



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
IZTACALA**

**SANGRE DE DRAGO: BOTÁNICA Y USOS
MEDICINALES**

**Seminario de Titulación
TÓPICOS SELECTOS EN BIOLOGÍA**

TESINA

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

LICENCIADO EN BIOLOGÍA

PRESENTA

JUAN R. GARCÍA CABRERA

DIRECTOR DE TESIS: DRA. Ma. MARGARITA CANALES MARTÍNEZ

LOS REYES, IZTACALA

ABRIL, 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

Índice	2
Agradecimientos y dedicatorias	3
Resumen	4
Introducción	4
Mitología	5
Usos históricos	5
Usos etnomedicinales	6
Algunos estudios científicos realizados sobre la sangre de drago	7
Bioactividad y usos terapéuticos	8
Actividad antitumoral y citotóxica	9
Actividad antihemorrágica	10
Actividad inmunomoduladora	10
Actividad antidiarreica y antiulcerosa	10
Actividad analgésica	11
Actividad antioxidante	11
Actividad antiinflamatoria	12
Actividad mutagénica	12
Actividad cicatrizante	12
Actividades biológicas registradas de algunos géneros de sangre de drago	13
Origen de sangre de drago	14
Necesidades de conservación	15
Conclusión	15
Bibliografía	17

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Dra. Margarita Canales Martínez, Directora y Asesora del presente trabajo de tesina, ya que sin su apoyo incondicional no se hubiera llevado a buen fin.

Al igual un enorme reconocimiento y agradecimiento al Dr. Sergio Cházaro Olvera Director de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala que tuvo la grandiosa idea de implementar los Seminarios de Titulación.

A todos los maestros que apoyan a sus alumnos con el afán de hacer de nosotros Biólogos comprometidos.

A la UNAM la mejor Universidad de México y mas allá, en especial a la FES Iztacala.

DEDICATORIAS

Dedico con todo mi amor esta tesina a mi Madre la mejor mamá del mundo y a mi "*papo*" no se que sería sin ellos, a mi hermana Tere por su apoyo incondicional, al amor de mi vida Claudia, y a mi bebe Saúl, que son mi mayor motivo de seguir adelante.

SANGRE DE DRAGO: BOTÁNICA Y USOS MEDICINALES

Resumen: La sangre de dragón o de drago es uno de los medicamentos de uso tradicional de renombre en las diferentes culturas del mundo. Tiene varios usos terapéuticos: hemostático, antidiarreico, antiulceroso, antibiótico, antiviral, cicatrizante de heridas, antitumoral, antiinflamatorio, antioxidante, etc. Además de estas aplicaciones medicinales, se utiliza como material para colorear, barniz, y también tiene aplicaciones en la magia popular. Estos jugos y resinas de color rojo se derivan de una serie de diferentes especies de vegetales. A pesar de su amplia utilización, se han realizado muy pocos estudios científicos para conocer su verdadero origen, control de calidad y aplicaciones clínicas. Existen diferentes especies de sangre de drago, así como diversos componentes químicos y usos terapéuticos.

Introducción

Las plantas son utilizadas en todo el mundo para el tratamiento de enfermedades, nuevos fármacos siguen siendo desarrollados a través de la investigación de estas plantas. Hay más de 20 000 especies de plantas superiores, utilizadas en la medicina tradicional y son reservorios de posibles drogas novedosas. Sin embargo, en la actualidad la medicina moderna y la investigación de síntesis química de drogas sustituye las plantas como fuente de la mayoría de medicamentos en los países industrializados. No obstante las plantas son una fuente importante de sus principales compuestos. Sin embargo, en los países en desarrollo, la mayoría de la población Mundial no puede pagar medicamentos y utiliza su propia base de plantas para su curación (Gupta et al., 2008).

La sangre de drago es una resina de color rojo profundo, que se ha utilizado como una famosa medicina tradicional desde tiempos antiguos por muchas culturas. La sangre de drago se ha utilizado para diversas aplicaciones médicas y artísticas. Tiene efecto astringente y se ha utilizado como drogas hemostáticas y antidiarreicos.

El origen de la sangre de dragón se cree que es del Océano Índico en la isla de Socotra, que ahora forma parte del Yemen. Sin embargo, existe un alto grado de confusión sobre el origen y la identidad de la sangre de drago. Existen otras fuentes alternativas del origen de la sangre de drago, Islas Canarias, Madeira, y el Sudeste de Asia, también de África oriental y occidental (Alexander y Miller, 1995).

La sangre de drago es un nombre aplicado a muchas resinas rojas descritas en la literatura médica, por ejemplo, Indias Orientales la sangre de drago (de la fruta de *Daemonorops draco* (Willd.) Blume), en Socotran o Zanzíbar, exudados de *Dracaena cinnabari* Balf. f., en Canarias los exudados que se forman a partir de las incisiones del tronco de *Dracaena draco* (L.) L. La sangre de drago exudada de *Pterocarpus draco* L., en México la sangre de drago es la resina de *Croton lechleri* Müll. Arg.) y la sangre del drago de Venezuela, es la resina de *Croton gossypifolium* Vahl (Sollman, 1920). Mabberley (1998) sugiere que la sangre de drago se produjo originalmente de *Dracaena cinnabari*,

después de *Dracaena draco* y, más recientemente, de *Daemonorops* spp. Zheng et al. (2004), confirma esta opinión y sugiere a *Pterocarpus* spp., *Daemonorops draco* y *Croton* spp. como sustitutos de *Dracaena* spp. Así pues, la expresión "la sangre de drago o de dragón" en general se utiliza para todo tipo de resinas y jugos obtenidos principalmente a partir de cuatro géneros de plantas; *Croton* (Euphorbiaceae), *Dracaena* (Dracaenaceae), *Daemonorops* (Palmaceae), y *Pterocarpus* (Fabaceae) (Gupta et al., 2008).

Mitología

Según un mito griego, Landon, el dragón de cien cabezas, guardián del Jardín de las Hespérides (las ninfas hijas de Atlas, el titán que sostiene el cielo y la tierra) fue asesinado por Hércules o Atlas cuando devolvían tres manzanas de oro del jardín, dependiendo de la versión del mito. De la Sangre roja de Landon surgieron los árboles conocidos como "Los árboles Dragón o de Drago". La sangre de dragón era también llamado "cinabrio indio" por los escritores griegos. El nombre de "la sangre de dragón" se remonta al siglo 1 AC cuando un marinero griego escribió, acerca de una isla llamada Dioscorida. Plinio (1601) también describe que la resina obtuvo su nombre de una leyenda india basada de Brahma y Shiva. Emboden y Lyon (1974) habían también resumieron la historia y la mitología de la sangre de dragón. Según Lyon, la lucha entre un dragón y un elefante que, en su punto culminante, llevó a la mezcla de la sangre de los dos criaturas que dio lugar a una sustancia mágica, "la sangre de dragón" impregnada con propiedades medicinales (Gupta et al., 2008).

Usos históricos

El rojo carmesí de la resina es muy apreciado en el mundo antiguo. La sangre de dragón (*Dracaena cinnabari*) fue utilizada como un tinte y medicina en la cuenca del Mediterráneo. Miller y Morris (1988) mencionaron el uso de la resina de *Dracaena* como materia colorante para barnices, tinturas, cremas dentales, yeso, y para teñir cuerno para hacer que se vea como de tortuga. Personas en Socotra han utilizado la resina de *Dracaena cinnabari* para teñir lana, decorar cerámica y las casas e incluso como lápiz labial (Alexander y Miller, 1996). Debido a la creencia de que es la sangre de animales míticos, como el dragón, también fue utilizada en la alquimia y para rituales de magia.

El nombre del género *Dracaena*, se deriva de la palabra griega 'Drakainia', que significa una hembra de dragón (Stern, 1992). El origen más cercano es *Dracaena cinnabari* que es endémica de la isla de Socotra (Yemen) al oeste de Somalia. Una empresa del este de la India dio la primera descripción del árbol llamado sangre de dragón, *Dracaena cinnabari*, llamándola *Pterocarpus draco* L. Sin embargo, la especie fue nombrada y descrita por el botánico Sir Isaac Bailey Balfour cuando visitó la isla en 1880 (Balfour, 1888).

La sangre de dragón de *Dracaena* y *Daemonorops* también se utiliza para las ceremonias en la India, más a menudo la resina de *Daemonorops*; se ha utilizado en China como barniz rojo para muebles de madera. Estas resinas se usan para darle color a la superficie de papel de escribir, para las banderas y carteles, especialmente utilizados para bodas y para el Año Nuevo chino. Estas

resinas de color rojo también se usan como pigmento en pintura, para mejorar el color de piedras preciosas y de tinción de vidrio, mármol y la madera para violines. Batanes (1953) informó que la resina de *Daemonorops* se utilizó en la preparación de los dibujos. En la era moderna la resina de *Daemonorops* sigue siendo utilizado como barniz para los violines, en fotograbado y para elaborar incienso. También se añade resina de tinta roja para hacer " tinta de Sangre del Dragón", que se utiliza para inscribir talismanes y sellos mágicos.

El español naturalista y explorador Bernabé Cobo (1956), registra por primera vez que la savia de *Croton* se utilizó ampliamente en toda las tribus indígenas de México, Perú y Ecuador en 1600. En África y América la resina se utiliza en ritos populares de magia o vudú. Es usada como incienso para limpiar un espacio de entidades o influencias negativas. En la brujería neopagana, se utiliza para aumentar la potencia de los hechizos de protección, amor, y desterrar la sexualidad.

Usos etnomedicinales

La sangre de dragón se utilizó a principios de los griegos, romanos, y árabes por sus propiedades medicinales. En la isla de Socotra utilizan la sangre de dragón (*Dracaena*) como cicatrizante de alguna herida, en general, como coagulante, para curar la diarrea, reducir la fiebre, la disentería, y otras enfermedades, úlceras en el interior de la boca, garganta, intestinos y estómago, como antivirales de virus respiratorios, de estómago y trastornos de piel, tales como el eczema.

Dioscórides y otros escritores griegos describen sus usos medicinales.

La sangre de dragón (*Dracaena*) se utiliza para tratar la disentería, diarrea, hemorragia y úlceras externas, en la medicina popular de Yemen (Milburn, 1984). La resina de *Dracaena* tiene fuertes propiedades astringentes y se utiliza como relajante muscular, (Milner, 1992). Gerarde y Johnson (1633) dicen que la sangre de dragón (*Dracaena*) fue utilizada en el control de los flujos de la menstruación, disenterías, cuando se escupe sangre y de fijación para no perder los dientes. También se utiliza para tratar la gonorrea, incontinencia al orinar, ojos llorosos y quemaduras leves (Parkinson, 1640).

En China, la resina roja de *Dracaena cochinchinensis* fue utilizada para el tratamiento de heridas, leucorrea, fracturas, diarrea, así como para el estómago y úlceras intestinales (Cai y Xu, 1979).

La resina de *Daemonorops* se utiliza también en la medicina tradicional china para estimular la circulación, promover la regeneración de los tejidos para ayudar a la curación de fracturas, esguinces y las úlceras y el control de sangrado y dolor (Bensky & Gamble, 1993). A la resina se le ha atribuido la presencia de ácido benzoico, que otorga las propiedades antisépticas (Piozzi et al., 1974; Badib, 1991). La savia de *Croton* es un remedio común utilizado en los hogares peruanos y otros Países de América Latina, y entre la población Latina de los Estados Unidos. La savia de *Croton* se usa vía oral para curar diferentes tipos de diarrea y cólera por los pueblos indígenas de la cuenca amazónica (Carlson y King, 2000).

Otros usos etnomedicinales de la savia de *Croton lechleri* en el Perú se encuentran en el tratamiento de las fracturas óseas, leucorrea, y hemorroides (Soukup, 1970). La savia de *Croton lechleri* se utiliza también para acelerar la

curación interna después de un aborto (Castner et al., 1998) y en baños vaginales tomado antes del parto (Duke y Vásquez, 1994).

La savia de *Croton* ha sido estudiada por muchos investigadores por su uso terapéutico (Jones, 2003; González y Valerio, 2006). Diversas propiedades terapéuticas de la sangre de dragón (*Croton* spp.) se han descrito como la curación de heridas y úlceras, antidiarreico, contra el cáncer, antiinflamatorios y antirreumáticos (Bettolo y Scarpati, 1979; Perdue et al., 1979; Chen et al., 1994; Pieters et al., 1995; Phillipson, 1995, Gabriel et al. 1999; Holodniy et al., 1999, Miller et al., 2000).

Algunos estudios científicos realizados sobre la sangre de drago

En México (Canales et al., 2004) reportan en un estudio etnobotánico en la localidad de San Rafael Coxcatlan Puebla, que la especie medicinal que era usada por el mayor número de persona fue *Jatropha neopauciflora* (sangre de grado), la cual es utilizada para aliviar el dolor de dientes, para el tratamiento de erupciones en la piel y heridas aplicándolo directamente en el área afectada. Andrade-Cetto y Heinrich, 2005, reportan a *Croton draco* L., *Jatropha dioica* y *Jatropha elbae*, especies de nombre común, sangre de grado, como alternativas para el tratamiento de la diabetes.

Las raíces, tallo, hojas, semillas y látex de *Jatropha curcas* se han estudiado ampliamente por sus aplicaciones industriales y farmacológicas. El extracto con metanol produce un efecto moderado citoprotector contra el VIH en los cultivos de células linfoblastoides CEM-SS humanas (Muanza et al.1995). Un extracto etanólico de las hojas y ramas de *Jatropha curcas* presenta actividad, tanto in vivo como in vitro contra la leucemia linfocítica P-388 (Hufford y Oguntimein, 1978). En Egipto, la semilla se utiliza para el tratamiento de la artritis, gota e ictericia (Khafagy et al., 1977). Las semillas de *Jatropha curcas* también se vinculan a casos de intoxicación aguda en África, debiendo tomar las precauciones necesarias para su utilización (Abdu-Aguye et al., 1986, Huang et al., 1991; Joubert et al., 1984; Mampane et al., 1987).

En la isla de Tonga, en Oceanía, las hojas de la *Jatropha curcas* se han utilizado en la medicina popular para tratar el sangrado vaginal (Singh et al., 1984).

Dos flavonoides, vitexina e isovitexina fueron aisladas de las hojas (Subramanian et al. 1971). En Brasil, la planta seca se ha utilizado por su actividad anti-inflamatoria, aunque los profesionales recomiendan prudencia en su uso debido a que el látex puede ser cáustico (Van den Berg et al., 1995). (Villegas 1997).

En general la sangre de dragón es una resina de color rojo brillante que se obtiene de diferentes especies de plantas de los géneros *Croton*, *Dracaena*, *Daemonorops*, *Pterocarpus*, *Jatropha*.

Croton spp. (Euphorbiaceae)

Croton lechleri Müll. Arg., el árbol que crece en México, Venezuela, Ecuador, Perú y Brasil, es posiblemente el más conocido como fuente de la sangre de dragón. Otras especies son *Croton draconoides*. Müll. Arg., *Croton draco* Schlect & Cham., *Croton urucurana* Baill., *Croton xalapensis* Kunth, *Croton*

gossypifolium Vahl, *Croton erythrochilus* Müll. Arg. y *Croton palanostigma* Klotzsch.

El látex rojo del árbol *Croton lechleri* Müll. Arg., conocido como sangre de drago es utilizado por sus propiedades medicinales en tratamientos contra la diarrea, inflamación, picaduras de insectos, infecciones virales o heridas (Jones, 2003).

El látex del tallo así como de la corteza del árbol de *C. lechleri* es ampliamente usado por los pueblos indígenas sudamericanos como un remedio general para numerosas dolencias, incluyendo el tratamiento oral de diarrea, tos, gripe y el tratamiento tópico de Herpes simplex (Orozco-Topete et al., 1997).

Cai, 1991, reporta que la corteza de *Croton lechleri* Müll. Arg., cuando se corta, produce una savia de color rojo, comúnmente llamada sangre de grado o la sangre de dragón. Este látex viscoso ha sido utilizado por sudamericanos para el tratamiento de una serie de enfermedades tales como heridas, cáncer y reumatismo. Un compuesto alcaloide, llamado taspina se ha aislado y caracterizado a partir de la savia de *C. lechleri* Müll. Arg., se ha demostrado que tiene actividad cicatrizante en heridas.

Bioactividad y usos terapéuticos.

Actividad antimicrobiana y antiviral.

Sangre de drago (*Croton*) ha sido evaluada como una posible fuente de agentes quimioterapéuticos sobre la base de sus usos etnomedicos. Chen et al. (1994) ha estudiado las propiedades antibacterianas de la savia-roja sangre de *Croton lechleri* Müll. Arg. de Ecuador, encontró que los compuestos 2, 4, 6-trimetoxifenol, 1, 3, 5-trimetoxibenzeno, ácido crolechínico y korberinas A y B presentes en la savia eran los responsables de la actividad antibacteriana.

El extracto acuoso de etanol, algunas fracciones del extracto metanólico, catequina y ácido acetil aleurítico obtenidos de *Croton urucurana* mostraron la inhibición de *Staphylococcus aureus* y *Salmonella typhimurium* (Peres et al., 1997). Gurgel et al. (2005) reportaron actividad antifúngica de *Croton urucurana*, debido a la presencia de catequinas como galocatequina y epigalocatequina. Los componentes encontrados en la savia de sangre de drago de *C. urucurana*, muestran ser eficientes al ser aplicados tópicamente como pomadas en la piel para el tratamiento de infecciones superficiales fúngicas y bacterianas particularmente en las mucosas cutáneas (Gurgel et al., 2005).

Las propiedades antivirales en la savia de *Croton* también han sido evaluadas. Extractos de sangre de drago se han reportado con actividad antiviral contra la influenza, parainfluenza, virus I y II de *Herpes simplex*, y hepatitis A y B (Chen et al., 1994; Ubillas et al., 1994; Sidwell et al., 1994; Meza, 1999). La savia de *Croton* es el componente más estudiado por su actividad antiviral (Wyde et al., 1991, 1993; Barnard et al., 1992; Soike et al., 1992; Gilbert et al., 1993). se ha probado la inhibición de la timidina quinasa de los virus mutantes, y ha mostrado inhibir las cepas virales resistentes a aciclovir (Barnard et al., 1993; Safrin et al., 1993; Ubillas et al., 1994).

Actividad antitumoral y citotóxica.

Existen varios reportes que muestran que la sangre de drago (*Croton*) presenta actividad citotóxica. Guerrero y Guzmán (2004) llevaron a cabo pruebas de letalidad en larvas nauplio II de *Artemia salina* para comprobar la citotoxicidad de *Croton lechleri*. También se ha reportado su uso para el tratamiento de cáncer (Hartwell, 1969; Pieters et al., 1992; Cai et al., 1993a, b). Recientemente, González y Valerio (2006) han revisado la actividad anticancerígena de *Croton lechleri* Müll. Arg..

Se ha encontrado que algunos de los compuestos aislados de sangre de drago (*Croton*) muestran actividad citotóxica. La taspina de *Croton lechleri* ha demostrado potente actividad contra células KB y V-79, mientras que el flavonilo flavan-3-ol y las proantocianidinas, que son los principales componentes de la savia, no son citotóxicos (Itokawa et al., 1991; Chen et al., 1994).

Compuesto 3', 4-O-dirnetilcedrusina de *Croton* spp. no estimula la proliferación celular, y protege contra la degradación de las células en un medio de cultivo (Pieters et al., 1993). Chen et al. (1994) propone actividad antitumoral en la savia de *Croton* debido a otros mecanismos que no son los de citotoxicidad, como podría ser la immunoestimulación. El efecto antiproliferativo del látex de *Croton lechleri* se determinó *in vitro* en una línea de células K562 de leucemia mieloide humana. La savia de *C. lechleri* posee propiedades antimutagénicas por lo que puede inhibir el crecimiento de células tumorales con actividad mutagénica (Rossi et al., 2003). Peres et al. (1997) han informado de la utilización de *Croton urucurana* contra el cáncer. *Croton draco* también se utiliza para tratar el cáncer (Gupta et al., 1996). El latex de *Croton draconoides* y *C. erythrochilus* se han usado contra el cáncer (Piacente et al., 1998). Sandoval et al. (2002) evaluaron los efectos de la sangre de drago (*Croton palanostigma* Klotzsch) sobre células AGS (estómago), T84 y HT29 (colon) de cáncer humano observando la inducción de la apoptosis ya que se interfiere con la capacidad de adherencia de las células. En este contexto *C. palanostigma* representa una importante tratamiento en los desórdenes gastrointestinales.

Datos recientes confirman que las isoflavonas y monoterpenos derivan de una dieta que favorece la apoptosis en células cultivadas *in vitro*, por lo que implica que una dieta desbalanceada afecta la salud, además los compuestos fenólicos que son derivados de plantas han demostrado eficacia en la prevención tumoral.

Se ha demostrado que después de 6 horas de exposición con sangre de drago (SdG) (100 mg/ml) existe una reducción significativa en la adhesión celular (85% permanece en suspensión) en estas tres líneas celulares cancerosas, posteriormente las células fueron colectadas y transferidas a otro medio sin SdG y se observó que no recuperaron su habilidad de adherencia, afectando directamente la estructura microtubular, lo cual indica que el daño es irreversible, lo que señala que los componentes de SdG son una forma de control de la replicación de células cancerosas. Manthey et al., 1992, observaron otro agente anticanceroso que también es de origen botánico, el taxol. Este presenta actividad antimetabólica lo cual provoca un incremento en la muerte celular de tumores, incluyendo células cancerosas gástricas humanas (Chang et al., 1996; Huang et al., 2000; Rowinsky et al., 1992).

Se ha reportado que el vanilloides también induce la apoptosis en varias líneas celulares (Biro et al., 1998; Lee y Surh, 1998). Se confirmó que SdG tiene propiedades antagonistas al receptor de vanilloides (Miller et al., 2000), lo que sugiere que estas estructuras pueden contribuir a las acciones quimioterapéuticas.

Colectivamente los resultados demuestran que sangre de grado, tiene el potencial de proporcionar compuestos biológicamente activos para impedir la proliferación de células malignas, y que merece la evaluación como agente quimioterapéutico. *Croton* spp. Puede ser una gran fuente natural para el desarrollo de nuevos fármacos quimioterapéuticos para el tratamiento de cáncer gastrointestinal a nivel mundial en los países en desarrollo (Sandoval, 2002).

Actividad antihemorrágica.

Castro et al. (1999) investigaron la actividad de los extractos orgánicos de *Croton draco* contra la actividad hemorrágica inducida por el veneno de la serpiente *Bothrops asper*. La inhibición total de la hemorragia se debe probablemente a la quelación del zinc, requerido para catalizar la actividad hemorrágica de las metaloproteinasas del veneno.

Extractos acuosos de *Croton urucurana* antagonizan la actividad hemorrágica de las proantocianidinas del veneno de *Bothrops jararaca* (Esmeraldino et al., 2005).

Actividad inmunomoduladora.

La respuesta inmunitaria humana es un sistema complejo, involucra los mecanismos innatos como los de adaptación. Un efecto biológico o farmacológico de compuestos humorales o celulares en la respuesta inmune se hace referencia como inmunomoduladores.

Risco et al. (2003) determina la actividad inmunomoduladora de la Sangre de drago de *Croton lechleri in vitro* mostrando una potente actividad inhibitoria sobre la vía clásica (CP) y alternativa (AP), del sistema de complemento, e inhibe la proliferación de células T activadas.

Tsacheva et al. (2004) evaluaron varios componentes del látex de *Croton draco* (el flavonoide miricitrina, el alcaloide taspina y los cyclopeptides P1 y P2), que influyen en las vías de activación del complemento (PC y AP), utilizando un sistema de ensayo hemolítico, encontrando la mejor respuesta inhibitoria en la vía clásica.

Actividad antidiarreica y antiulcerosa

Hay reportes que extractos de sangre de drago (*Croton*) que muestran una potente actividad antidiarreica y antiulcerosa, se ha demostrado que impiden la actividad de la capsaicina estimulante del transporte de iones en el ileon del conejillo de indias, por lo que supondría un remedio para el tratamiento de úlceras gastrointestinales (Miller et al., 2000).

Además de la función de lucha contra el cáncer, las observaciones experimentales obtenidas en el laboratorio con sangre de grado, indican que la

inclusión de (20-200 mg / ml) en el agua potable de las ratas aceleró la curación de úlceras de estómago iniciada por el ácido acético (Sandoval, 2002).

Se ha reportado el uso de látex de *Croton lechleri* en el tratamiento de los diferentes tipos de diarrea (Ubillas et al., 1994; Carlson y King, 2000). SP-303, un oligómero heterogéneo de proantocianidina de *Croton lechleri* inhibe *in vivo* la toxina del cólera, inductora de la secreción de fluidos, e *in vitro* la secreción de AMPc mediada por Cloruro por lo que puede ser un agente antidiarreico de amplio espectro (Gabriel et al., 1999).

Otro estudio clínico con SdG en presentación de preparado comercial, SP-303 (Provir), demostró ser exitoso cuando se administra por vía oral ya que fue seguro y bien tolerado por los pacientes con diarrea enfermos de SIDA (Sandoval, 2002).

Fischer et al. (2004) obtuvo un extracto de *Croton lechleri* que inhibe AMPc regulando la secreción de cloruro, con la mediación de la transmembrana de la fibrosis quística. Rozhon et al. (1998) tiene una patente sobre el uso del polímero proantocianidina aislado de especies de *Croton* como un antidiarreico, que se publicó en Shaman Pharmaceuticals, Inc., EE.UU. Los productos a base de extracto savia de *Croton lechleri* en el mercado, tienen el nombre de NSF y NSF-1B, con la siguiente leyenda: "Demostrado clínicamente para el alivio de la diarrea que no causa estreñimiento".

Actividad analgésica.

Peres et al. (1998a) aisló varios compuestos que muestran actividad analgésica, llamados campesterol, sitosterol, estigmasterol, ácido acetyl aleuritólico, catequina, galocatequina, sitosterol glucosilado de *Croton urucurana*, además sugiere la existencia de más compuestos como potentes analgésicos o con un efecto sinérgico.

Estudios fitoquímicos revelan que la savia de *C. urucurana* Baill, presenta proantocianidinas: galocatequinas y epigalocatequinas las cuales presentan actividad antioxidante y analgésica por lo que puede ser usado contra patologías de tipo urinario o gastrointestinal (RaoVietla et al., 2007).

Actividad antioxidante.

Desmarchelier et al. (1997) sugiere que la sangre de drago (*Croton lechleri*) es muy eficaz en contra de radicales libres como peróxido e hidróxido en altas concentraciones. Sin embargo, se observó actividad prooxidante a menores concentraciones.

Cuando se administra látex de *Croton lechleri* peruano por vía subcutánea a ratones, inhibe la peroxidación lipídica hepática pero sólo en la concentración de 200 mg/kg, concentraciones más elevadas son tóxicas (Desmarchelier y de Moraes Barros, 2003).

Más tarde, Risco et al. (2003) informó que dependiendo de la concentración de látex de *Croton lechleri*, éste muestra propiedades antioxidante o prooxidante y estimula o inhibe la fagocitosis. Lopes et al. (2004) también evaluó la actividad

antioxidante de la savia de *Croton lechleri* sobre levadura *Saccharomyces cerevisiae* y sobre plántulas de maíz tratadas con agentes oxidantes, apomorfina y peróxido de hidrógeno y encontró que se inhibe el efecto citotóxico del alcaloide en cultivos haploides así como en las plántulas de maíz.

Actividad antiinflamatoria.

En un estudio sobre edema en ratas, Perdue et al. (1979) reportaron por primera vez, actividad antiinflamatoria del alcaloide taspina, aislado de látex de *Croton* sp. Posteriormente, Miller et al. (2001) llegó a la conclusión de una serie de estudios que la savia de *Croton* inhibe la inflamación neurogénica directamente por el bloqueo de la activación del nervio sensorial aferente. El látex de *Croton lechleri* muestra fuerte actividad antiinflamatoria cuando se administra intraperitonealmente (Risco et al., 2003).

Actividad mutagénica.

Lopes et al. (2004) informó de actividad mutagénica de *Croton lechleri* para la cepa TA1535 de *Salmonella typhimurium* en presencia de activación metabólica, una débil actividad mutagénica contra la cepa TA98 y en la cepa XV185-14c de *Saccharomyces cerevisiae* haploide.

Actividad cicatrizante de heridas.

La sangre de dragón (*Croton* sp.) es comúnmente usado para humedecer el vendaje en heridas en el Amazonas (Jones, 1995, 2003). Vaisberg et al. (1989) publicaron que con una aplicación tópica de la savia de *Croton lechleri* existe un importante incremento en el alivio de heridas de la piel de ratones y encontró que la taspina es el principio activo cicatrizante.

Un aumento significativo en el número de células migrantes en un ensayo *in vitro* sugirieron el papel de la taspina como inductor de fibroblastos humanos para la cicatrización de heridas.

A partir de la savia de Sangre de Drago (*Croton* sp.), del Perú se aisló una lignina conocida como 3, 4-O-dimetilcedrusina la cual estimula las células endoteliales que sirven de protección, pero a altas concentraciones inhibe la proliferación celular (Pieters et al., 1992, 1993).

Porrás-Reyes et al. (1993) realizó una serie de pruebas para determinar cómo la taspina acelera la cicatrización de la herida estimulando el incremento de fibroblastos migrantes. Chen et al. (1994) estudiaron la actividad de la savia de *Croton lechleri* como cicatrizante de heridas y se llegó a la conclusión de que diversos factores intervienen en la misma: la capacidad de formar una película que protege contra la invasión microbiana, la actividad de procianidinas para evitar los radicales libres, el alto contenido de polifenoles es capaz de activar enzimas y proteínas de unión, así como el efecto antiinflamatorio, facilitan la mejora de la cicatrización de los tejidos dañados.

Actividades biológicas registradas de algunos géneros de sangre de drago

Previamente, Mitscher et al. (1972) informó que la resina obtenida de *Daemonorops draco* (Willd) Blume posee actividad *in vitro* sobre *Staphylococcus aureus* y *Mycobacterium smegmatis*. Esto dio lugar a una mayor evaluación de los componentes de la resina mostrando actividad antimicrobiana. Rao et al. (1982) reportó que la resina de *Daemonorops draco* tiene actividad antimicrobiana debido a la presencia de los compuestos Dracorhodina y Dracorubina.

Estos compuestos demostraron ser activos frente a *Staphylococcus aureus* (ATCC 13709), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 10031), *Mycobacterium smegmatis* (ATCC 607) y *Candida albicans* (ATCC 10231).

La Dracorhodina perclorada, es un análogo sintético de la Dracorhodina, aislada del pigmento rojo de exudados de la fruta de *Daemonorops draco* (Willd) Blume, induce la muerte celular vía apoptótica en células A375-S2 de melanoma humano y HL-60 de leucemia premyelocítica humana (Xia et al., 2005, 2006).

Daemonorops draco (Willd) Blume se ha estudiado por su actividad hemostática y antitrombótica en el sistema de medicina china (Kiangsu Instituto de la Medicina Moderna, 1977). Estudios posteriores han proporcionado evidencias de que (2S)-5-metoxi-6-metil-flavan-7-ol (MMF) poseen la actividad antiplaquetaria (Tsai et al., 1995).

Más tarde, el mecanismo para la actividad antiplaquetaria de MMF se relacionó con la inhibición de la formación de tromboxano a través de la inhibición de la ciclooxigenasa y la represión del aumento $[Ca^{2+}]_i$ (intraplaquetario Ca^{2+}) (Tsai et al., 1998).

Mothana y Lindequist (2005) reportaron actividad antimicrobiana del extracto de metanol y cloroformo de la resina de *Dracaena cinnabari* de la isla Socotra contra *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Bacillus subtilis* (ATCC 6059), *Micrococcus flavus* (SBUG 16) y *Escherichia coli* (ATCC 11229). Kumar et al. (2006) también encontraron actividad antimicrobiana del exudado de la resina de color rojo de *Dracaena cinnabari*, colectada en la India, sobre *Bacillus cereus* var *mycoides* (ATCC 11778), *Bacillus pumilus* (ATCC 14884), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *Bordetella bronchiseptica* (ATCC 4617), *Micrococcus luteus* (ATCC 9341), *Staphylococcus aureus* (ATCC 29737), *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 10031), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027), *Streptococcus faecalis* (MTCC 8043) y *Aspergillus niger* (MTCC 1344). Recientemente, Mothana et al. (2006) también publicaron la actividad antiviral del extracto de metanol de la resina de *Dracaena cinnabari* contra el herpes simple y virus de la gripe humana. Con lo antes mencionado, la resina de *Dracaena* sp. podría ser una fuente importante de agentes antimicrobianos posiblemente con nuevos mecanismos de acción. Vachalkova et al. (1995) estudió la carcinogenicidad de tres homoisoflavanoïdes y cuatro flavanoïdes aislando de la resina de *Dracaena cinnabari*. Al-Fatimi et al. (2005) informó de la actividad citotóxica de la resina de *Dracaena cinnabari* del Yemen sobre células VCE-304. *Dracaena draco* (L.) L. ha resultado ser una rica fuente de saponinas esteroidales citotóxicas. Darias et al. (1989) informaron, por primera vez, el uso de la savia de *Dracaena*

draco como un anticarcinógeno. Las saponinas, aisladas de las partes aéreas de *Dracaena draco* muestran potente actividad citostática contra células HL-60 (Mimaki y col., 1999). González et al. (2003) también informó de nuevas saponinas esteroideas de la corteza de *Dracaena draco*, la Draconina A y B con actividad citotóxica contra células HL-60. El mecanismo de estos compuestos se evaluó, encontrándose que la citotoxicidad es a través de la activación del proceso de apoptosis. Recientemente una nueva saponina esteroidea citotóxica, Icogenina, ha sido aislada de *Dracaena draco* que también inhibe el crecimiento de las células HL-60 por inducción de la apoptosis (Hernández et al., 2004). Dioscina, de *Dracaena draco* también muestra actividad citotóxica similar a la Icogenina.

Juránek et al. (1993) reporta actividad antioxidante de tres homoisoflavonas aisladas de la resina de *Dracaena cinnabari*. Machala et al. (2001) estudió homoisoflavonoides y chalconas, aisladas de la *Dracaena cinnabari*, por su potencial para inhibir el citocromo P4501A mostrando una fuerte actividad antioxidante.

Origen de la sangre de drago.

Un profesor de Química Glasgow, J. Dobbie y G. Henderson abordaron por primera vez la cuestión de la identificación química de las distintas resinas con el nombre de de la sangre de dragón en 1883, a petición del profesor Bayley Balfour (Pearson, 2002). Se informó que las resinas conocidas como sangre del Dragón difieren ampliamente con algunas otras no sólo en su grado de pureza, sino también en su aspecto y que los especímenes etiquetados como procedentes de la misma localidad, en realidad, en algunos casos, han sido derivados de fuentes muy diferentes (Dobbie y Henderson, 1883). Dobbie y Henderson (1884) organizaron las resinas de color rojo en cuatro grupos distintos: 1. Las solubles en cloroformo, sulfuro de carbono y benceno completamente. 2. Las Solubles en cloroformo, pero insolubles en sulfuro de carbono y benceno; 3. Los solubles en cloroformo y benceno, y parcialmente en sulfuro de carbono y 4. Aquellos, que son insolubles en los tres solventes.

Edwards et al. (1997) describen la resina de sangre de dragón de (*Dracaena* spp.) que se encuentra en la isla de Socotra como la probable fuente genuina en la antigüedad, sobre la base de Fourier transformada por Raman con base en estudios espectroscópicos de varias resinas genéricamente llamadas sangre de dragón de diferentes orígenes botánicos y geográficos. Desde entonces, se han identificado por estudios de espectroscopia falsas y desconocidas resinas de diferentes orígenes botánicos (Edwards et al., 2001, 2004). Más tarde, Edwards et al. (2004) identificó la clave molecular de biomarcadores de bandas moleculares de sangre de Dragón en la región 1400-1700 cm⁻¹, que puede ser aprobado como un protocolo para la identificación de las orígenes botánicos y posiblemente geográficos de las resinas de la sangre de dragón.

No se ha reportado toxicidad de la sangre de dragón. La Asociación de Productos a base de plantas de América (1997) las clasificó como Clase I, lo que significa que puede ser consumido con seguridad cuando se utiliza adecuadamente. Hay algunos casos en los que se ha confundido la sangre de dragón como "opio" y distribuido para su uso como una "droga". Ford et al.

(2001) han identificado una sustancia roja como sangre de dragón obtenida del incienso hecho con *Daemonorops draco* (Willd) Blume que se mezcla con marihuana y es fumado como una alternativa al opio en el Estado de Virginia. También se seleccionó la sustancia para hacer diferentes pruebas de toxicidad, indicando que el abuso de la sangre de dragón de inciensos provoca toxicidad mínima.

Pterocarpus officinalis Jacq., anteriormente conocido como *Pterocarpus draco* L., es la única especie conocida como una fuente de la sangre de drago. Según una descripción en el Boletín del Departamento botánico en Jamaica, No. 45, julio de 1893, cuando se realiza una incisión en la corteza, se forman gotas de color rojo exudado de la savia, que caen lentamente sobre la corteza y se endurecen gradualmente. Trimble (1895), estudió la resina de *Pterocarpus draco* L. y obtuvo el 34,85% de taninos en esta resina.

Desde que se le nombró sangre de drago, este se ha aplicado a diferentes especies de resinas obtenidas de distintos continentes; por lo que existe una gran necesidad de identificarlas. Además existen otros sustitutos, que están disponibles en el mercado de la sangre de lo drago, como el *Eucalipto resinífera* Sm. (Edwards et al., 2001). Un polvo de color rojo oscuro del coral del Océano Índico también se vende en los mercados de Yemen como "la sangre de dragón".

Necesidades de conservación.

La sangre de dragón se utiliza en la medicina tradicional para diversas aplicaciones. La sobreexplotación de las fuentes de la sangre de dragón es un motivo de preocupación como es el caso de *Croton lechleri*, en Perú y Ecuador. Debido a la sobreexplotación y el comercio, fue identificado como potencialmente amenazadas entre las 22 especies que se procesan por especialistas en etnobotánica y Botánica Económica. *Dracaena cinnabari* también se encuentra como vulnerable en la Lista Roja de la UICN de especies amenazadas (Miller, 2004). *Dracaena draco* se clasificó como especie vulnerable en las Islas Canarias debido a la sobreexplotación de los árboles de sangre del Dragón (Lucas y Synge, 1978). También se cita en la Lista Roja de la UICN de Especies Amenazadas (2006). Principalmente la resina de *Daemonorops draco* es la fuente principal de sangre de dragón para uso comercial. Los cultivos de células, tejidos y órganos de la planta podría ser una alternativa para la producción económica de sangre de drago y de los metabolitos secundarios que producen.

Conclusión

Aunque la sangre de Dragón ha demostrado ser popular como alternativa a la medicina, se necesita complementarla para ser utilizada en el tratamiento de diversas enfermedades, ensayos clínicos de evaluación han utilizando protocolos aceptados actualmente. Uno de esos nuevos medicamentos potencial para la diarrea relacionada con el SIDA, es el conocido como "Crofelemer" desarrollado originalmente por Shaman Pharmaceuticals extraído de *Croton lechleri*. Desde 2001, "Crofelemer" ha sido adquirido por la empresa farmacéutica americana, Napo pharmaceuticals y está actualmente sometido a

ensayos clínicos. Esta resina ofrece un enorme potencial y se tiene que investigar, purificando compuestos aislados de la sangre de dragón se puede tener mejor potencial terapéutico en comparación con el extracto crudo. Puesto que existe una variación considerable en la industria química y la composición entre las distintas muestras de Sangre de Grado, se deben establecer la calidad, control y garantía dentro de las necesidades para la medicina tradicional. Esta revisión es un esfuerzo para poner de relieve el potencial y la problemática relacionados con las fuentes y las posibilidades de aislar nuevas moléculas farmacéuticamente activas; utilizando los conocimientos tradicionales en la búsqueda de nuevas y eficaces drogas moleculares.

Bibliografía.

<http://www.aumag.org/lifeguide/WWSeptember05.html>
<http://www.botanical.com/botanical/mgmh/d/dragon20.html>
<http://www.drugs.com/npp/dragon-s-blood.html>

Alarcon-Aguilara, F.J., Roman-Ramos, R., Perez-Gutierrez, S., Aguilar-Contreras, A., Contreras-Weber, C.C., Flores-Saenz, J.L. 1998. STUDY OF THE ANTI-HYPERGLYCEMIC EFFECT OF PLANTS USED AS ANTIDIABETICS. *Journal of Ethnopharmacology* 61, 101–110.

Andrade-Cetto, A. y Heinrich, M. 2005. MEXICAN PLANTS WITH HYPOGLYCAEMIC EFFECT USED IN THE TREATMENT OF DIABETES. *Journal of Ethnopharmacology* 99, 325–348.

Cai, Y., Evans, F.J., Roberts, M.F., Phillipson, J.D., Zenk, M.H., Glebas, Y.Y. 1991. POLYPHENOLIC COMPOUNDS FROM *Croton lechery*. *Phytochemistry* 30 (6), 2033-2040.

Canales, M., T. Hernández, J. Caballero, A. Romo de Vivar, G. Davila, A. Duran, R. Lira. 2005. INFORMANT CONSENSUS FACTOR AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF THE MEDICINAL PLANTS USED BY THE PEOPLE OF SAN RAFAEL, COXCATLAN, PUEBLA, MÉXICO. *Journal of Ethnopharmacology* 97, 429–439

Fischer, H., Machenb, T.E., Widdicombe, J.H., Carlson, T.J.S., King, S.R., Chowc, J.W.S., Illek, B. 2004. A NOVEL EXTRACT SB-300 FROM THE STEM BARK LATEX OF *Croton lechery* INHIBITS CFTR-MEDIATED CHLORIDE SECRETION IN HUMAN COLONIC EPITHELIAL CELLS. *Journal of Ethnopharmacology* 93, 351–357.

Gurgel, L.A., Sidrim, J.J.C., Martins, D.T., Filho, V.C., Rao, V.S. 2005. IN VITRO ANTIFUNGAL ACTIVITY OF DRAGON'S BLOOD FROM *Croton urucurana* AGAINST DERMATOPHYTES. *Journal of Ethnopharmacology* 97, 409–412.

Gupta, D., Bruce Bleakley, Rajinder K. Gupta. 2008. DRAGON'S BLOOD: BOTANY, CHEMISTRY AND THERAPEUTIC USES. *Journal of Ethnopharmacology* 115, 361–380.

Kvist, L.P., Andersen, M.K., Stagegaard, J., Hesselsoe, M., Llapapasca, C. 2001. EXTRACTION FROM WOODY FOREST PLANTS IN FLOOD PLAIN COMMUNITIES IN AMAZONIAN PERU: USE, CHOICE, EVALUATION AND CONSERVATION STATUS OF RESOURCES. *Forest Ecology and Management* 150, 147-174.

Rao, V. S., Gurgel, L.A., Lima-Júnior, R.C.P., Martins, D.T.O., Cechinel-Filho, V., Santos, F.A. 2007. DRAGON'S BLOOD FROM *Croton urucurana* (BAILL.)

ATTENUATES VISCERAL NOCICEPTION IN MICE. *Journal of Ethnopharmacology* 113, 357–360.

Rossi, D., Bruni, R., Bianchi, N., Chiarabelli, C., Gambari, R., Medici, A., Lista, A., Paganetto, G. 2003. EVALUATION OF THE MUTAGENIC, ANTIMUTAGENIC AND ANTIPROLIFERATIVE POTENTIAL OF *Croton lechleri* (MUELL. ARG.) LATEX. *Phytomedicine* 10, 139–144.

Sandoval, M., Okuhama, N.N., Clark, M., Angeles, F.M., Lao, J., Bustamante, S., Miller, M.J.S. 2002. SANGRE DE GRADO *Croton palanostigma* INDUCES APOPTOSIS IN HUMAN GASTROINTESTINAL CANCER CELLS. *Journal of Ethnopharmacology* 80, 121-129.

Villegas, L.F., Fernfindez, I.D., Maldonado, H., Torres, R., Zavaleta, A., Vaisberg, A.J., Hammond G.B. 1997. EVALUATION OF THE WOUND-HEALING ACTIVITY OF SELECTED TRADITIONAL MEDICINAL PLANTS FROM PERU. *Journal of Ethnopharmacology* 55, 193-200.

Yasunakaa, K., Abeb, F., Nagayamaa, A., Okabeb, H., Lozada-Pérez, L., López-Villafranco, E., Estrada Muñiz, E. Aguilar, A., Reyes-Chilpa, R. 2005. ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF CRUDE EXTRACTS FROM MEXICAN MEDICINAL PLANTS AND PURIFIED COUMARINS AND XANTHONES. *Journal of Ethnopharmacology* 97, 293–299.