

Efecto cicatrizante de la pomada preparada con *Dorstenia drakena* L. (Moraceae) en heridas cutáneas

Cicatrizing effect of an ointment prepared of Dorstenia drakena L. (Moraceae) in skin hurts

Mónica Gabriela Méndez Martínez, Eduardo E. Montalvo-Javé, Enrique Wintergerst Toledo, Mario Téllez Sánchez, Andrés Castell Rodríguez, Armando Gómez Campos, Guillermo Laguna Hernández, Reyna Osuna Fernández, Alicia Enriqueta Brechú Franco

Resumen

Objetivo: Evaluar el efecto cicatrizante de la pomada, elaborada con el rizoma de *Dorstenia drakena* (Moraceae), conocida como “Gallito” en Xochipala, Gro. Méx., se utiliza en la medicina tradicional mexicana para el tratamiento de heridas superficiales.

Diseño: Estudio experimental, prospectivo, comparativo.

Sede: Departamento de Cirugía/ Facultad de Medicina, UNAM.

Material y métodos: Se realizó una incisión transversal de 2.5 cm de longitud, en la piel del dorso de ratas macho Wistar de 200 a 250 g de peso. La incisión no se suturó y se aplicó cada día 0.35 g de uno de los cuatro siguientes tratamientos: I. Vaselina como testigo, II. Pomada con 5 g de acexamato de sodio (Recoverón^{MR}, Armstrong Laboratorios de México, S.A de C.V.) como control positivo, III. Pomada elaborada sin rizoma de *D. drakena*, como control negativo, y IV. Pomada elaborada con 100 g de rizoma molido de *D. drakena*, como experimental. Se midió diariamente la apertura de la herida. Se analizaron bajo microscopio óptico cortes en parafina, teñidos con Masson, del tejido cicatrizal muestreado a los 15 y 30 días de tratamiento. No se presentó infección en ninguna de las heridas.

Abstract

Objective: To evaluate the cicatrizing effect of the ointment made of rhizomes of *Dorstenia drakena* (Moraceae), commonly known as “Gallito” in Xochipala, Guerrero State, Mexico, which is used in Mexican traditional medicine for the treatment of superficial hurts.

Design: This was an experimental, prospective, and comparative study.

Material and methods: It was practiced an incision of 2.5 cm long in the skin on Wistar male rat backs weighing from 200 to 250 g. The incision was not sutured and it was applied 0.35 g of each of the following four daily treatments: I. Vaseline as the control treatment; II. Ointment along with 5 g of Sodium Aceexamate (Recoverón^{MR}, Armstrong Laboratorios de México, S.A de C.V) as the positive control; III. Ointment elaborated without rhizomes of *D. drakena*, as the negative control; and IV. Ointment elaborated with 100 g of ground rhizomes of *D. drakena*, as the experimental treatment. With the purpose of evaluating the cicatrizing effect of the ointment prepared with rhizomes of *D. drakena*, the size of the hurt was measured daily. Samples of paraffin cuts of the cicatrizing tissue, stained by Masson, were taken at 15- and 30-treatment days and analyzed by means of an optical microscope. No infection was present in none of the hurts.

Departamento de Ecología y Recursos Naturales, Facultad de Ciencias. Departamento de Cirugía y Departamento de Biología Celular y Tisular, Facultad de Medicina, UNAM.

Recibido para publicación: 8 septiembre 2008

Aceptado para publicación: 20 noviembre 2008

Correspondencia: Dr. Eduardo E. Montalvo Javé. FACS.

E-mail: montalvoeduardo@hotmail.com

Teléfono: 5623 2161.

Círculo Universitario Núm. 3000. Delegación Coyoacán. México, D.F. México.

Dra. Alicia Enriqueta Brechú Franco.

Facultad de Ciencias. UNAM. E-mail: aebf@hp.fciencias.unam.mx

Teléfono: 56 22 54 31. Fax: 56 22 48 28

Conclusiones: La cicatriz de los animales del grupo IV, tratados con pomada de rizoma de gallito, fue menos visible respecto a los otros tratamientos. La citometría reveló mayor cantidad de fibroblastos y linfocitos con el tratamiento IV, sugiriendo mejor calidad de la herida.

Palabras clave: Heridas, piel, cicatrización, *Dorstenia drakena*, infección, cirugía.

Cir Gen 2008;30:204-210

Conclusions: The scars from the animals in the group IV (treated by the "Gallito" rhizome ointment) were less visible with regard to the other treatments. The cytometry revealed a higher amount of fibroblasts and lymphocytes with the treatment IV. This implies a better quality for the hurts.

Key words: Hurts, skin, cicatization, *Dorstenia drakena*, infection, surgery.

Cir Gen 2008;30:204-210

Introducción

Gran parte de la población rural mexicana utiliza vegetales como agente cicatrizante en las heridas. Estos productos de origen natural son de fácil acceso, aplicación y manejo, así como de bajo costo. Sin embargo, carecen de estudios científicos que permitan reconocer la eficacia de su acción cicatrizante.

El género *Dorstenia* (Moraceae) consta de 170 especies con distribución principalmente tropical.¹ Estudios fitoquímicos de varios representantes de este género vegetal² revelan la presencia de furanocumarinas lineales o psoralenos, bergapteno y β -sitosterol, sustancias con actividad biológica importante.³

Las furanocumarinas poseen actividad fotosensibilizante sobre las células y se han utilizado en el tratamiento de ciertos padecimientos de la piel, en combinación con la luz UV.^{3,4} Se ha sugerido que algunas cumarinas poseen actividades anticarcinogénicas, antitrombóticas y antioxidantes.¹⁴

D. drakena es una herbácea perenne de 30 cm de altura, con rizoma grueso de hasta 25 mm.^{5,6} Se le conoce como *gallito* o *barbudilla* en varias localidades de la República Mexicana. En Xochipala, Guerrero, México, se prepara una pomada con el rizoma molido que se usa para la cicatrización.

Al no existir un estudio previo realizado sobre el efecto cicatrizante de la pomada con rizoma de *D. drakena* surge el interés de realizar este trabajo científico para conocer su efectividad en el tratamiento de lesiones cutáneas.

Material y métodos

Se recolectó el rizoma de *D. drakena* en Xochipala, Guerrero (N 17° 48' 45.9" WO 99° 39' 0.3") durante la primera semana de agosto de 2004. El rizoma se expuso al secado a la sombra durante un mes, luego fue triturado y se preparó una pomada siguiendo la receta original empleada en Xochipala, la cual incluyó 100 g de rizoma molido de 100 g *D. drakena*, 90 g Vic Vapo-rub, 75 g pomada de La Campana, 100 g manteca de cerdo, 100 g vaselina, 8 pastillas de alcanfor, 8 cápsulas de ampicilina.

Se utilizaron 10 ratas Wistar macho por grupo de 200 a 250 g de peso corporal, procedentes del Bioterio Central de la Facultad de Medicina, UNAM, alojados en jaulas individuales durante un mes. Los animales se mantuvieron con libre acceso al agua y al alimento.

Los grupos de estudio fueron:

- I. Vaselina como testigo, tratado con petróleo puro (Uniliver),
- II. Pomada con 5 g de aceitamato de sodio (Recovérón; Armstrong Laboratorios de México, S.A. de C.V.), como control positivo,
- III. Pomada elaborada con todos los ingredientes de la mezcla excepto el rizoma de *D. drakena*, como control negativo,
- IV. Pomada elaborada con todos los ingredientes de la mezcla y 100 g de rizoma molido de *D. drakena*, como experimental.

Las ratas se anestesiaron vía intramuscular con ketamina 100 mg/kg (Inoketam 1000, Laboratorios Virbac S.A.) y xilazina 13 mg/kg (Procin, Laboratorios Virbac, S.A.). Se realizó una tricotomía y antisepsia del área dorsal de la rata, en la que se realizó un corte transversal de 2.5 cm de longitud, que involucró epidermis y dermis.

Los tratamientos se aplicaron por 15 y 30 días consecutivos, de acuerdo al diseño experimental, colocando 0.35 g de cada tratamiento sobre la herida transversal. Se evaluó el tiempo de cierre de la herida y la evolución de la cicatrización, midiendo diariamente la abertura de la herida durante 15 días.

A los 15 días de tratamiento se anestesiaron con xilazina 13 mg/kg y ketamina 100 mg/kg, a 5 ratas de cada grupo elegidas al azar. Se tomó la muestra de piel cicatrizada y se fijó en solución de Zamboni por más de 24 horas. Este mismo método se repitió a los 30 días de tratamiento en las ratas restantes.

Todos los procedimientos anestésicos y de manejo aplicados en estos animales estuvieron sujetos a la Norma Oficial Mexicana 062, referente al uso y cuidado en los animales de laboratorio utilizados en la investigación científica: NOM-062-ZOO-1999.⁷

El tejido se incluyó en parafina y se realizaron cortes transversales de 6 μ m de grosor en el microscopio rotatorio (American Optical). Los cortes histológicos se tiñeron con el método Tricrómico de Masson, el cual tiñe las fibras de colágeno en color azul y las células inflamatorias de color rojo.⁸ Por cada lámina se eligieron al azar cinco campos, con el objetivo de 40X de un microscopio Zeiss acoplado a un tubo de dibujo, y en cada uno se contó la cantidad de células inflamato-

rias presentes: fibroblastos, macrófagos, neutrófilos y linfocitos.

Se aplicó ANOVA para analizar el tiempo de cicatrización y cantidad de células inflamatorias y fibroblastos. Para distinguir los tratamientos que promovieron respuestas diferentes, se aplicó el análisis de Tukey HSD a través del programa Statistica, versión 6.0.

Medición del grosor de la cicatriz: Se calculó el grosor de la cicatriz con base en tres mediciones en diferentes niveles: superior, medio e inferior, paralelos a la epidermis en 5 repeticiones de cada tratamiento, en cada tiempo. De estas medidas se obtuvo el promedio para cada corte histológico y el promedio final por tratamiento a los dos diferentes tiempos.

Resultados

Se formó costra entre los 5 y 8 días postquirúrgicos, en tres de los grupos de estudio: I (placebo), III (control negativo) y IV (experimental); no se observó costra en el grupo II (control positivo).

Quince días de evolución: En ninguno de los grupos hubo proceso inflamatorio crónico o infeccioso. En todos los grupos creció pelo, aunque fue más abundante y grueso en los grupos III (control negativo) y IV (experimental). La cicatriz se encontró más estética en el grupo IV (experimental), mientras que en los grupos control, tanto II (control positivo) como III (control negativo), se observó la línea evidente de la lesión. (**Figura 1**).

Se encontraron diferencias significativas en la abertura de la herida (cm) a lo largo de los 15 días ($F = 1.4472$ y $N.S. = 0.037350$), siendo mayor la abertura en el grupo II (control positivo) y menor tanto en el grupo IV (experimental) como en el III (control negativo).

Treinta días de evolución: No hubo proceso inflamatorio crónico o infeccioso. Sólo en el grupo III (control negativo) se observó la línea de la lesión. Los grupos con la cicatriz más estética fueron el grupo IV (experimental) y el II (control positivo). Se extirpó el área de la cicatriz para poder realizar la observación y análisis morfológico.

Descripciones histológicas

Cortes histológicos de 15 días de evolución. En el tejido cicatrizal de los cuatro grupos (**Figura 2**) se observó el estrato córneo normal, epidermis engrosada, presencia de vasos sanguíneos y de fibras de colágena, tejido conjuntivo laxo y ausencia o poca cantidad de folículos pilosos y glándulas sebáceas.

Se distinguen en el grupo I (placebo) fibras de colágena estrechamente unidas con orientación paralela a la superficie y mayor cantidad de células inflamatorias en la dermis papilar. En el grupo IV (experimental), las fibras de colágena delgadas y estrechamente unidas hacia la epidermis, gran cantidad de infiltrado celular en dermis papilar y la cicatriz más estrecha que en los otros tratamientos. En el grupo II (control positivo), las fibras de colágena dispuestas en diferentes direcciones. En el grupo III (control negativo), las fibras de colágena fueron delgadas y había gran cantidad de células inflamatorias en dermis papilar.

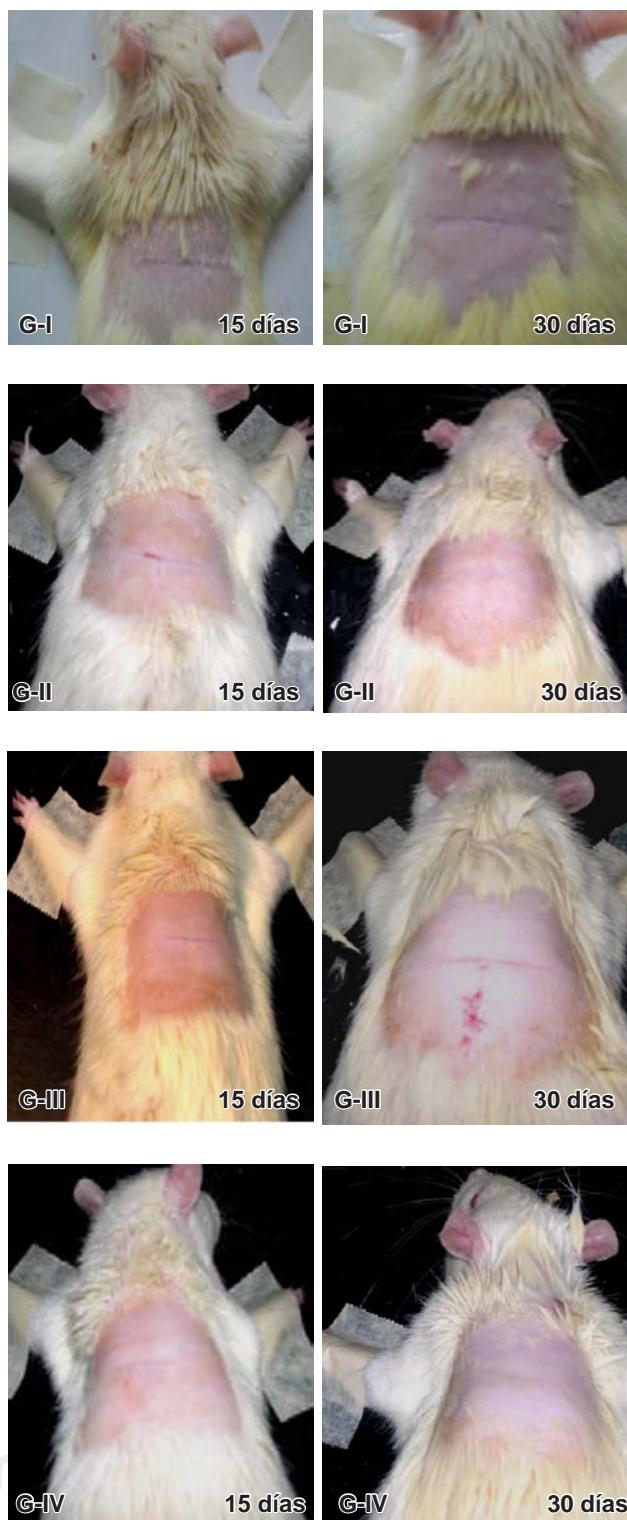


Fig. 1. Cicatriz a los 15 y 30 días de tratamiento en los grupos I placebo, II control positivo, III control negativo y IV Experimental. A los 15 días, los animales de los grupos II y III mostraron la línea evidente de la lesión, en tanto que en el grupo IV es menos visible. A los 30 días, los grupos I y III mostraron la línea evidente de la lesión, en tanto que en los grupos IV y II no es evidente la cicatriz.

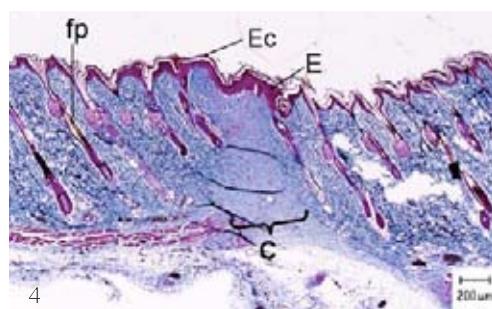
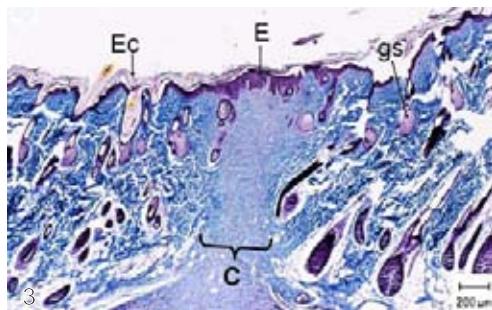
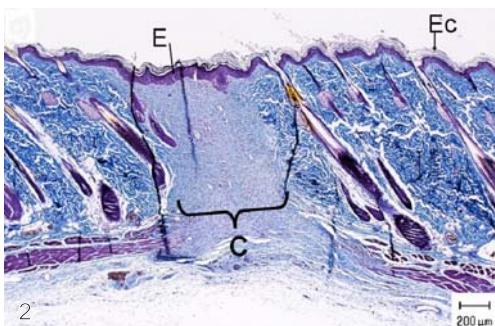
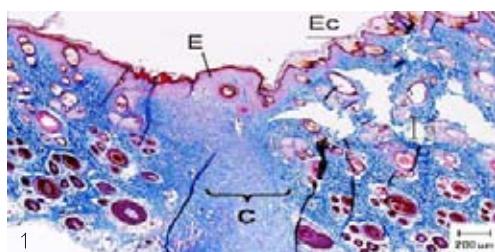


Fig. 2. Tejido cicatrizable con 15 días de evolución de los cuatro grupos. (Ec) estrato córneo, (E) epidermis, (C) cicatriz, (fp) folículo piloso y (gs) glándula sebácea. I placebo, II control positivo, III control negativo y IV experimental. Todos los tratamientos presentaron la epidermis engrosada. El tejido cicatrizable en el grupo IV experimental es menor en promedio a los otros tratamientos. Corte transversal. Tricrómico de Masson. Campo claro. 10X.

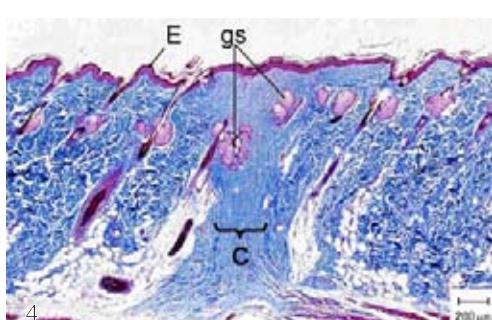
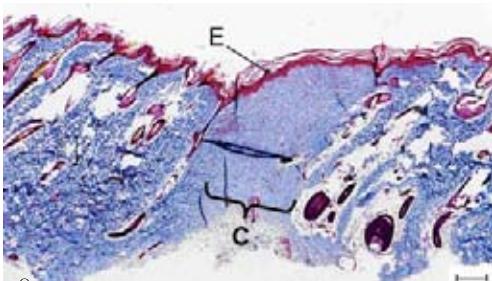
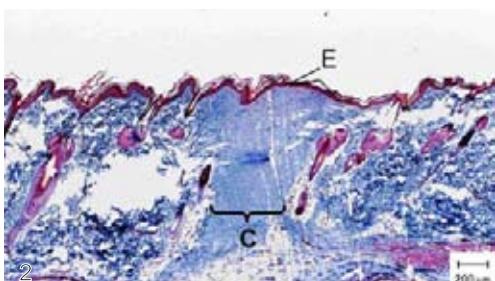
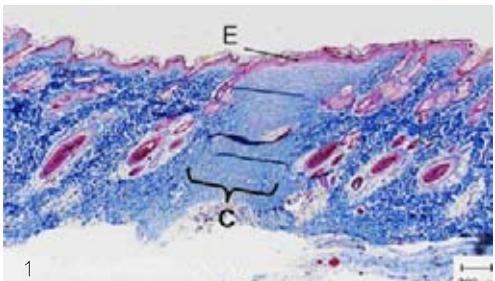


Fig. 3. Tejido cicatrizable con 30 días de evolución de los cuatro grupos. (E) epidermis, (C) cicatriz (s) glándula sebácea. I placebo, II control positivo, III control negativo y IV experimental. Todos los tratamientos presentaron la epidermis normal. En el tejido cicatrizable del grupo IV experimental se observaron glándulas sebáceas y la cicatriz fue menor en comparación a los demás tratamientos. Corte transversal. Tricrómico de Masson. Campo claro. 10X.

Cortes histológicos de 30 días de evolución: En los cuatro tratamientos se observaron el estrato córneo y la epidermis normal, tejido conjuntivo laxo y presencia de vasos sanguíneos en el tejido cicatrizable (Figura 3).

Se distingue la presencia de folículos pilosos y glándulas sebáceas sólo en el grupo IV (experimental), donde también la cicatriz fue menor en comparación con los demás tratamientos.

Poblaciones celulares

Se encontró mayor número de fibroblastos en el grupo IV (experimental) y menor en el grupo I (placebo), a los 15 ($F = 284.6608$, N.S. = 0.00001) y 30 días ($F = 27.8282$, N.S. = 0.00001) de tratamiento (Figura 4).

El grupo IV (experimental) presentó un número mayor de linfocitos por campo, respecto al resto de los tratamientos, tanto a 15 ($F = 8.5841$, N.S. = 0.00004) como a 30 días ($F = 11.1641$, N.S. =

0.00002). La cantidad de linfocitos no disminuyó a lo largo del tratamiento.

A su vez, hubo mayor cantidad de macrófagos y linfocitos en el grupo IV (experimental) a los 15 días ($F = 2.3133$, N.S. = 0.00001), respecto a los demás. A los 30 días, la cantidad de macrófagos y linfocitos en el grupo IV (experimental) fue mayor y diferente a la de los grupos II (control positivo) y III (control negativo) ($F = 2.0316$, N.S. = 0.00003).

Aunque el número de neutrófilos fue bajo en todos los grupos, en el grupo IV (experimental) fue significativamente mayor para la presencia de neutrófilos al grupo III (control negativo) a los 15 días de tratamiento ($F = 3.4690$, N.S. = 0.019157) y significativamente mayor tanto al grupo II (control positivo) como al grupo III (control negativo) a los 30 días ($F = 4.6787$, N.S. = 0.00428).

Medición del grosor de la cicatriz

No existieron diferencias significativas entre tratamientos a los 15 días ($F = 0.5354$; N.S. = 0.6646), pero a los 30 días sí ($F = 5.2905$; N.S. = 0.0100). La prueba de Tukey HDS a los 30 días mostró que el grosor de la cicatriz en el grupo IV (experimental) fue distinto y de menores dimensiones sólo al grupo I (placebo) y similar a los demás grupos (Figura 5).

Discusión

Se evaluó el efecto cicatrizante de la pomada con rizoma de *D. drakena* a partir de la receta original que se basa en el patrón cultural local que proporcionaron los informantes. Todos los tratamientos usados fueron de consistencia grasa y cumplieron una función de apósitos que evitaban la exposición de la herida al ambiente y mantenían cierto grado de humedad.

A los 15 días, los animales de los cuatro grupos presentaron la herida cerrada, excepto dos animales del grupo II (control positivo), por lo que la pomada elaborada con rizoma de *D. drakena* (grupo IV) no obstaculizó la cicatrización de la herida.

Ninguno de los tratamientos presentó infección durante el tiempo de observación. En los grupos III (control negativo) y IV (experimental), el efecto antibiótico se relaciona con la presencia de ampicilina en la pomada; sin embargo, en el grupo IV esta respuesta también se puede explicar por la actividad antimicrobiana y antifúngica que posee *D. drakena*.^{2,9} Con las características asépticas y la actividad terapéutica del rizoma de *D. drakena*, se favoreció la recuperación de las heridas del grupo experimental.

Tanto en el grupo II (control positivo), cicatrizante comercial, como el grupo IV (experimental) se espera-

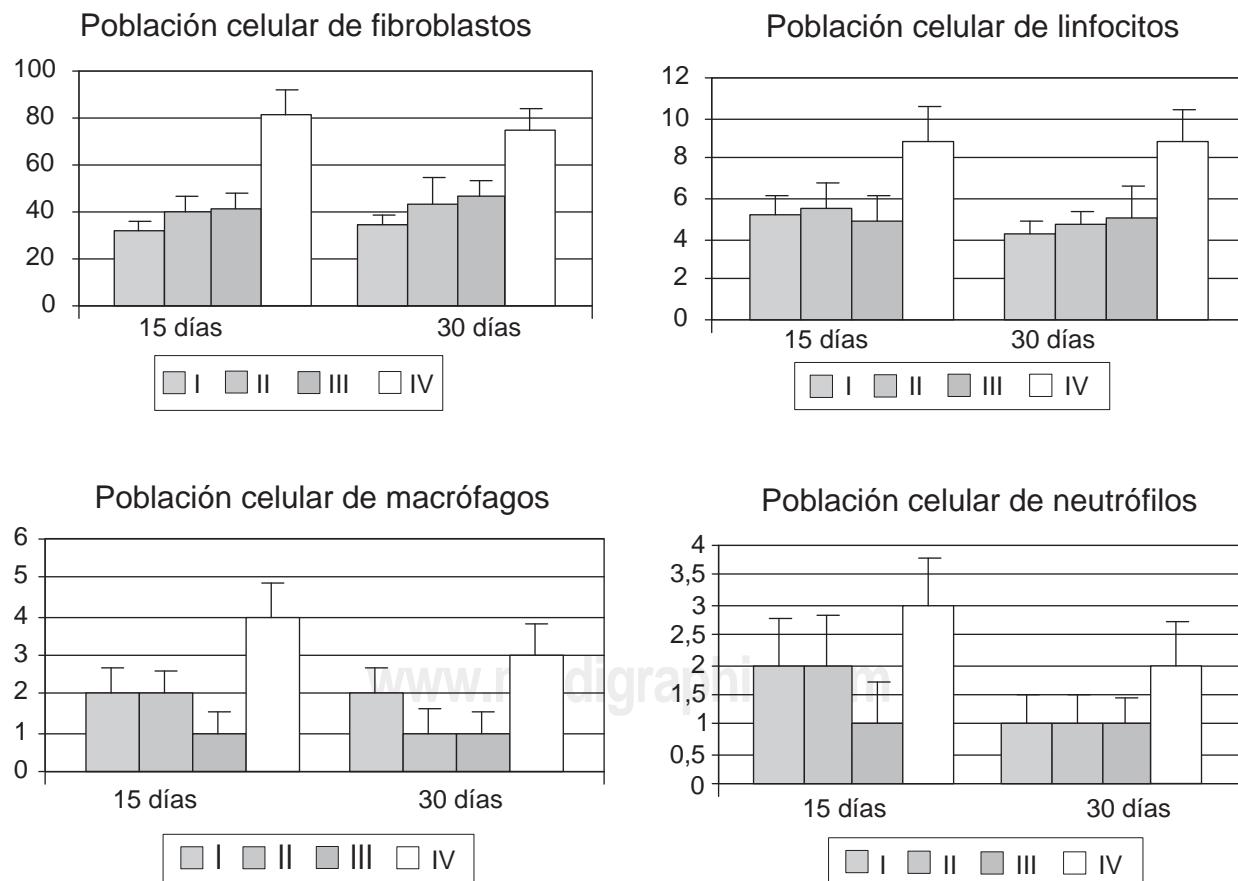


Fig. 4. Cantidad de fibroblastos, linfocitos, macrófagos y neutrófilos.

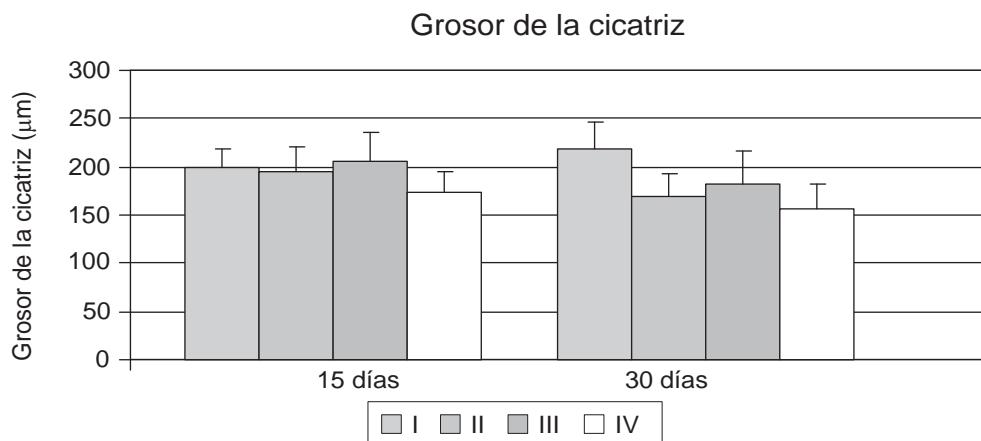


Fig. 5. Tamaño de la cicatriz (mm) de todos los grupos a los 15 y 30 días de cicatrización, $n = 5$. Se realizó el ajuste convirtiendo los cm en mm, cuando se realizó por histológica.

ba que estimularan el proceso de cicatrización, pero destacó el grupo IV, ya que en los cortes histológicos se encontró una tendencia a formar una cicatriz más estrecha y de menor grosor desde los 15 días, respecto a los demás tratamientos, lo cual favoreció un cierre más uniforme, sin presentar línea de lesión a nivel macroscópico. Así mismo, a los 30 días fue el único grupo con presencia de glándulas sebáceas y folículos pilosos, indicando que los tejidos de la piel se habían recuperado y procedían a cubrir con grasa y pelo la zona restablecida.

La mayor cantidad de fibroblastos y linfocitos del grupo IV (experimental), respecto a los demás grupos, y la mayor cantidad de neutrófilos y macrófagos respecto a los grupos II (control positivo) y III (control negativo) es evidencia de una mejor infiltración celular después de la lesión del tejido, con la aplicación de la pomada preparada con rizoma de *D. drakena*.

La presencia de un mayor número de fibroblastos pudo favorecer una mayor síntesis y mejor remodelación de la matriz extracelular, reflejando externamente una cicatriz donde no es evidente la línea de lesión.

La mayor cantidad de células inflamatorias, por campo del grupo IV, no representa un obstáculo para el proceso de reparación de la herida ya que se trata de un número pequeño de células (ocho linfocitos por campo y de tres a cuatro neutrófilos y macrófagos por campo), lo que indica que el proceso inflamatorio no se prolongó por el uso de la pomada con rizoma de *D. drakena*.

La población de neutrófilos y macrófagos dentro del área de la cicatriz con actividad principalmente fagocítica¹⁰ evita infecciones dentro de la herida. Además, los macrófagos activan e incorporan otras células como fibroblastos por la vía de los mediadores, como citocinas y factores de crecimiento, por lo que regulan la proliferación celular y la síntesis de la matriz.¹¹

Los animales tratados con *D. drakena* presentaron un mayor número de linfocitos T, cuya función en la cicatrización de una herida se desconoce, pero se sabe que son esenciales para la misma.^{12,13} Su mayor presencia puede tener influencia positiva para la cicatrización de heridas incisas.

En la cicatrización se combina la regeneración de las células parenquimatosas nativas del tejido afectado y la cicatrización o proliferación de tejido fibroblástico.¹⁴ En este estudio se encontró que fue menor el tamaño global de la cicatriz en el grupo IV (experimental), por lo que pudo haberse estimulado la combinación de ambos procesos, al utilizar la pomada con rizoma molido de *D. drakena*, sugiriendo que la remodelación fue mayor con este tratamiento con respecto a los demás.

En la cicatrización, los neutrófilos y macrófagos son células fagocíticas que liberan radicales libres como parte de su proceso de destrucción de materiales extraños. Si se incrementa el nivel de radicales libres, se provoca un estrés oxidativo que es causa de un estado de patogénesis. Es posible que las furanocumarinas de *D. drakena*² estén contribuyendo, con su actividad antioxidante, a regular el proceso de cicatrización.

Considerando el reporte de la presencia de cumarinas en *D. drakena*, sustancias que poseen actividad anticarcinogénica, antitrombótica y antioxidante;^{2,3,15} se puede deducir que la planta, mezclada en la pomada de uso tradicional, también posee actividad antioxidante.

La actividad cicatrizante puede ser resultado de los diferentes efectos de las furanocumarinas presentes en *D. drakena*, como antioxidantes, antibacterianos, antifúngicos y el efecto antiinflamatorio por el sitosterolet, también reportado en la especie.

En este trabajo se iniciaron los ensayos de validación del conocimiento etnobotánico sobre el efecto cicatrizante de *D. drakena*, logrando establecer que la pomada elaborada con rizoma de *D. drakena* no causó toxicidad, intolerancia, infección, inflamación o algún otro tipo de daño en los animales.

La citometría (o el estudio histopatológico) reveló una mayor cantidad de fibroblastos, linfocitos, neutrófilos y macrófagos en el grupo IV (experimental) con la pomada con rizoma de *D. drakena*, en comparación con el grupo III (control negativo), compuesto por pomada sin rizoma *D. drakena*, y con los otros tratamientos.

Los resultados de una mejor cicatrización se deben al rizoma de esta especie y no a algún otro componente de la pomada.

Por tanto podemos concluir que la pomada elaborada con rizoma molido de *D. drakena* mejoró la cicatrización de la piel en un modelo experimental en ratas Wistar, al favorecer en los animales tratados que la cicatriz fuese menos visible en comparación con los otros tratamientos utilizados.

Agradecimientos

Los autores desean expresar su agradecimiento al Sr. Gabriel Heredia Cortés y a la Sra. Juanita Bello Flores, vecinos de Xochipala, Gro, por proporcionarnos el procedimiento de preparación de la pomada con rizoma de *D. drakena*. Se agradece al M.V.Z. Benjamín León Mancilla y la Enfermera Carolina O. Baños Galeana, del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina, UNAM, el apoyo técnico durante las cirugías. A Andrés Montiel R, Daniel Martínez A, David Flores M, Benjamín Garduño M y Salomón Mora C, por su apoyo en el cuidado de los animales.

Nota: Este trabajo forma parte de la Tesis de Licenciatura de Mónica Gabriela Méndez Martínez, realizada en la Facultad de Ciencias, UNAM.

Referencias

1. Abegaz BM, Ngadjui BT, Dongo E, Bezabih MT. Chemistry of the genus *Dorstenia*. *Current Organic Chemistry* 2000; 4: 1079-90.
2. Balestrin L. 2008. Contribuição ao estudo fitoquímico de *Dorstenia multiformis*, Miquel (Moraceae) com abordagem em atividade antioxidante. *Brazilian Journal of Pharmacognosy* 2008; 18: 230-5.
3. Rojas-Lima S, Santillán RL, Domínguez MA, Gutiérrez A. Furocoumarins of three species of the genus *Dorstenia*. *Phytochemistry* 1999; 50: 863-8.
4. Estévez-Braun A, González AG. Coumarins. *Nat Prod Rep* 1997; 14: 465-75.
5. Standley P, Steyermark J. *Dorstenia*. *Fieldiana: Botany* 1946; 24: 27-30.
6. Martínez M. *Catálogo de nombres vulgares y científicos de plantas mexicanas*. Fondo de Cultura Económica, México. 1987, pp. 1106.
7. NOM-062-ZOO-1999. *Norma Oficial Mexicana. Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio*. México D.F.
8. Aguilar MM, Coutiño BB, Salinas RP. *Manual General de Técnicas Histológicas y Citoquímicas*. UNAM, México. 1996, pp. 81-2.
9. Lentz D, Clark AM, Hufford CD, Meurer-Grimes B, Passreiter CM. Antimicrobial properties of Honduran medicinal plants. *J Ethnopharmacol* 1998; 63: 253-63.
10. Broche VF, Céspedes MEM, Saldaña BA, Cruz PAL. La enfermedad por quemaduras como modelo de respuesta inflamatoria sistémica. *Rev Cubana Invest Bioméd* 1999; 18: 77-85.
11. Martínez- González J, Llorente-Cortés V, Badimon L. Biología celular y molecular de las lesiones ateroscleróticas. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 218-31.
12. Reish RG, Eriksson S. A review of emerging and currently available therapies. *Plast Reconstr Surg* 2008; 122: 1068-78.
13. Bracho F. La respuesta inmunológica a las quemaduras. *MEDICRIT* 2005; 2: 17-20.
14. Felzani R. Cicatrización de los tejidos con interés en cirugía bucal: revisión de la literatura. *Acta Odontol Venez* 2005; 43: 310-8.
15. Yu J, Wang L, Walzem RL, Miller EG, Pike LM, Patil BS. Antioxidant activity of citrus limonoids, flavonoids, and coumarins. *J Agric Food Chem* 2005; 53: 2009-14.
16. Frei B, Baltisberger M, Sticher O, Heinrich M. Medical ethnobotany of the Zapotecs of the Isthmus-Sierra (Oaxaca, Mexico). *J Ethnopharmacol* 1998; 62: 149-65.