

***CROTON LECHLERI*, ALTERNATIVA MÉDICA PARA EL
TRATAMIENTO DE DIVERSAS ENFERMEDADES EN ANIMALES.
(MONOGRAFÍA).**

Por:

Christian Manuel Acevedo Rodríguez.

Tutores:

Dr. Francisco Vargas.

Dr. Orlando Torres.

Universidad Antonio Nariño
Facultad de medicina veterinaria

Trabajo de grado III

Bogotá D.C.

2020.

RESUMEN.

El siguiente trabajo está enfocado en el análisis bibliográfico de una planta llamada *Croton lechleri*, conocida coloquialmente como “sangre de drago”, la cual se le conoce por tener propiedades antibacterianas, en este caso un estudio realizado contra el *Helicobacter pylori*, efectos en la inhibición de células tumorales o cancerígenas, úlceras cutáneas y en problemas de mastitis subclínica. En esta monografía se quiere demostrar los efectos que poseen algunos extractos naturales, los cuales son obtenidos directamente de su planta origen y que en algunos casos no han pasado por ningún tipo de modificación con productos químicos, la utilidad de esta savia es 100% natural y es utilizado por muchas poblaciones indígenas en el territorio nacional colombiano, con el fin de contrarrestar los efectos de los microorganismos patógenos en los animales y así llegar a curar ciertas enfermedades que se presentan día a día en el campo laboral.

SUMMARY.

The following work is focused on the bibliographic analysis of a plant called *Croton lechleri*, colloquially known as "drago blood", which is known to have antibacterial properties, in this case a study carried out against *Helicobacter pylori*, effects on inhibition cancer or tumor cells and in subclinical mastitis problems. In this monograph we want to demonstrate the effects that some natural extracts have, which are obtained directly from their source plant and that in some cases have not undergone any type of modification with chemical products, the usefulness of this sap is 100% natural and It is used by many indigenous populations in the Colombian national territory, in order to counteract the effects of pathogenic microorganisms in animals and thus cure certain diseases that occur day by day in the workplace.

Palabras claves. *Croton lechleri*, sangre de drago, proantocianidinas, SP-303, taspina, cicatrizante, actividad antibacterial, antiviral, planta medicinal.

INTRODUCCIÓN.

La fitoterapia es una de las alternativas que busca encontrar la prevención y curar cierto tipo de enfermedades que podemos encontrar comúnmente en nuestro país. Este tipo de medicina busca enfocar sus tratamientos utilizando algunas plantas conocidas que tienen ciertas propiedades medicinales. Colombia es un país rico en biodiversidad, que, desde tiempos remotos, nuestros ancestros han utilizado plantas con fines medicinales, tales como la que se estudia y analiza en este trabajo. En este documento se quiere estudiar los efectos que tiene la savia de *Croton lechleri*, el cual tiene propiedades antimicrobianas, se estudia los efectos que tiene frente a tumores producidos por ciertas enfermedades virales y se hace una comparación con un antibiótico, para demostrar el efecto que tiene frente a cierto tipo de bacterias (Mojica, P. Cuella, S. 2015).

La Medicina Etnoveterinaria o MEV, se entiende como el uso de plantas medicinales que se encuentran localmente en cada región, es un área de estudio que se considera relativamente nuevo que cubre varios aspectos relacionados con las prácticas tradicionales relativas a los cuidados y la salud animal, incluidas la fitoterapia veterinaria o etnobotánica. Pero la MEV no es una nueva invención o descubrimiento científico ya que siempre ha estado presente en diversas culturas, junto a nosotros, y ha evolucionado durante siglos desde el comienzo de la domesticación de los animales en el Período Neolítico (Molina, B. 2004).

OBJETIVOS.

Objetivo general.

1. Determinar si el extracto de la planta *Croton lechleri* es una alternativa en el tratamiento de algunas enfermedades en animales.

Objetivos específicos.

1. Estudiar las propiedades que posee la planta *Croton lechleri* en especial su

acción antimicrobiana y el uso en el tratamiento de enfermedades en humanos o animales.

2. Conocer los estudios que apoyan el uso terapéutico de la planta *Croton lechleri* en humanos y animales.
3. Determinar los posibles usos de la planta *Croton lechleri* en el tratamiento de enfermedades en animales.

MARCO TEÓRICO.

FITOTERAPIA.

Se define a la Fitoterapia como la ciencia que estudia la utilización de los productos de origen vegetal con una finalidad terapéutica, ya sea para prevenir, atenuar o curar un estado patológico. Si bien la humanidad ha utilizado las plantas para curarse durante toda su historia, la incidencia de los productos de origen vegetal en la terapéutica ha variado a lo largo de los tiempos, de acuerdo con los avances del conocimiento científico tanto sobre estos productos como sobre las demás herramientas terapéuticas (Cañigueral, S. 2003).

La base de los medicamentos son los fármacos vegetales y los diferentes tipos de productos que de ellas se obtienen. El término droga vegetal no debe confundirse con el de planta medicinal. La OMS (1978) definió estos conceptos como se indica a continuación:

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ● Planta medicinal es cualquier planta que en uno o más de sus órganos contiene sustancias que pueden ser utilizadas con finalidad terapéutica o que son precursores para la semisíntesis químico-farmacéutica. |
| <ul style="list-style-type: none"> ● El fármaco vegetal es la parte de la planta medicinal utilizada en terapéutica. |
| <ul style="list-style-type: none"> ● Los principios activos son las sustancias responsables de la acción farmacológica. La Fitoterapia utiliza drogas vegetales y preparaciones de dichas drogas en la forma farmacéutica más adecuada para su administración. |

En algunos países también involucran dentro del concepto de Fitoterapia a los medicamentos conteniendo compuestos de origen vegetal químicamente puros, siempre que éstos posean un margen terapéutico amplio.

Es importante mencionar que para la obtención de los extractos de plantas se pueden utilizar diferentes tipos solventes orgánicos, como los son: etanol, éter de petróleo, metanol, diclorometano y otros. Dependiendo de cuál de estos se elija será el resultado de los metabolitos secundarios obtenidos y la polaridad del extracto, características claves al momento de evaluar las propiedades farmacológicas de estas sustancias (Ramírez, L. Castillo A, Melo, A. 2013).

EL COMERCIO DE LAS PLANTAS MEDICINALES.

En el mercado mundial, el 50% de las plantas son usadas en alimentación humana, 25% en cosmética, 20% en la industria farmacéutica y un 5% en otros rubros. La producción proviene principalmente de países en desarrollo (América, África y Asia: India y China), y se dirige a los países desarrollados: UE, EE. UU. de NA y Japón. Se estima que en el mundo se utilizan unas 10.000 especies vegetales como medicinales, en su mayor parte en sistemas de medicina tradicional. De estas especies, sólo un número relativamente reducido se emplea con un volumen significativo. A título de ejemplo, la medicina tradicional china utiliza unos 9.900 materiales de origen vegetal, pero sólo unos 500 son empleados en forma habitual. De cualquier forma, se estima que en China un 40% del total de los medicamentos corresponde a preparados de la medicina tradicional (Cañigueral, S. Dellacassa, E. Bandoni, A. 2003).

En Colombia, partiendo de la base de la existencia de una legislación avanzada que proporciona autonomía a la gestión de salud en las poblaciones aborígenes, que protege las medicinas tradicionales y las terapéuticas alternativas, y que además promueve la industrialización de los fitofármacos, existe actualmente un importante trabajo a nivel local cuyo objetivo es el encuentro o complementación entre las prácticas médicas oficial y tradicional. En forma concomitante con esta actividad, la existencia de numerosos laboratorios naturistas habilitados y la habitual presencia de tiendas naturistas en las grandes ciudades del país demuestran la popularidad de los fitoterápicos en su sociedad (INVIMA, 1995).

CROTON LECHLERI O SANGRE DE DRAGO.

Sangre de Grado, (*Crotón lechleri*) árbol de gran tamaño (entre 10 a 20 metros) que crece a lo largo de los trópicos y las regiones del Amazonas de América del Sur, contiene una resina roja o “sangre”, la cual junto con su corteza tienen una larga historia de uso indígena en América del Sur. La usan las tribus indígenas de estos países de América del sur interna y externamente como cicatrizante de heridas, leucorrea, fracturas y también en la medicina folclórica, para enfermedades intestinales y úlceras gástricas (Ramírez, G. 2003).

Taxonomía.

- Reino: *Plantae*
- División: *Angiospermas*.
- Clase: *Dicotiledóneas*.
- Orden: *Geraniales*.
- Familia: *Euphorbiaceae*
- Género: *Croton*.
- Especie: *lechleri*

El látex de la sangre de drago (*Croton lechleri*) presenta un aspecto similar al de la sangre humana y, algunas propiedades físicas son comunes entre sí. Es una sustancia líquida de color rojo, ligeramente densa y de gran viscosidad; al contacto con el aire se endurece rápidamente dejando

mancha apreciable en el sitio de aplicación, al ser agitada o friccionada sobre la piel, deja abundante espuma, tiene un gran poder de adhesión, su olor es agradable, no así su sabor que es amargo, no es miscible en agua, pero sí en alcohol a temperatura ambiente, siendo su punto de ebullición 91°C, y el de congelación 0°C. No es inflamable. (Abdo, S. 2015).

Algunos principios activos de Sangre de Drago han sido identificados, e incluyen proantocianidinas (antioxidantes) SP-303, taninos, un lignano de nombre 3',4-O-dimetilcedrusina, y un alcaloide llamado Taspina. (Risco, E. Vila, R. Henríquez, A. Cañigüeral, S. 2005).

Propiedades físicas del látex.

El látex de sangre de drago (*Croton lechleri*) presenta un aspecto similar al de la sangre humana y, algunas propiedades físicas son comunes entre sí. Es una sustancia líquida de color rojo, ligeramente densa y de gran viscosidad; al contacto con el aire se endurece rápidamente dejando mancha apreciable en el sitio de aplicación, al ser agitada o friccionada sobre la piel, deja abundante espuma, tiene un gran poder de adhesión, su olor es agradable, no así su sabor que es amargo, no es miscible en agua, pero sí en alcohol a temperatura ambiente, siendo su punto de ebullición 91°C, y el de congelación 0°C. No es inflamable.

Acción antiviral y antibacteriana.

El aislamiento de los elementos que tiene el látex de *Croton lechleri* es una proantocianidina oligomérica que demostró actividad contra una gran variedad de virus ADN y ARN. En pruebas in vitro ofreció una potente actividad contra cepas de virus respiratorio (RSV) sincitial, Virus A de la influenza (FLU-A) y virus de parainfluenza (PIV). Un estudio in vitro en 1994 determinó que el extracto alcohólico del látex tiene efecto antibacteriano sobre *S. aureus* y *S. epidermidis* y no posee efecto sobre *P. aeruginosa* (Ramírez, G. 2003).

Actividad inmunomoduladora y antioxidante.

Mediante ensayos hemolíticos in vitro, la sangre de drago (*Croton lechleri*) presenta una potente actividad inhibidora sobre las vías clásica y alternativa del sistema del complemento e inhibe la proliferación de células T. Muestra una acción dual en la modulación de la producción de especies reactivas de oxígeno (actividad antioxidante) y de la fagocitosis (inhibición/estimulación), dependiendo de la concentración ensayada. La actividad antioxidante de sangre de drago (*Croton lechleri*) resultaría importante ya que está suficientemente comprobado el papel que juegan los radicales libres en los procesos inflamatorios, angiogénicos y oncogénicos (Acosta, I. 2013).

Actividad de infecciones gástricas.

En uso interno la sangre de drago se indica para proteger y reparar las mucosas gastrointestinales. Combate con eficacia la acción de la bacteria intestinal *Helicobacter pylori*, responsable de muchas úlceras gastroduodenales, al alcalinizar el medio donde prosperan y dificultar así su reproducción. Se indica también para mediar en infecciones gástricas e intestinales en gastroenteritis, gastritis, colitis ulcerosa, diarreas y síndrome del colon irritable (González, L. Llanos, J. 2012).

Actividad analgésica y antiinflamatoria.

En estudios de laboratorio de Wallace demuestran que la sangre de drago (*Croton lechleri*) bloquea la activación de las fibras nerviosas que transmiten dolor al cerebro. Por tanto funciona como un analgésico de amplio espectro. Reduce la reacción inflamatoria evitando hinchazón en la zona afectada y ayuda a que se forme costra regenerando la piel de manera rápida. (Coy, C. Gómez, D.Castiblanco, F. 2016).

RESULTADOS.

ESTUDIOS DE LA ACTIVIDAD MICROBIANA DEL EXTRACTO DE CROTÓN LECHLERI FRENTE AL HELICOBACTER PYLORI, CAUSANTE DE LA GASTRITIS Y ÚLCERA PÉPTICA.

La gastritis y la úlcera péptica son enfermedades ampliamente difundidas en el mundo. Desde inicios de siglo se trató de identificar sus factores causales, siendo la contribución más importante al respecto, la de Warren y Marshal que en 1982 describieron un organismo espirilar Gram negativo en estrecha asociación con la presencia de gastritis antral, úlcera gástrica y duodenal, llegando a la conclusión que su erradicación elimina las recurrencias. Desde entonces, la úlcera péptica es considerada por algunos investigadores, de etiología infecciosa. Estos mismos autores anotaron que esta relación no existe con la dispepsia no ulcerosa. Actualmente se sabe que *Helicobacter pylori* cumple un reconocido rol patogénico en la úlcera duodenal, donde la prevalencia de la infección es de 90 a 95%. De otro lado, también se ha reconocido el rol patogénico de la bacteria en la úlcera gástrica, en la cual la infección ocurre con una prevalencia del 60% a 80%, aunque en este caso prevalecen dos causas (*Helicobacter pylori* y AINEs) y muchos pacientes pueden presentar ambas. Muchos estudios clínicos han demostrado que la erradicación del *Helicobacter pylori* altera la historia natural de la enfermedad ulcerosa y que la recurrencia de la úlcera luego de la erradicación de la bacteria es rara. Además, se ha observado que su erradicación puede prevenir el sangrado de la úlcera. Estudios en la población peruana han demostrado que en nuestro medio la bacteria se presenta en el 91% de los casos de gastritis crónica activa, 73% de pacientes con úlcera gástrica y 87% en casos de úlcera duodenal. (Alba, R. Toledo, R. Viana, M. 2006).

Una primera etapa del estudio del *Croton lechleri* frente a la bacteria *Helicobacter pylori* estuvo orientada a la determinación cualitativa de la actividad antibacteriana, para tal fin se empleó el método de difusión de discos, empleando como medio de cultivo agar Columbia con 5% de sangre de carnero, con suplemento adicional de 1% de Isovitalax. Sobre la superficie del medio, se inocularon las cepas de *Helicobacter pylori* con hisopos estériles a partir de una suspensión en suero fisiológico con turbidez equivalente al tubo N° 0.5 de la escala de Mac Farland (1.5 X 10⁸

UFC/ml), seguidamente se colocaron discos de papel filtro estériles de tamaño estándar, a los que se añadió 10 µL de sangre de drago de cada una de las presentaciones por separado. Las placas fueron incubadas a 37°C en condiciones de microaerofilia por un periodo de tres a cuatro días, luego de los cuales se midieron los halos de inhibición producidos alrededor del disco. En el estudio se incluyeron controles de crecimiento: discos estériles embebidos en suero fisiológico. Para la determinación de la concentración mínima inhibitoria, se realizó la prueba de dilución en microplacas, para tal fin se empleó agar Columbia con 5% de sangre de carnero, suplementado con 1% de Isovitalax. A este medio se añadió la sangre de grado de las diversas procedencias en diluciones de: 1:2, 1:4, 1:8, 1:10, 1:25, 1:50, 1:100, considerando en cada caso la cantidad de medio de cultivo para el volumen final; 2 ml del medio fueron colocados en placas para cultivos celulares de 24 pocillos (6 X 4). Incluyéndose un pocillo con medio de cultivo libre de sangre de drago, como control positivo de crecimiento para cada cepa testada.

Preparado el medio en las condiciones habituales de esterilidad, fue expuesto a luz ultravioleta por dos horas e incubadas a 37°C por 24 horas a fin de descartar contaminación. El inóculo empleado fue preparado en tubo 13X100 con 4 ml de suero fisiológico estéril, al que se le añadieron colonias de *Helicobacter pylori* hasta alcanzar una turbidez equivalente al tubo N° 0.5 de la escala de Mc Farland (aproximadamente 1.5 X 10⁸ UFC/ ml), se realizó una dilución 1:10 de este tubo a partir del cual se extrajo 10 µl de muestra (1.5 X 10⁵ UFC/ ml) que fue el inóculo final. (Tamariz J. y col 2003).

Los resultados muestran un efecto inhibitor del crecimiento de *Helicobacter pylori* por las cuatro presentaciones de Sangre de drago, sin embargo diferentes presentaciones de sangre de grado pueden tener diferente actividad antibacteriana, así tenemos que el halo de inhibición producido por la Sangre de grado proporcionado por los laboratorios Química Suiza varía entre 12 a 18 mm de diámetro, con un promedio de 15.56 mm, mientras que la Sangre de drago proveniente de la ciudad de Tarapoto, produjo un halo de inhibición

que varía entre 11 a 17 mm de diámetro con una media de 14.98 mm. (Tamariz J. y col 2003).

ESTUDIO DE LA CORTEZA DE TALLO DE *CROTÓN LECHLERI* EL CUAL INHIBE LA SECRECIÓN DE CLORURO, MEDIADA POR LA PROTEÍNA *CYSTIC FIBROSIS TRANSMEMBRANE CONDUCTANCE REGULATOR* (CFTR) EN CÉLULAS EPITELIALES DE COLON EN PERROS.

La diarrea secretora y la pérdida masiva asociada de sal y agua son un problema mundial de enorme magnitud. Es la principal causa de muerte en neonatos en el mundo en distintas poblaciones y condiciones. La diarrea en neonatos es causada más comúnmente por infecciones por rotavirus (Organización Mundial de la Salud, 1999) tanto del epitelio como del sistema nervioso entérico que conduce a la secreción de sal y agua. Las bacterias coliformes (como *Escherichia coli*, *Bacillus cereus*, *Campylobacter fetus* y *Vibrio parahaemolyticus*) también causan diarrea acuosa principalmente por la liberación de enterotoxinas bacterianas. Se ha demostrado que tanto las enterotoxinas de *Escherichia coli* termoestables como las lábiles al calor aumentan las concentraciones intracelulares de adenosina 3, 5-monofosfato cíclico o guanosina 3, 5-monofosfato cíclico que regula la actividad de la proteína quinasa A (PKA). La PKA es el regulador principal del canal Cl del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR). (Fischer, H y col. 2004).

La CFTR funciona como un canal Cl de membrana apical en epitelios y modula la secreción de fluido dependiente de AMPc y proteinquinasas A. La CFTR está mutada y es disfuncional en la fibrosis quística (FQ) autosómica recesiva hereditaria. El ARN mensajero que codifica el CFTR y la localización de la proteína CFTR en la membrana apical se han detectado en el duodeno, el yeyuno, el íleon y el colon. El intestino delgado de los pacientes con FQ exhibe una disminución de la secreción de Cl y líquidos que resulta en íleo de meconio en el 10% de los recién nacidos con FQ y acumulación de moco y obstrucción intestinal en el 20% de los

pacientes adultos con FQ. En contraste, la activación excesiva del canal CFTR Cl en el epitelio intestinal causa diarrea secretora. Se ha propuesto que las mutaciones en el gen CFTR y su función defectuosa resultante del canal Cl presentan una ventaja para los portadores heterocigotos durante los episodios de diarrea, promoviendo así la retención y propagación de mutaciones CFTR en la población. (Vega, L. 2005).

Los fármacos antidiarreicos actuales dependen en gran medida de la reducción de la motilidad y la contractilidad del músculo liso. Actualmente, no hay tratamientos farmacológicos disponibles que se dirijan específicamente y bloqueen el canal de iones cloruro de CFTR. Sin embargo, la causa principal de la diarrea se debe a la hiperactivación dependiente de AMPc de CFTR y los medicamentos dirigidos a este sitio deben mostrar una mayor efectividad y selectividad. La corteza viscosa roja látex del árbol *Crotón lechleri* Muell.-Arg. (Euphorbiaceae) (“sangre de drago”) es conocida por sus propiedades medicinales en el tratamiento de diarrea, inflamación, picaduras de insectos, infecciones virales y heridas. Los indígenas de la cuenca amazónica de América del Sur tomaron la savia de sangre de drago para tratar diferentes tipos de diarrea, incluido el cólera. (Jones, K., 2003).

Anteriormente, aislaron un compuesto, denominado SP-303, del látex de corteza de *Crotón lechleri*, utilizando un procedimiento de fraccionamiento y selección guiado por bioensayo. El compuesto SP-303 es un oligómero de proantocianidina heterogéneo purificado. Los monómeros básicos son principalmente (+) - gallocatequina y (-) - galloepicatequina, y en una cantidad menor (+) - catequina y (-) - epicatequina. El oligómero consiste en monómeros unidos linealmente de proporciones variables. Recientemente se demostró que el SP-303 inhibe la secreción de Cl y fluido mediada por AMPc por las células T84 y Caco-2, así como en estudios de asa intacta en ratones tratados con toxina del cólera. (Risco, E. Iglesias, J. Cañigual, S. 2001).

La seguridad y eficacia del SP-303 administrado

por vía oral para el tratamiento sintomático de la diarrea se ha evaluado en viajeros y en pacientes con SIDA. En un estudio aleatorizado, controlado con placebo entre viajeros a Jamaica y México, SP-303 acortó la duración de la diarrea secretora aguda en un 21% sin causar estreñimiento después del tratamiento. Se estima que entre el 50 y el 60% de los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana experimentan diarrea durante su enfermedad causada por medicamentos, incluidos los inhibidores de la proteasa. El estudio en una segunda fase, aleatoria también, controlado con placebo en humanos para el tratamiento de la diarrea asociada al VIH, el compuesto SP-303 redujo el peso de las heces y la frecuencia anormal de las heces. SP-303 fue seguro, bien tolerado y tuvo un impacto significativo en la calidad de vida. (Fischer, H y col. 2004).

ESTUDIO REALIZADO CON PRODUCTOS NATURALES DEL CÁNCER DE ORIGEN VIRAL.

El cáncer se conoce como el crecimiento incontrolado e ilimitado de células que se propagan y ataca a diferente clase de tejidos a lo largo del cuerpo. Un dato importante en las estadísticas muestra que aproximadamente 11 millones de personas han sido detectadas con cáncer y esto puede ir en aumento a 16 millones en el 2020. La agencia internacional de investigación del cáncer determina que alrededor del 20% de las presentaciones del cáncer son de origen viral. Las infecciones de origen viral conllevan a una inflamación crónica la cual promueve el crecimiento de células cancerígenas, casi todas las células tumorales necesitan un agente viral para su supervivencia. También muestra la relación que existe entre poblaciones de bajos ingresos, países subdesarrollados, pacientes que se encuentran inmunodeprimidos frente a la aparición de cáncer de origen viral. (OMS: Programas nacionales de control del cáncer: políticas y pautas gerenciales. Ginebra; 2002).

En general, todo tipo de organismo, sea humano o animal, puede tener afecciones por el cáncer, pero el riesgo aumenta debido a la edad, ya que el

ADN se puede afectar más fácilmente con respecto al envejecimiento por las mutaciones que se presentan a nivel celular y causan alteraciones en las funciones y regulación de las proteínas. En el campo laboral se emplean diversos tipos de tratamientos para contrarrestar el efecto del cáncer, como las cirugías, radioterapias, farmacoterapias y la vacunación para el control de cepas virales que pueden ayudar al desarrollo de ciertos tipos de cáncer. Se proponen suplementos dietéticos y plantas medicinales para prevenir el desarrollo y propagación del cáncer.

Antecedentes de virus asociados con el cáncer. El rol del virus como agente causante o predisponente de ciertos tipos de cáncer surgió a principios del siglo XX. El crecimiento del tumor se produce mediante la relación de varios eventos. Hasta la fecha, se han descubierto 8 virus de cáncer y se clasifican en 2 grupos, es decir, virus tumorales de ADN y ARN en función de su composición genética.

El virus tumoral de ADN conocido como Virus de Epstein-Barr (herpesvirus). En 1964, Anthony Epstein, Bert Achong e Yvonne Barr deducen partículas del virus Epstein-Barr (EBV), también conocido como herpesvirus humano 4 (HHV-4), en líneas celulares de pacientes africanos con linfoma de Burkitt. El EBV posee doble lineal genoma de DNA e infecta favorablemente las células epiteliales y los linfocitos B. El EBV es ubicuo y afecta a más del 90% de los adultos. La vía oral y la sangre son su principal vía de transmisión. Durante la infancia, la infección primaria con EBV es principalmente asintomática, pero, la persona infectada se convierte en portadora de toda la vida. Sin embargo, la infección por EBV durante la adolescencia produce una enfermedad llamada mononucleosis infecciosa. En algunos casos, la infección por EBV conduce al desarrollo de carcinomas, linfomas y linfoma no Hodgkin. La proteína de membrana latente codificada viralmente 1 activa STAT y el factor nuclear de factores de transcripción de kB (NFkB) en células B y PI3K en células epiteliales. Mejora el crecimiento y la supervivencia de la célula infectada. (Klein G, Klein E, Kashuba E. 2010).

Virus tumorales de ARN Virus de la hepatitis C. El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus de ARN de cadena positiva que muestra actividad de ARN polimerasa y su genoma incluye aproximadamente 9600 nucleótidos. El VHC infecta las células del hígado causando una infección grave que puede volverse crónica en individuos inmunodeprimidos, lo que lleva a hepatitis. La transmisión del VHC se produce principalmente a través de productos sanguíneos infectados. Las proteínas no estructurales (como NS5) del VHC pueden alterar las vías de transducción de señales, lo que lleva a la proliferación celular seguida de un desarrollo canceroso. La proteína central del VHC también realiza varias funciones, incluida la transcripción de genes celulares alterados y la muerte celular. (Restrepo, J. Toro, A. 2011).

La carcinogénesis mediada por virus implica el inicio, la promoción y la progresión para convertir una célula ordinaria en una célula oncogénica. La iniciación implica una reacción entre el carcinógeno y el ADN de las células de los tejidos. La segunda etapa es la promoción durante la cual ocurre la proliferación celular y ocurre gradualmente de unos pocos meses a años. El cambio en la rutina de alimentación junto con la forma de vida puede tener un impacto útil en esta etapa para que la persona no pueda desarrollar cáncer. La última etapa implica progresión y diseminación del tumor. La dieta puede tener menos impacto en esta etapa. Productos dietéticos naturales y productos naturales de plantas. Sin lugar a dudas, las fuentes dietéticas juegan un papel esencial en los cánceres que incluyen frutas, verduras y especias, que producen componentes bioactivos, a saber, curcumina, isoflavonas, saponinas y licopeno. Las evidencias acumuladas proponen que la ingesta regular de una dieta alta en fibra y baja en grasas junto con diferentes frutas, legumbres y vegetales reduce efectivamente los riesgos de cáncer, ya que poseen varios antioxidantes que brindan protección contra los efectos nocivos de los radicales libres que conducen al cáncer. Sin embargo, se debe evitar o reducir el consumo de grasas saturadas, sal y azúcar para prevenir el desarrollo del cáncer. Por lo tanto, los productos dietéticos

naturales actúan como un tónico valioso para diferentes tipos de cáncer. Los estudios también revelaron que los productos dietéticos naturales tienen el potencial de inhibir el cáncer al subyacer diversos mecanismos, como la inhibición del crecimiento de las células cancerosas y la metástasis y la protección contra los carcinógenos. Las plantas se han usado en el tratamiento del cáncer desde hace muchos años. Los productos naturales de plantas desempeñan específicamente un papel esencial en la mejora del tratamiento de varios tipos de cáncer con infección viral. Se evalúa que los compuestos derivados de plantas constituyen más de la mitad de los agentes anticancerígenos. En el caso del extracto del *Croton lechleri*, de la familia *Euphorbiaceae* cuyo Compuesto natural de la planta utilizada como fuente de agente anticancerígeno es la Taspine (alcaloide). Los compuestos aislados de las plantas tienen el potencial de atacar eficazmente las células tumorales y evitar sus efectos nocivos en los tejidos sanos normales. (Fatima,I. Kanwal,S. Mahmood,T. 2019).

EFFECTO ANTIBACTERIANO IN VITRO DE CROTON LECHLERI FRENTE A PACIENTES CON ÚLCERAS CUTÁNEAS DE ORIGEN BACTERIANO.

En las úlceras cutáneas ha habido reportes que el uso de extractos vegetales ayuda a evitar tratamientos prolongados con antibióticos que pueden terminar en abandono del tratamiento, el desarrollo de bacterias multirresistentes a estos fármacos (antibióticos) y además, se pueden evitar futuros problemas que afecten la calidad de vida del paciente tales como: baja autoestima, amputaciones, invalidez e incapacidad. (Corrales, L. y col. 2013).

Las úlceras cutáneas crónicas se representan en la literatura como una interrupción en la continuidad de la piel, que trastornan la estructura anatómica y la funcionalidad del tejido; en estas, procesos bioquímicos como la hemostasia, inflamación, proliferación y remodelación del tejido se ven alterados por diferentes factores que dificultan la regeneración de la piel. Entre los cuales está el exceso de inflamación no controlada, la infección que se produce por encima de la úlcera y la

enfermedad de base del paciente. Dentro de los principales agentes bacterianos de crecimiento aeróbico que han sido asociados a las úlceras cutáneas se encuentran los *Streptococcus* de los grupos *A* y *G*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* (la cual es considerada multirresistente a diversos antibióticos), asociados al retraso de cicatrización del injerto. Otros microorganismos que pueden producir infección de las lesiones dérmicas son: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*. Todos los anteriores han cobrado gran interés ya que han venido presentando altas tasas de resistencia a los antibióticos, principalmente frente a los Beta lactámicos. Con relación a la gran variedad de mecanismos que confieren resistencia a los agentes bacterianos frente a los fármacos se encuentran; la destrucción o inactivación del fármaco (producción de enzimas), la evasión de la penetración del fármaco en su sitio de acción dentro del microorganismo, las bombas de expulsión y la alteración de los sitios de acción del fármaco. (Corrales, L. y col. 2013).

TRATAMIENTO DE MASTITIS SUBCLÍNICA CON LA SANGRE DE DRAGO.

La mastitis es un proceso inflamatorio en la región de la glándula mamaria y es producto de una infección microbiana causada por patógenos que atraviesan a la glándula por el canal que conduce el pezón. Se caracteriza por diferentes cambios físicos y químicos de la glándula mamaria. Esto puede ser provocada por lesiones físicas, una mala desinfección de las ubres en el ordeño y máquinas de ordeño, deficiente sellado post-ordeño, mal estado de las camas, entre otros factores que permiten el ingreso de microorganismos patógenos a las glándulas mamarias o causan daño físico del tejido, provocando así su inflamación. (Hidalgo, M. 2016).

La mastitis subclínica es uno de los principales problemas sanitarios que tienen los pequeños y medianos productores en sus hatos lecheros; esto es debido a las condiciones y el medio en el que se

desempeñan las labores de ordeño y por el desconocimiento en el manejo de las actividades diarias de ordeño. Esta patología es altamente prevalente en el ganado lechero, siendo una de las más importantes ya que afecta mundialmente a la industria lechera; así mismo ocasiona pérdidas económicas muy fuertes a todos los productores de leche, esto se debe a la disminución en su rendimiento y un aumento en el número de tratamientos clínicos, por esto se la ha reconocido durante algún tiempo, como la enfermedad más costosa en los hatos lechero. (Bolaños et al. 2012).

En la salud pública se aconseja que el uso de antibióticos para esta patología sea regulado de manera prudente, pues su uso indiscriminado puede promover la resistencia bacteriana en la cadena alimenticia. La mayor consecuencia, del abuso de los antibióticos, incluye el desarrollo de resistencia antibiótica en la flora bacteriana de los animales y las poblaciones humanas con un aumento del riesgo de residuos antibióticos en la carne y productos de la leche. (Andrade, R. et col. 2017).

El principal método para el diagnóstico de la mastitis es el test de california, es una prueba sencilla y útil para determinar la mastitis

subclínica ya que valora el recuento de células somáticas, esta no proporciona resultados numéricos, sino más bien indican un recuento elevado a bajo, por lo que cualquier reacción se considera sospechoso. (Mellenberger, R. 2000).

En un análisis se incluyeron estudios del *Streptococcus uberis*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* y *Pseudomona aeruginosa* como microorganismos que pueden generar una mastitis subclínica. (Mendoza, J. Vera, Y. Peña, L. 2017).

Basado en estudios se ha podido comprobar la actividad antimicrobiana y antiviral de la sangre de drago frente a Gram positivos, como: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 y *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228; y Gram negativos: *Pseudomona* y *Klebsiella*, fueron documentados. Concluyeron que la sangre de drago (*Croton lechleri*) tiene actividad inhibitoria sobre cepas de microorganismos Gram positivos anaerobios facultativos como el *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus uberis*, *Streptococcus sanguis* y *Staphylococcus aureus*. (Gálvez et al. 2006).

CUADRO RESUMEN DE LAS PRINCIPALES INVESTIGACIONES QUE APOYAN EL USO DE *CROTON LECHLERI* EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES EN ANIMALES Y HUMANOS. (Fuente propia).

Patología o signo clínico.	Hospedador	Agente patógeno	Característica	Sangre drago, principio activo.	Referencia bibliográfica.
Gastritis y úlcera péptica.	Caninos, Equinos y Humanos.	<i>Helicobacter pylori</i> .	Bacteria Gram negativa en forma de espiral. Asociado con gastritis antral, úlcera gástrica y duodenal.	Contiene alcaloide Taspina, cuyo aporte es a la cicatrización, antiinflamatorio, los compuestos fenólicos, proantocianidinas y diterpenos como antibacterianos.	Ortiz, T. et al. (2003). Actividad antibacteriana de la Sangre de Grado (<i>Croton lechleri</i>) frente al <i>Helicobacter pylori</i> .
Gastroenteritis.	Caninos	Rotavirus, Bacterias coliformes (<i>E. coli</i> , <i>bacillus cereus</i> , <i>campylobacter fetus</i>).	Agentes patógenos que ocasionan alteración del epitelio y sistema nervioso entérico, por liberación de endotoxinas. Hay una activación excesiva de CFTR que libera Cl y produce diarrea.	El compuesto sp-303 es un oligómero de proantocianidina que inhibe la secreción de Cl y AMPc.	

Cáncer de origen viral.	Todo organismo s.	Virus tumorales ADN (Herpes virus) y ARN (Hepatitis C).	La infección de origen viral produce una inflamación crónica, la cual, promueve el crecimiento de células cancerígenas, las cuales en su mayoría necesitan de un agente viral para su supervivencia.	Contiene el alcaloide Taspina, que tiene una actividad antiviral y confiere propiedades antitumorales.	Fatima, I. et al. (2019). Natural Products Mediated Targeting of Virally Infected Cancer.
Úlceras cutáneas de origen bacteriano.		<i>Streptococcus del grupo A y G, staphylococcus aureus y pseudomona.</i>	Están asociados al retraso de la cicatrización en pacientes con úlceras cutáneas. Caracterizados por ser algunos multirresistentes.	El compuesto de Taspina, utilizado para la cicatrización, como antiinflamatorio y los compuestos fenólicos, proantocianidinas y diterpenos como antibacterianos.	Barrera, O. Henry, L. (2015). Estudio de los alcaloides del croton draconoides “sangre de drago”, su actividad cicatrizante y diseño de una forma farmacéutica.
Mastitis subclínica.	Ganado lechero.	<i>Streptococcus uberis, dysgalactiae, agalactiae, staphylococcus aureus, pseudomona y E. coli.</i>	Bacterias Gram negativas y positivas que afectan el ganado lechero algunas veces por el mal manejo y técnicas de limpieza y desinfección	Los compuestos fenólicos, proantocianidinas y diterpenos funcionan como antibacterianos.	Arciniega, J. (2019). Estudio epidemiológico de la mastitis subclínica y tratamiento con sangre de drago de la misma, dentro de las ganaderías con manejo semiintensivo en la hoya de loja.

			en el ordeño.		
--	--	--	---------------	--	--

DISCUSIÓN.

Por medio de esta revisión bibliográfica, se busca plantear la posibilidad de implementar tratamientos médicos a los pacientes animales que se presentan con enfermedades ya determinadas y que por medio de exámenes clínicos y de laboratorio se tenga certeza de la patología y el agente causal de origen natural, sin químicos ni reactivos, con los cuales se busca mantener un equilibrio sistémico en el paciente mientras se restaura su salud.

Por medio de la fitoterapia, se quiere llegar a tener resultados verdaderos y comprobados, por medio de estudios y seguimientos que aprueben este tipo de alternativas, para ser parte de tratamientos en estos pacientes y poder enfrentar estas enfermedades que cada día son más frecuentes.

Los tratamientos con extractos de plantas frente a fármacos de origen químicos o sintéticos pueden llegar a tener mejores resultados con menos efectos secundarios en pacientes con enfermedades o alteraciones en su organismo, con lo cual puede llegar a curar enfermedades definitivamente y no solo aliviar o ser placebos como los son algunas alternativas médicas para la instauración de tratamientos de origen químico a pacientes.

A medida que pasan los años, distintos personajes de la salud en todo el mundo han determinado que la fitoterapia, terapias alternativas o medicinas naturales es una de las mejores opciones cuando se trata de enfrentar una enfermedad de cualquier clase, se han hecho estudios respecto a diversas plantas, en este caso el *Crotón lechleri*, el cual ha sido empleado en el tratamiento de las enfermedades anteriormente nombradas, como el cáncer de origen viral, en donde una degeneración y alteración en la producción de células puede llevar a un cáncer, el cual se demuestra que la

sangre de drago tiene las propiedades para enfrentar y atacar este tipo de cáncer o virus, el uso para contrarrestar la acción bacteriana en diversas enfermedades, las cuales son muy populares en pacientes que día a día se presentan en los centros médicos veterinarios o centros médicos humanos. (Cañigual, S. et col. 2003).

A lo largo de la monografía se puede visualizar algunos autores que realizaron estudios con diversos agentes infecciosos, los cuales arrojaron resultados bastante óptimos y que abren las puertas a la farmacología con el fin de determinar, analizar, usar una gran variedad de plantas que puede llegar a ser medicinales sin causar ningún daño y que, a lo largo de todos estos años, en comunidades indígenas o civilizaciones antiguas han empleado como única alternativa a la cura de tratamientos. Estos autores realizan pruebas en laboratorios o directamente en pacientes con sus respectivos controles para determinar las cualidades y los componentes de este extracto con el fin de reconocer cada elemento y la utilidad en la que se puede emplear.

Como se plasmó en la revisión bibliográfica, se realizaron diversos estudios enfocados en patologías como en cáncer, úlceras o como un agente antimicrobiano, se logra determinar que su utilidad es bastante eficaz y que su campo de acción puede llegar a ser más amplio, el *Crotón lechleri* o la sangre de drago al ser un producto extraído de un árbol, se hace más sencillo para su obtención y su análisis para otra gama de enfermedades, a las cuales aún no se han realizado pruebas controladas y descritas en bibliografía como las anteriormente mencionadas.

Se demuestra mediante la revisión bibliográfica de diversos estudios ya hechos por médicos y personal de laboratorio, que el látex que del *Crotón lechleri* es rico en catequinas y proantocianidinas oligoméricas, y contiene

3',4-O-dimetilcedrusina (lignano) y taspina (alcaloide), propiedades y/o elementos específicos, los cuales en base a estudios realizados se confirma con certeza que son eficaces frente a los microorganismos patógenos que general enfermedades en nuestros pacientes o son coadyuvante en la recuperación de alteraciones en el organismo. (Risco, E. et col. 2001).

Como se plasmó anteriormente, el *Croton lechleri* tiene acción antimicrobiana y antiviral, esto debido a los elementos 1,3,5-trimetoxibenceno y el 2,4,6 - trimetoxifenol, los cuales son altamente activos frente a *B. subtilis*, resultando incluso más potentes que la penicilina o el cloranfenicol y el proantocianidina SP-303 que ha sido ensayada tanto en distintos modelos antivirales in vitro e in vivo (en ratón, rata, cobaya y mono infectados), así como en humanos, demostrándose que inhibe diferentes virus DNA y RNA. (Gupta, D. et col. 2007)

Se propone la idea de que este elemento sea útil para otras patologías, ya sean cutáneas, como dermatitis en perros, quemaduras en grados leves e incluso el tratamiento contra gastritis en caninos y equinos.

A futuro se puede llegar a realizar algún estudio con distintos virus que normalmente aparecen en nuestros pacientes, como el virus del papiloma, una cepa del Herpesvirus, el SIDA, en el gato contrarrestar el virus de la inmunodeficiencia felina (VIF) viendo el reporte anterior en donde se expone los resultados que contrarrestan un cepa del virus de la hepatitis C, puede llegar a atacar y curar enfermedades virales y otros microorganismos bacterianos, como los problemas de mastitis que se presentan en el ganado lechero, gastritis en distintas especies que frecuentan patologías similares a las mencionadas anteriormente como perros o equinos. Dentro de la experiencia propia con este tipo de extracto, he podido ver cómo funciona de antiséptico, provee una capa protectora el cual refieren los autores como un látex en heridas cutáneas no tan superficiales, posibles casos de dermatitis, sin saber hasta qué grado pueda servir, en casos de hemorroides y algunas quemaduras leves en la

piel.

CONCLUSIONES.

- El extracto de la planta *Croton lechleri* puede llegar a ser una alternativa en el tratamiento de algunas enfermedades en animales.
- El *Croton lechleri* es rico en catequinas y proantocianidinas oligoméricas, y contiene 3',4-O-dimetilcedrusina (lignano) y taspina (alcaloide), propiedades y/o elementos específicos, los cuales presentaron eficacia in vitro frente a los microorganismos patógenos que generan enfermedades.
- El *Croton lechleri* tiene acción antimicrobiana y antiviral, debido a los elementos 1,3,5-trimetoxibencen, el 2,4,6 - trimetoxifenol y el proantocianidina SP-303, que han sido ensayada tanto en distintos modelos antivirales in vitro e in vivo.
- El *Croton lechleri*, ha sido empleado en el tratamiento de las enfermedades como el cáncer de origen viral, enfermedades bacterianas en animales y humanos demostrando tener las propiedades para contrarrestar este tipo de patologías.
- Se propone que El *Croton lechleri*, se realicen estudios con otras patologías en distintos pacientes, como enfermedades cutáneas en perros, gatos y humanos, quemaduras en grados leves e incluso el tratamiento contra gastritis en caninos y equinos. Con el fin de lograr determinar su efectividad frente a otras enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA.

- Abdo, S. (2015). Comparación del efecto cicatrizante de tinturas elaboradas a base de guarango (*Caesalpinia spinosa*) y sangre de drago (*Croton lechleri*) aplicados en ratones (*Mus musculus*).
- Acosta, I. (2013). Efectos inmunomoduladores y antioxidantes de la sangre de drago.

- Alba, R. Toledo, R. Viana, M. (2006). HELICOBACTER PYLORI: Clínica, Diagnóstico y Tratamiento.
- Alonso, A. Ortiz, E. Dominguez, F. López, G. Chávez, M. Ortiz, A. García, A. (2011). Antitumor effect of croton lechleri Mull. Arg. (Euphorbiaceae). Tomado de ELSEVIER.
- Andrade, R. Muñoz, M. Artieda, J. Ortiz, P. González, R. Vega, V. (2017). Mastitis bovina y su repercusión en la calidad de la leche REDVET. Revista Electrónica de Veterinaria, vol. 18, núm. 11.
- Anthony Epstein, Bert Achong e Yvonne Barr. (1964), partículas del virus Epstein-Barr (EBV) o herpesvirus humano 4 (HHV-4).
- Bolaños, F., Fernando, O., Graffe, T., Eduardo, J., Cabrera, P., Jaive, J., Granja Salcedo, Y. T. (2012). Mastitis Bovina: Generalidades y Métodos De Diagnóstico. REDVET,
- Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. (2009). WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens—part B: biological agents. Lancet Oncol.
- Busse, W. (2000) Drug Inform. J. 34: 15-23.
- Cañigueral, S. (2002a) “Proyecto CYTED X.9. Monografías de calidad, seguridad y eficacia de plantas medicinales Iberoamericanas (PROMFI)”.
- Cañigueral, S. (2002b). “La Fitoterapia: ¿una terapéutica para el tercer milenio?”. Real Academia de Farmacia de Catalunya.
- Cañigueral, S. Dellacassa, E. Bandoni, A. (2003). Plantas Medicinales y Fitoterapia: ¿Indicadores de Dependencia o Factores de Desarrollo? Acta Farm. Bonaerense 22 (3): 265-78.
- Cañigueral, S. Vila, R. Wichtl, M. (1998b). Plantas Medicinales y drogas vegetales, Ed. OEMF, Milán.
- Cañigueral, S. Vila, Risco, E. (1998a). Fitoterapia: concepto y límites. Fuente de información, en Fitoterapia: Vademécum de prescripción (A. Artech, ed.), 3ª Edición, Masson, Barcelona, págs. 23-30.
- Chatterjee, M. Osborne, J. Bestetti, G. Chang, Y. Moore, P. (2002). Viral IL-6-induced cell proliferation and immune evasion of interferon activity. Science.
- Corrales, L. Castillo, A. Melo, A. (2013). Evaluación del potencial antibacterial in vitro de Croton lechleri frente a aislamientos bacterianos de pacientes con úlceras cutáneas.
- Corrales, L. Castillo, A. Melo, A. (2013). Evaluación del potencial antibacterial in vitro de Croton lechleri frente a aislamientos bacterianos de pacientes con úlceras cutáneas. Vol. 11., No 19. Cundinamarca.
- Coy, C. Gómez, D. Castiblanco, F. (2016). Importancia medicinal del género Croton (euphorbiaceae) Medicinal importance de Croton genus (euphorbiaceae). Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.
- Fatima, I. Sobia Kanwal, S. Mahmood, T. (2019). Natural Products Mediated Targeting of Virally Infected Cancer. Dose-Response: An International Journal.
- Fischer, H. Terry E. Machen, J. Widdicombe, T. Carlson, S. King, J. Chow, B. (2004). A novel extract SB-300 from the stem bark latex of Croton lechleri inhibits CFTR-mediated chloride secretion in human colonic epithelial cells. Tomado de Elsevier Ireland Ltd.
- Franz, G. Vlietinck, A. (2001). “Results and methods of work of the European Pharmacopoeia”. Pharmeuropa 2: 17-25.
- Gálvez, L. Roque, M. Villavicencio, J. Petkova, M. Madrid, M. (2006). Pasta Terapéutica Anti-A. Producto (2da Parte). Revista Científica Odontología Sanmarquina.
- García, M. (2000). “Legislación en

Iberoamérica sobre fitofármacos y productos naturales”, Ed. CYTED y de la Universidad Nacional de Costa Rica.

- Gonzales, L. Llanos, J. (2012). Efecto gastroprotector del extracto total de *Solanum tuberosum* var. “papa blanca” y *Croton lechleri* “Sangre de Drago” en *Rattus rattus* var. Albinos con daño gástrico por acción del etanol. Vol. 15., No 2.
- Gupta, D. Bleakley, B. Gupta, R. (2007). Dragon's blood: Botany, chemistry and therapeutic uses. Tomado de Science direct.
- Hidalgo, M. (2016). Prevalencia de mastitis subclínica en 20 fincas en San Pedro de los Milagros-Antioquia. Corporación Universitaria Lasallista.
- INVIMA (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos) (1995) Decreto n° 677 (Colombia).
- Iragiien, D. Urcelay, S. San Martín, B. (2007). Farmacovigilancia en medicina veterinaria: una perspectiva desde el punto de vista internacional y situación actual en Chile. Arch. Med. Vet. 39, N° 3.
- Jones, K. (2003). Review of sangre de drago (*Croton lechleri*) a South American tree sap in the treatment of diarrhea, inflammation, insect bites, viral infections, and wounds: traditional uses to clinical research. Journal of Alternative and Complementary Medicine 9.
- Klein G, Klein E, Kashuba E. (2010). Interaction of Epstein-Barr virus (EBV) with human B lymphocytes. Biochem Biophys Res Commun.
- Kuipers, S.E. (1995). “Trade in medicinal plants”, en “FAO, Medicinal plants for forest conservation and health care. Non-wood forest products”. FAO, Roma, Vol. 11.
- León, K. Santiago, J. (2007). Propiedades Antimicrobianas de Películas de Quitosano Alcohol Polivinílico Embebidas en Extracto de Sangre de Grado. Revista de la Sociedad Química del Perú.
- Mellenberger, R. (2000). Test California. Universidad de Wisconsin-Madison.
- Mendoza, J. Vera, Y. Peña, L. (2017). Prevalencia de mastitis subclínica, microorganismos asociados y factores de riesgo identificados en hatos de la provincia de Pamplona, Norte de Santander.
- Mojica, P. Cuellar, S. (2015). Productos fitoterapéuticos.
- Molina, B. (2004). MEDICINA ETNOVETERINARIA. Una síntesis bibliográfica. Tomado de Vétérinaires sans frontières.
- Montopoli, M. Bertin, R. Chen, Z. Bolcato, J. Caparrotta, L. Froidi, G. (2012). *Croton lechleri* sap and isolated alkaloid taspine exhibit inhibition against human melanoma SK23 and colon cancer HT29 cell lines. Tomado de Elsevier Ireland Ltd.
- OMS (1978) The Promotion and Development of Traditional Medicine, Ed. WHO, Technical Report Series, No. 622, Ginebra.
- Organización Mundial de la Salud. Programas nacionales de control del cáncer: políticas y pautas gerenciales. OMS: Ginebra; 2002
- Ortiz, T. Humberto, J. Mendoza, C. Roberto. Cadenas, P. Julio, E. Olano, A. (2003). Actividad antibacteriana de la Sangre de Grado (*Croton lechleri*) frente al *Helicobacter pylori*. Obtenido de Rev Med Hered 14.
- Ploss A, Evans J, Gaysinskaya V, et al. (2009). Human occludin is a hepatitis C virus entry factor required for infection of mouse cells. Nature.
- Ramirez, G. (2003). Sangre de drago. Natura Medicatrix.
- Ramírez, L. Castillo A, Melo, A. (2013). Evaluación del potencial antibacterial *in vitro* de *Croton lechleri* frente a aislamientos bacterianos de pacientes con úlceras cutáneas.

- Restrepo, J. Toro, A. (2011). Hepatitis C. Medicina y laboratorio. Programa de educación médica continua certificada universidad de Antioquia, Edimeco.
- Risco, E. Iglesias, J. Cañigüeral, S. (2001). Interés terapéutico del látex de *Croton lechleri*. Unitat de Farmacologia y Farmacognòsia. Facultat de Farmàcia. Universitat de Barcelona. España.
- Risco, E. Vila, R. Henriques, A. Cañigüeral, S. (2005). Bases químicas y farmacológicas de la utilización de la sangre de grado. Rev. de fitoterapia.
- Sadler, A. Williams, B. (2008). Interferon-inducible antiviral effectors. Nat Rev Immunol.
- Tarocchi, M. Polvani, S. Marroncini, G. et al. (2014). Molecular mechanism of hepatitis B virus induced hepatocarcinogenesis. World J Gastroenterol.
- Vega, L. (2005). Proteína CFTR, más que un canal de cloro. Santiago de Chile.
- Zeng, S. Chen, YZ. Fu, L. Johnson, KR. Fan, W. (2000). In vitro evaluation of schedule-dependent interactions between docetaxel and doxorubicin against human breast and ovarian cancer cells. Clin Cancer Res.