 4).

Caso 5. FT+AV+SG

Adyacente a la cápsula fibrosa el tejido es de aspecto nudoso, relativa actividad fibroblástica y escaso infiltrado a neutrófilos y linfocitos (fig. 5).

Caso 6. FT+UG+SG

Presencia de tejido conectivo denso con proliferación celular a células indiferenciadas, actividad fibroblástica y relativo infiltrado a neutrófilos y linfocitos (fig. 6).

Caso 7. FT+AV+UG+SG

Muestra actividad fibroblástica y ausencia de células inflamatorias.

Material asociado a células gigantes (fig. 7).

Caso 8. FT+PG

Muestra proliferación celular a células indiferenciadas, actividad fibroblástica a gruesos haces de colágeno, ausencia de células indiferenciadas (fig. 8).

DISCUSIÓN

La pasta a base de sangre de grado muestra un comportamiento celular similar a procesos fisiológicos de reparación por mantenimiento fibroblástico. Los estudios de **Comitre, Marcos Ernesto (1985) (10)**, **Caro Medrano, V.(1985) (11)**, **Zaravia Rojas, M. A. (1985) (13)**, observaron evidencias de mayor actividad fibroblástica.

La formación de tejido conectivo denso a gruesos haces de colágeno en zonas de reparación y de difusión de pasta se ha visto vinculado con pastas experimentales asociación de Sangre de grado con Aloe vera. Los estudios de **Chithra P; Sajithlal GB; Chandrakasan G. (1998) (3)**, reportaron la influencia del Aloe vera en el contenido de colágeno y sus características en la curación de la herida.

El tejido conectivo en áreas de difusión de material se encuentra libre de signos inflamatorios, sin embargo se aprecian relativo infiltrado celular a neutrófilos y macrófagos, debido a que la Uña de gato estaría estimulando la actividad fagocitaria de estas células. También es normal la presencia de neutrófilos al inicio de la cicatrización posquirúrgica. Los estudios de **Wagner y Cols. (1985) (5)**, demostraron el efecto estimulante de la Uncaria Tomentosa, sobre la fagocitosis a cargo de neutrófilos y macrófagos de la sangre. **Senatore, A.; Cataldo, A.; Lacarino, F. y Elberti, M. (1989) (6)**, confirmaron el efecto antiinflamatorio moderado de la "Uña de gato".

CONCLUSIONES

luego de 5 días de evolución de las implantaciones quirúrgicas de las pastas experimentales, los cortes histológicos de los tejidos biopsiados refieren grados de actividad fibroblástica en áreas de difusión de la pasta, libre de signos inflamatorios; sin embargo se observan relativo infiltrado a plasmocitos, neutrófilos y macrófagos.

- Los extractos líquidos puros de cada uno de los productos naturales tienen un mejor comportamiento antiinflamatorio y cicatrizante que los asociados. La pasta solo a base de sangre de grado muestra un comportamiento celular similar a procesos fisiológicos de reparación por mantenimiento fibroblástico.
- Los extractos líquidos asociados potencializan su capacidad antiinflamatoria y cicatrizante y tienen mejor comportamiento que los extractos puros. La asociación de Sangre de grado con Aloe vera estimula mayor producción de colágeno a gruesos haces.

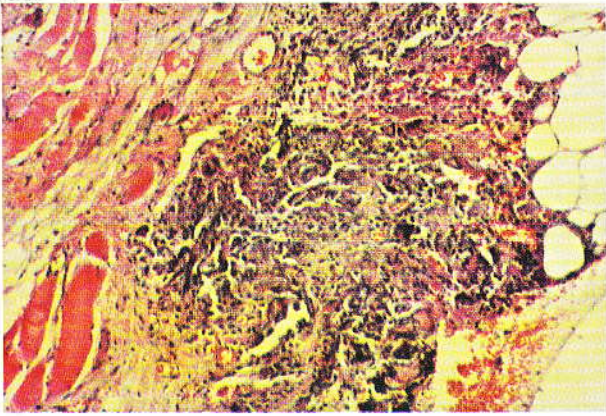


Fig. 1: FT + AV 10 x 16

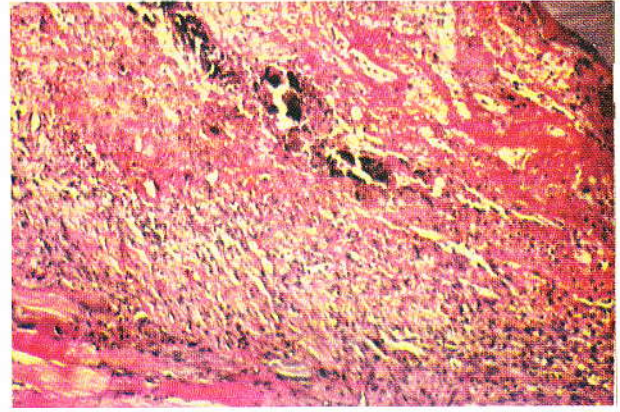


Fig. 5: FT + AV + SG 10 x 16

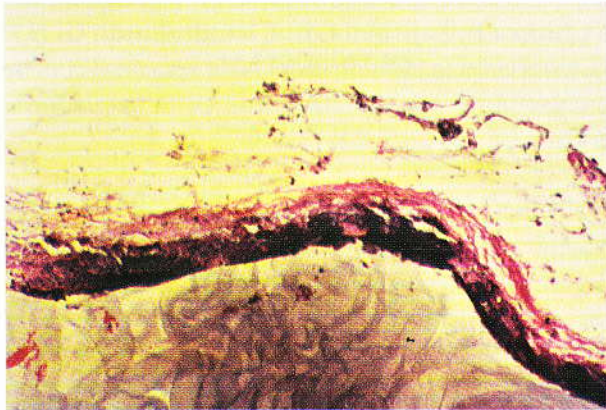


Fig. 2: FT + UG 10 x 16

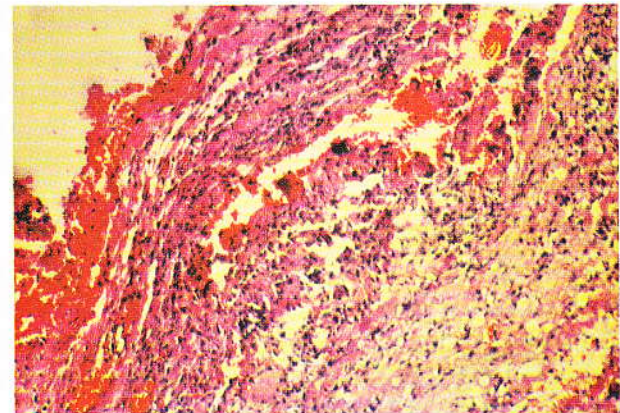


Fig. 6: FT + VG + SG 10 x 16

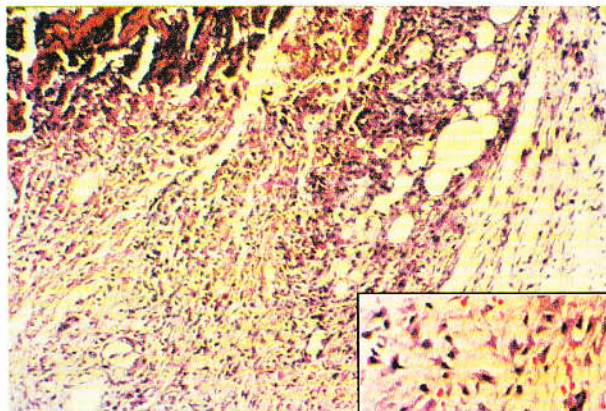


Fig. 3: FT + SG 10 x 16

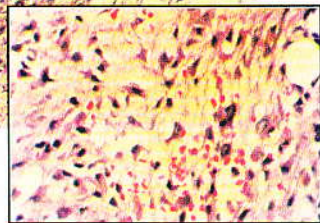


Fig. 3 FT + SG 40 x 16

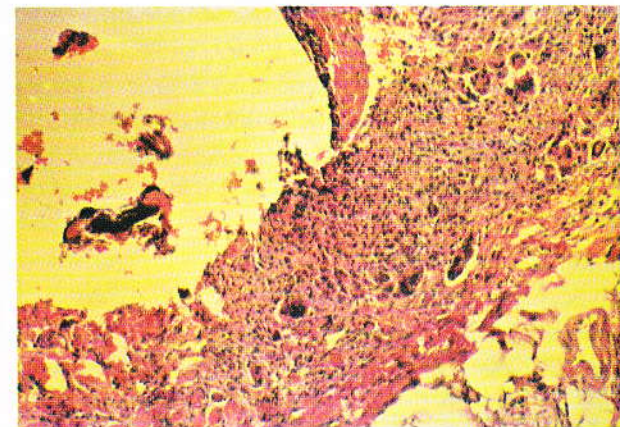


Fig. 7: FT + AV + SG 10 x 16

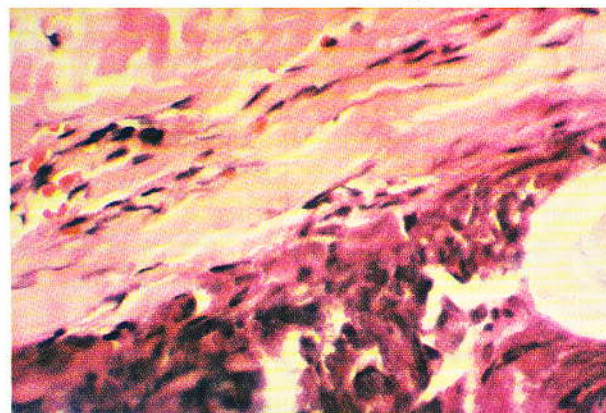


Fig. 4: FT + AV + UG 40 x 16

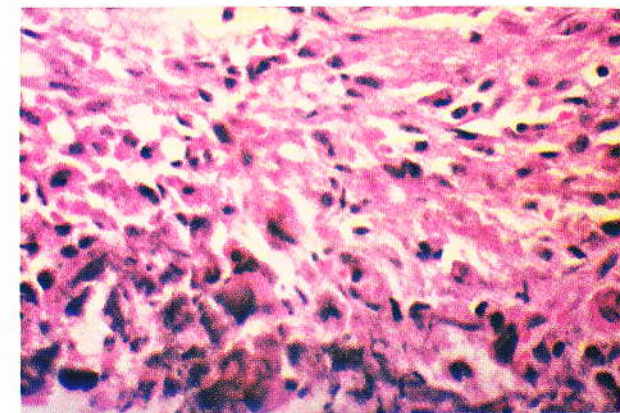


Fig. 8: FT + PG 40 x 16



Leyenda de figuras:

Fig. 1: Muestra tejido conectivo denso y sumamente celular, con actividad fibroblástica, neovasos y escasas células inflamatorias, en áreas de difusión de la pasta FT+AV.

Fig. 2: Adyacente al polietileno, con difusión de pasta FT+UG, se aprecian fibras colágeno, neovasos, escasas células inflamatorias y relativa actividad fibroblástica.

Fig. 3: En áreas de difusión de la pasta FT+SG el tejido conectivo muestra abundante proliferación de células indiferenciadas, gran actividad fibroblástica, neovasos e incremento de sustancia fundamental en zonas alejadas. Ausencia de células inflamatorias.

Fig. 4: Tejido de aspecto colagenoso, en contacto con la pasta FT+AV+UG se aprecia gruesos haces de colágeno que invade al interior del material, ausencia de células inflamatorias.

Fig. 5: Adyacente a la cápsula fibrosa que envuelve al implante de FT+AV+SG el tejido es de aspecto nudoso, relativa actividad fibroblástica y escaso infiltrado a neutrófilos y linfocitos.

Fig. 6: Tejido conectivo denso con proliferación celular a células indiferenciadas, en contacto con FT+UG+SG. Se aprecia actividad fibroblástica y relativo infiltrado a neutrófilos y linfocitos.

Fig. 7: Muestra actividad fibroblástica y ausencia de células inflamatorias, en contacto con FT+AV+UG+SG. Se observan células gigantes.

Fig. 8: Caso control con pasta FT+PG que muestra proliferación celular a células indiferenciadas, actividad fibroblástica a gruesos haces de colágeno, presencia de macrófagos de áreas de difusión de la pasta.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALOE VERA «SABILA»

1. Cáceres Armando(1996): Plantas de uso medicinal en Guatemala. *Edi. Universitaria. Univ.San Carlos, 1ra Edic.*
2. Vazquez B; Avila G; Segura D; Escalante B. (1996), Antiinflammatory activity of extracts from Aloe vera gel. México. *J Ethnopharmacol*, 55:69-75, Dec.
3. Chithra P; Sajithlal GB; Chandrakasan G.(1998),Influence of Aloe vera on collagen characteristics in healing dermal wounds in rats. India. *J Mol Cell Biochem*, 181:71-6, Apr.
4. Chithra P; Sajithlal GB; Chandrakasan G.(1998),Influence of Aloe vera on the healing of dermal wounds in diabetic rats. India. *J Ethnopharmacol*, 59:195-201, Jan.

UNCARIA TOMENTOSA «UÑA DE GATO»

5. Wagner, H., Kreutzkamp, B., y Jurcic, K.(1985): Die Alkaloide von *Uncaria Tomentosa* und ihre Phagozytose-steigernde Wirkung. *Planta Medica*, 419-423.
6. Senatore, A.; Cataldo, A.; Lacarino, F. y Elberti, M. (1989), Ricerche fitochimiche e biologiche sull' *Uncaria tomentosa*. *Boll. Soc. It. Biol. Sper.* LXV, 575-580.
7. Aquino, R.; de Simone, F.; Vincieri, F. y Pizza, C. (1990). New polyhydroxylated triterpenes from *Uncaria tomentosa*. *J. of Nat. Prod.* may-june, 53(7):559-564
8. Aquino, R., De Feo, V., De Simone, F., Piza, C., y Cirina, G.(1991): Plant Metabolites, new compounds, and antiinflammatory activity of *Uncaria Tomentosa*. *Journal of Natural Products*, 54:453-459.

CROTON («SANGRE DE GRADO»)

9. Zapata Cruz, Rosa Elvira(1987):Actividad antimicrobiana in vitro de la droga comercializada como «Sangre de Grado». Tesis para optar el Título de Químico Farmacéutico. UNMSM. Lima-Perú.
10. Milla Comitre, Marcos Ernesto(1985): Estudio sobre el mecanismo de acción del principio activo de la «Sangre de Grado». Tesis para optar el Grado de Bachiller en ciencias con mención en biología. UPCH. Perú.
11. Caro Medrano, V.(1985): Reacción del tejido subcutáneo a los cementos de obturación a base de Bálsamo de Perú y Sangre de Grado en ratones Suizos. Tesis para optar el Grado de Bachiller. Facultad de Estomatología. Universidad Particular Cayetano Heredia (UPCH). Lima-Perú. Pp 53.
12. Chen Z. P., Cai Y., Phillipson J. D. (1994): Studies on the antitumor, anti-bacterial, and Wound-Healing properties of Dragon's Blood. *Planta Medica* Vol 60(6):541-545.
13. Zaravia Rojas, M. A. (1985): Reacción anti-inflamatoria del tejido conjuntivo al cemento de obturación de conductos a base C. Lechlery («Sangre de Grado») en ratas de cepa Holtzman. Tesis para optar el Grado de Bachiller. Facultad de Estomatología. UPCH. Lima-Perú. Pp. 39
14. Morantes Gárlina, M. A. (1985): Estudio clínico de los efectos de C. Draconioide M. Arg. («Sangre de Grado») en el tratamiento de alveolitis seca dolorosa. Tesis de Bachiller. Programa Académico de Estomatología. Universidad Particular Cayetano Heredia (UPCH). Lima-Perú. Pp 62.
15. Pieters L., De Bruyne T., Claeys M., Vlietinck A., Colonnae M., vanden Berghe D. (1993): Isolation of a Dihydrobenzofuran Lignan from South American Dragon's Blood (*Croton* spp) as an Inhibitor of Cell Proliferation. *Journal of Natural Products*. Vol 56(6):899-906.

POSFATO TRICALCICO

16. Gálvez, I. H. (1992): Efecto biológico del FT en los defectos óseos periapicales. III. FO. UNMSM. Arch. Personal.

Artículo ORIGINAL