

EFFECTOS BENÉFICOS DEL *Aloe* EN LA SALUD

Mariel Calderón-Oliver
María Alejandra Quiñones Peña
José Pedraza-Chaverri

RESUMEN

El *Aloe* es una planta originaria de regiones áridas que se ha empleado como remedio medicinal desde la antigüedad. Su uso en diferentes patologías depende de cuestiones biológicas, de la variedad de la planta e incluso de cuestiones culturales. Se conocen más de 360 especies de *Aloe* y se conocen estudios científicos sólo de algunas de las especies con propiedades medicinales, siendo el *Aloe vera* la especie más estudiada y comercializada en la actualidad. Ciertos compuestos del *Aloe* presentan propiedades benéficas en la salud, tal es el caso de algunos polifenoles y antracenos como el aloe-emodina, los acemananos, etc. Muchos de sus efectos benéficos en condiciones como diabetes, cáncer, problemas gástricos, obesidad, y lesiones en piel están asociados a sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y regulatorias de la respuesta inmunológica. Estos efectos benéficos se han observado en diversos estudios tanto *in vivo* como *in vitro*. Aunque existe mucho sustento científico para varios de los efectos benéficos descritos para el *Aloe*, se debe reconocer que aún faltan muchos aspectos por estudiar para comprender completamente los mecanismos de acción benéfica del *Aloe*. Se puede concluir que el *Aloe* es un buen candidato para disminuir o prevenir enfermedades.

Palabras Claves: *Aloe*, *Aloe vera*, antioxidante, antiinflamatorio, enfermedades.

Beneficial effects of *Aloe* in health

ABSTRACT

Aloe is a native plant from arid regions that has been used as a medicinal plant since ancient times. Its uses on different pathologies depend on biological issues like the variety species of the plant, and even of cultural issues (traditions and empirical knowledge). There are more than 360 species of *Aloe* and there is scientific support for the medicinal properties of only some of them being the *Aloe vera* the most studied and currently marketed. Certain compounds of *Aloe*, like polyphenols and antracenes have beneficial health properties. Many of its beneficial effects on different diseases are associated with their antioxidant and anti-inflammatory response. These beneficial effects have been observed in several studies both *in vivo* and *in vitro*. Although there is much scientific support for several of the beneficial effects for *Aloe*, there are still many aspects to be studied to fully understand the mechanisms of the beneficial action of *Aloe*.

Key Words: *Aloe*, *Aloe vera*, antioxidant properties, anti-inflammatory properties, diseases.

ARTÍCULO RECIBIDO EL 19 DE OCTUBRE DEL 2011 Y ACEPTADO EL 30 DE NOVIEMBRE DEL 2011.

1.0 INTRODUCCIÓN

El *Aloe*, también llamado áloe o sábila, es una planta originaria de regiones áridas de África, Asia y del Mediterráneo^{1,2} y su cultivo se ha implementado en otras regiones como España, México, China y Estados Unidos, entre otros países¹.

Desde hace mucho tiempo el *Aloe* se ha utilizado de manera empírica como remedio medicinal en diversas enfermedades, lesiones y trastornos. En los últimos años se han realizado

avances que han permitido conocer parte del mecanismo de acción del *Aloe* en la prevención y/o alivio de enfermedades e identificar algunos de los compuestos que muestran efectos sobre la salud. Se ha determinado que algunos de sus efectos benéficos se relacionan con sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antibacterianas^{3,4}.

Se ha descrito que sólo algunas de las más de 360 especies de *Aloe* conocidas poseen efectos medicinales. Entre éstas se encuentran *Aloe arborescens* Miller, *Aloe perryi* Baker, *Aloe ferox* Miller o *Aloe capensis* y *Aloe barbadensis* Miller, también conocida como *Aloe vera* Linné o *Aloe vulgaris* Lamark¹. El *Aloe*

Departamento de Biología, Facultad de Química, UNAM
E-mail: pedraza@unam.mx, pedrazachaverri@gmail.com,
mco_rts@yahoo.com.mx, aleqp@yahoo.com

VERTIENTES

vera es la especie más estudiada y más usada en medicamentos, preparaciones farmacéuticas y suplementos alimenticios.

La composición y las estructuras químicas de los diversos compuestos presentes en el *Aloe* se han descrito en otras revisiones^{1,2}, así como la composición nutritiva y no nutritiva del *Aloe*. Sin embargo es de destacar que en la mayoría de estudios científicos se utiliza el gel de *Aloe*, un extracto obtenido de las hojas del *Aloe* que contiene de un 98.5 a un 99.5% de agua con un pH entre 4.4 a 4.7 y el resto de sus componentes son antracenos, cromonas (aloesona, aloesol, aloesina), antraquinonas (aloe-emodina), glucomanos, acemananos, monosacáridos libres, ácido salicílico, minerales y flavonoides (aloenina, naringenina, apigenina)^{1,5} (Cuadro I y Figura 1).

El propósito de esta revisión es dar a conocer las investigaciones recientes y los avances en los efectos terapéuticos y beneficios que el *Aloe* presenta en diversas enfermedades, lesiones y trastornos.

2.0 EL *Aloe* COMO ANTIOXIDANTE (CUADRO II)

El estrés oxidante es una alteración en el equilibrio entre las moléculas oxidantes, como las especies reactivas de oxígeno (ERO), y las moléculas antioxidantes, a favor de las primeras. Dicho estrés puede inducir daño celular causado por la interacción de las moléculas oxidantes con los constituyentes de los organismos como las proteínas, los lípidos y los ácidos nucleicos⁶.

Las ERO son moléculas más reactivas que el oxígeno molecular e incluyen radicales libres (como al anión superóxido) y no radicales libres (como el peróxido de hidrógeno). La mayor reactividad de las ERO se debe a que son moléculas incompletamente reducidas o a que tienen una distribución electrónica diferente a la del oxígeno en su estado basal. Un

radical libre puede definirse como cualquier especie química que posea uno o más electrones desapareados. La adición secuencial de electrones al oxígeno molecular (dioxígeno) origina las ERO⁷. La adición de un electrón al dioxígeno produce el anión superóxido el cual se convierte en peróxido de hidrógeno por la adición de un segundo electrón y de dos protones (Figura 2). La adición de un tercer electrón genera, a partir del peróxido de hidrógeno, anión hidroxilo y radical hidroxilo y, finalmente la adición de un cuarto electrón y de dos protones más genera dos moléculas de agua (Figura 2). La adición de cuatro electrones reduce completamente el dioxígeno en agua.

La formación de las ERO se presenta de manera natural como producto del metabolismo celular y para contrarrestar sus efectos las células poseen mecanismos de defensa como la síntesis de moléculas antioxidantes como bilirrubina⁷ y glutatión (GSH) o de enzimas específicas como glutatión peroxidasa (GPx), catalasa (CAT), superóxido dismutasa (SOD), glutatión-S-transferasa (GST), glutatión reductasa (GR) y hemo oxigenasa (HO) que inactivan o transforman a las ERO en productos menos tóxicos que luego son degradados, regeneran antioxidantes o promueven compuestos prooxidantes⁷.

La actividad de estas enzimas modulan la concentración de ERO y por lo tanto el estrés y el daño oxidante. En la Figura 3, se esquematiza la acción de algunas enzimas antioxidantes y su interacción. La SOD metaboliza el anión superóxido a peróxido de hidrógeno y este último es convertido a agua por medio de las enzimas catalasa y glutatión peroxidasa. La glutatión reductasa regenera la forma reducida del glutatión (GSH) a partir de su forma oxidada (GSSG) usando nicotinamida adenín dinucleótido fosfato reducido (NADPH) como poder reductor. Los radicales hidroxilo (OH^{*}) se puede formar a partir del peróxido de hidrógeno en una reacción catalizada por metales como el Fe²⁺ o el Cu¹⁺ (Figura 3).

Componente	Porcentaje y características
Agua/humedad.	98.5-99.5%, pH 4-5.
Carbohidratos.	0.25% (25-50% en peso seco).
Polisacáridos solubles.	Glucomanos y acemananos
Monosacáridos libres.	Manosa, glucosa, galactosa
Contenido de nitrógeno.	0.013%
Aminoácidos.	18 (7 de los 8 esenciales; 20% Arg).
Glicoproteínas.	Lectinas.
Enzimas.	Aloctina A, aloctina B, bradicinasa, carboxipeptidasa, CAT, SOD, GPx, peroxidasa.
Vitaminas.	Ácido ascórbico, complejo B, carotenoides, tocoferoles.
Minerales y elementos traza.	24-25% en peso seco. K, Cl, Ca, Mg, P, Fe, Cu, Zn, Mn, Al, Se, Cr.
Ácidos orgánicos.	Ácido salicílico, málico, láctico, acético y succínico.
Compuestos fenólicos.	Antraquinonas, aloína A y B, aloe-emodina, aloenina, aloesina, aloeresina, entre otras.
Fitoesteroles.	β-sitosterol, campesterol.
Otros compuestos.	Hidrocarburos alifáticos, ésteres de cadena larga, compuestos volátiles como cetonas y aldehídos.

Arg=arginina, CAT=catalasa, SOD=superóxido dismutasa; GPx=glutatión peroxidasa.

Cuadro I. Componentes del gel de *Aloe Vera*¹.

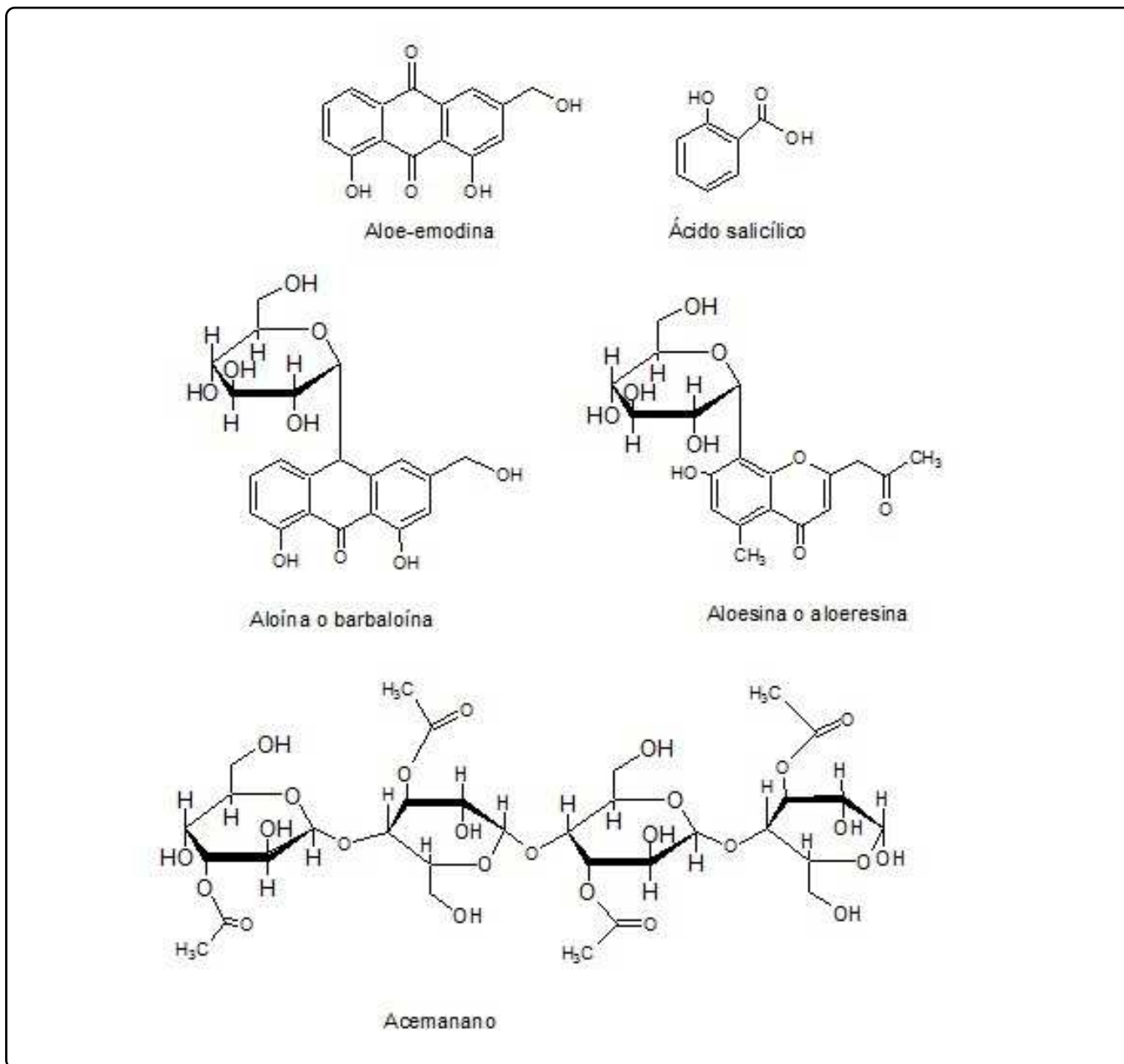


Figura 1. Estructuras químicas del aloe-emodina, ácido salicílico, barbaloina, aloesina y acemanano presentes en el gel de *Aloe vera*.

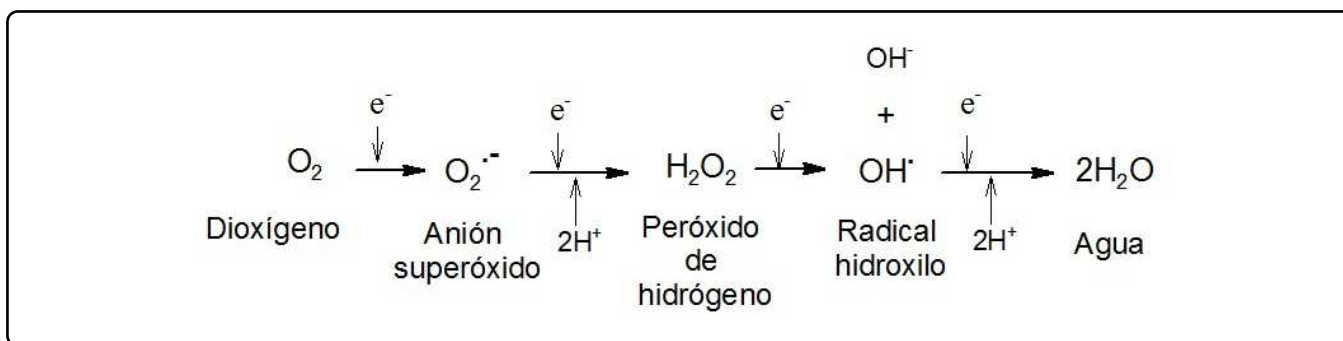


Figura 2. Producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) a partir de la molécula de dióxígeno.

VERTIENTES

Efecto del extracto de <i>Aloe</i> o compuesto del <i>Aloe</i>	Dosis y/o concentración	Referencia
Estudios en animales		
El gel de <i>Aloe vera</i> disminuye la lipoperoxidación y previene la disminución de SOD, CAT y GSH inducidos por doxorubicina en sangre y en tejido cardiaco de ratones.	100 y 200 mg/kg/día/10 días. Vía oral.	9
El extracto de gel de <i>Aloe vera</i> disminuye la lipoperoxidación y los dienos conjugados, y previene la disminución de CAT, SOD y glucosa 6 fosfato deshidrogenasa inducidos por azoximetano en hígado de ratas.	Dieta con 2% de extracto de <i>Aloe vera</i> / día/30 días.	5
El gel de <i>Aloe vera</i> al 30% disminuye TBARS, previene la disminución de CAT y SOD inducidos por estreptozotocina en sangre y en tejido cardiaco. Aumenta el contenido de GSH en tejido cardiaco de ratas albinas.	200 mg/kg/día/20 días. Vía oral.	18
El extracto de la hoja del <i>Aloe vera</i> previene el incremento de lipoperoxidación en hígado y en sangre y la disminución en la actividad de CAT y SOD y en los niveles de GSH inducidos por radiación en hígado y en sangre de ratones albinos.	1 g/kg/día /15 días. Vía oral.	19
El extracto etanólico del gel de la hoja de <i>Aloe vera</i> disminuye TBARS, hidroperóxidos e incremento de GSH en plasma e hígado de ratas tratadas con estreptozotocina.	300 mg/kg/día/21 días. Vía intragástrica.	20
El extracto de <i>Aloe vera</i> de la pulpa de la hoja, y el extracto del gel de la hoja <i>Aloe vera</i> disminuyen la lipoperoxidación, la glicosilación no enzimática, y previenen la disminución en los niveles de GSH en hígado de ratas tratadas con estreptozotocina.	Extracto de <i>Aloe vera</i> de la pulpa de la hoja: 500 mg/kg/día/15 días. Vía oral Extracto de la hoja <i>Aloe vera</i> gel: 63 mg/kg/día/15 días. Vía oral.	21
El extracto fresco de la pulpa de la hoja del <i>Aloe vera</i> induce la actividad de enzimas de fase II (GST, NQO1, SOD, CAT, GPx y GR) en hígado, pulmón, riñón y estómago de ratones.	30 y 60 µL/día/14 días.	8
Estudios in vitro		
Los compuestos aloina y el metilaloeresina del látex del <i>Aloe harlana</i> Reynols reducen el radical DPPH.	IC ₅₀ =26 µM.	14
Los diferentes extractos de la piel de la hoja del <i>Aloe vera</i> reducen el radical DPPH.	IC ₅₀ (mg/mL): Hexano: 0.366. Acetato de etilo: 0.326. Cloroformo-etanol: 0.274. Butanol: 0.635. Agua: >1.	13
El extracto acuoso de la hoja del <i>Aloe vera</i> reduce el radical DPPH, atrapa el anión superóxido y el ABTS y disminuye la oxidación de liposomas de fosfatidilcolina.	IC ₅₀ para ABTS: 34.77±0.41 mg/mL. IC ₅₀ para DPPH: 41.81±0.55 mg/mL. IC ₅₀ para anión superóxido: 5.76±0.19 mg/mL.	22
El extracto etanólico de <i>Aloe saponaria</i> reduce el radical DPPH y atrapa el anión superóxido.	IC ₅₀ para anión superóxido: 85 µg/mL. IC ₅₀ para DPPH: 73 µg/mL.	23
CAT=catalasa, SOD=superóxido dismutasa, GSH=glutación reducido; GST=glutación S-transferasa, NQO1=NADPH quinona oxidoreductasa 1, GPx=glutación peroxidasa, GR=glutación reductasa, DPPH=2,2-difenil-1-picirilhidrazil, ORAC=capacidad de absorción de radicales de oxígeno, TBARS=sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico, ABTS= 2,2' azinobis-(3-etilbenzotiazolin 6-ácido sulfónico).		

Cuadro II. Propiedades antioxidantes del *Aloe*.

Efecto del extracto de <i>Aloe</i> o compuesto del <i>Aloe</i>	Dosis y/o concentración	Referencia
Estudios <i>in vitro</i>		
El extracto etanólico del gel de la hoja de <i>Aloe ferox</i> y el gel liofilizado de la hoja de <i>Aloe ferox</i> presentan capacidad antioxidante mediante el método ORAC y FRAP.	ORAC (μmol de equivalentes de trolox/g). Gel liofilizado: 1.83±0.04. Extracto etanólico: 0.31±0.006. FRAP (μmol/g): Gel liofilizado: 0.17±0.08. Extracto etanólico: 0.05±0.001.	24
El extracto de <i>Aloe vera</i> reduce el radical DPPH y su efecto se comparó con otros antioxidantes como alfa tocoferol y butilhidroxitolueno.	Porcentaje de atrapamiento <i>Aloe</i> : 72.19±0.98. Butilhidroxitolueno: 70.52±0.89. Alfa tocoferol: 65.20±1.32.	10
Los extractos de la piel de la hoja hervida y no hervida de <i>Aloe arborescens</i> , presentan reducción del DPPH, y atrapamiento de anión superóxido y radical hidroxilo en cultivos primarios de islotes pancreáticos.	DPPH (mM equivalentes de trolox/g): Hoja completa: 48.2±0.6. Pie de la hoja: 35±0.8. Piel de hoja hervida: 61.6±0.3.	11
Los compuestos del <i>Aloe vera</i> aloesina, aloeresina A, aloeresina B e isorabaicromona atrapan anión superóxido y reducen el DPPH.	DPPH IC ₅₀ (μM): Aloesina: 20±0.3. Aloeresina A: 26±0.9. Aloeresina B: 26±0.2. Isorabaicromona: 4±0.1. Barbaloina: 68±0.9. Anión superóxido IC ₅₀ (μM): Aloesina, Aloeresina A, Aloeresina B y bárbaloina: >100. Isorabaicromona: 7±0.2.	12
CAT=catalasa, SOD=superóxido dismutasa, GSH=glutación reducido; GST=glutación S-transferasa, NQO1=NADPH quinona oxidoreductasa 1, GPx=glutación peroxidasa, GR=glutación reductasa, DPPH=2,2-difenil-1-picrilhidrazil, ORAC=capacidad de absorción de radicales de oxígeno, TBARS=sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico, FRAP=poder antioxidante de reducción férrica.		

Cuadro II. Propiedades antioxidantes del *Aloe* (Continuación).

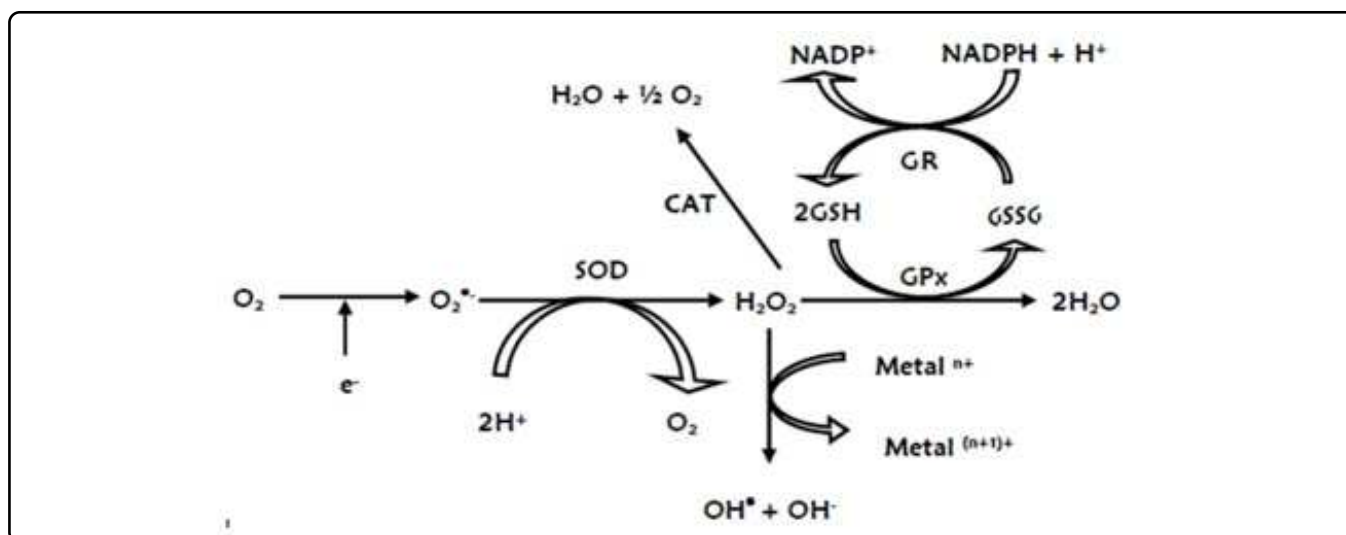


Figura 3. Interacción de especies reactivas de oxígeno (ERO) con algunos antioxidantes. CAT (catalasa), SOD (superóxido dismutasa), GSH (glutación reducido), GSSG (glutación oxidado), GPx (glutación peroxidasa), GR (glutación reductasa), NADP⁺ (nicotinamida adenín dinucleótido, forma oxidada), NADPH (nicotinamida adenín dinucleótido, forma reducida), O₂ (dioxígeno), O₂^{•-} (radical superóxido), H₂O₂ (peróxido de hidrógeno), OH[•] (radical hidroxilo), OH⁻ (anión hidroxilo).

El *Aloe* tiene propiedades antioxidantes, es decir, es capaz de disminuir o prevenir el estrés oxidante y el daño consecuente. A continuación se presentan evidencias tanto en animales de experimentación como en estudios *in vitro* que demuestran que la capacidad antioxidante del *Aloe* puede ser directa o indirecta, es decir, que el *Aloe* puede reaccionar y neutralizar a las ERO (capacidad antioxidante directa) o puede inducir la expresión de enzimas que metabolizan o inactivan a las ERO o que participan en la síntesis de antioxidantes no enzimáticos (capacidad antioxidante indirecta).

2.1 Estudios en animales

El consumo del extracto de *Aloe* (30 y 60 mL/día/14 días) en ratones, aumenta el antioxidante GSH y las enzimas antioxidantes GST, NADPH quinona óxido reductasa (NQO1), SOD, CAT, GPx y GR en hígado y GST, SOD y CAT en pulmón y en riñón⁸. El consumo de una dieta suplementada con extracto etanólico de *Aloe vera* al 2%, además de prevenir alteraciones en las enzimas antioxidantes GPx, GR y SOD en el hígado de ratas, también es capaz de aumentar su actividad⁵.

En otros estudios se ha demostrado que el *Aloe* previene la disminución de enzimas antioxidantes secundarias al daño en algunos modelos (Cuadro II). Por ejemplo, la administración oral del gel de *Aloe vera* (100 y 200 mg/kg) a ratas por 10 días disminuye la oxidación de los lípidos del tejido cardíaco inducida por doxorubicina⁹. También previene los cambios en la actividad de las enzimas antioxidantes SOD y CAT así como la disminución en los niveles de GSH en el corazón y en el plasma⁹.

2.2 Estudios *in vitro*

El estudio de la capacidad antioxidante directa de un compuesto se lleva a cabo en reacciones en tubo de ensayo en el laboratorio. La mezcla de reacción contiene (a) concentraciones creciente del compuesto o extracto de prueba, (b) un sistema generador de la especie reactiva o radical libre (o la especie o radical libre agregado directamente) y (c) un sistema para poder medir la especie reactiva o radical libre. La capacidad antioxidante para la especie o radical libre en cuestión se hace evidente cuando el compuesto de prueba interfiere con la detección de la especie o radical libre como consecuencia de que hubo una reacción entre el compuesto de prueba con la especie reactiva.

El análisis de la capacidad antioxidante mediante el ensayo de inactivación del radical libre 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH) hizo evidente que el gel de *Aloe vera* es más efectivo (72.19%) que otros antioxidantes como el butilhidroxitolueno (70.52%) (un antioxidante sintético utilizado en un amplio rango de productos con contenido graso para prevenir la rancidez) y el alfa tocoferol (65.20%) (un antioxidante natural)¹⁰. Se ha propuesto que esta capacidad se debe a algunos compuestos como las coumaroilaloesinas y feruloilaloesinas¹¹ y barbaloina, aloesina e isorabaicromona¹². También mediante este ensayo se ha demostrado la capacidad antioxidante de los extractos etanólicos y acuosos de la hoja del *Aloe vera*¹³. La capacidad antioxidante, no sólo se ha estudiado en extractos de *Aloe vera*, sino también

en extractos de otras especies de *Aloe*, como el *Aloe harlana* Reynolds, donde dos de sus compuestos, la metilaloesina y aloína, también reducen el DPPH en una concentración inhibitoria 50 (IC₅₀) de 26 µM¹⁴.

Además se ha reportado que el gel de *Aloe vera* contiene enzimas antioxidantes como CAT, SOD, GPx y otras peroxidasas¹⁵⁻¹⁷, las cuales podrían ayudar a disminuir el estrés oxidante cuando el extracto de *Aloe vera* se aplique de manera local en heridas o en lesiones.

A pesar de que hay información que demuestra las propiedades antioxidantes del *Aloe* quedan muchos aspectos por ser estudiados. Por ejemplo, falta identificar al compuesto o mezcla de compuestos responsables de inducir la expresión de las enzimas antioxidantes arriba descritas y el mecanismo por medio del cual se induce dicha expresión. Tampoco se conocen las propiedades antioxidantes específicas del *Aloe*, es decir, la capacidad de inactivar o neutralizar otras ERO como anión superóxido, radical peróxido, singulete de oxígeno, peróxido de hidrógeno, anión peroxinitro y óxido nítrico y establecer para cada una la efectividad relativa en términos de IC₅₀.

En las siguientes secciones se describirá más del *Aloe* y su función como antioxidante.

3.0 EL *Aloe* COMO ANTIINFLAMATORIO (CUADRO III)

Uno de los beneficios más reconocidos del *Aloe* es su propiedad antiinflamatoria. En un proceso inflamatorio hay señales o compuestos que desencadenan la activación de factores que inducen la transcripción de genes proinflamatorios y en algunos casos como un mecanismo de defensa celular la activación de vías de supervivencia. Uno de estos factores de transcripción es el factor nuclear κB (NFκB) cuya activación induce la transcripción de genes que codifican para proteínas proinflamatorias²⁵ como las siguientes (Figura 4):

- Interleucinas 1, 2, 6 y 8: Son proteínas que regulan la diferenciación y la proliferación celular, la secreción de anticuerpos y la regulación de otras citocinas, entre otras funciones.
- Factor de necrosis tumoral α (TNFα): Regula la activación de NFκB.
- Sintasa inducible de óxido nítrico: Es una enzima que sintetiza óxido nítrico a partir de L-arginina.
- Ciclooxygenasa 2: Es una enzima clave en la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos (mediadores celulares).
- Moléculas de adhesión (selectinas, integrinas y cadherinas).
- Receptores de quimiocinas (transmembranales acoplados a proteínas G).

El *Aloe* posee actividad antiinflamatoria y se han propuesto diversos mecanismos por los cuales el *Aloe* presenta este efecto.

Efecto del extracto de <i>Aloe</i> o compuesto del <i>Aloe</i>	Dosis y/o concentración	Referencia
Estudios en animales		
Los compuestos del <i>Aloe vera</i> disminuyen los niveles de proteína y ARNm de TNF α en plasma y en colon y de leucotrienos e interleucina-1 β en plasma y la actividad de mieloperoxidasa en colon de ratas.	Dietas que contienen: Aloína 0.005-0.1%. Aloesina 0.005-0.5%. Gel de <i>Aloe</i> 0.5-2%. Consumidas por 2 semanas.	32
La aloesina disminuye la traslación de NF κ B en el tejido adiposo blanco de ratas obesas. También disminuye la producción de citocinas proinflamatorias.	Aloesina 2 mg/kg/día/ 54 días. Vía oral.	33
El <i>Aloe vera</i> en combinación con <i>Silybum marianum</i> disminuye el incremento del factor TNF α , la actividad de sintasa inducible de óxido nítrico, los niveles de ciclooxigenasa 2 y metaloproteína 1, inducidos por daño hepático en ratas.	35, 70, 140 mg de <i>Aloe vera</i> /kg/día a 48, 24 y 2 h antes y 6 h después del daño por tetracloruro de carbono. Vía oral.	34
El <i>Aloe vera</i> disminuye la adhesión leucocítica y los niveles de TNF α inducidos por <i>Helicobacter pylori</i> en ratas.	Dos dosis de 200 mg/kg/día.	35
El <i>Aloe vera</i> disminuye los niveles de TNF α y la adhesión leucocítica; y aumenta el nivel de la interleucina 10 en ratas con úlcera gástrica.	200 mg/kg/12 h/8 días. Vía oral.	36
Estudios in vitro		
El aloe-emodina disminuye la expresión de metaloproteínas por la vías de p38 MAPK y NF κ B en diferentes líneas celulares de cáncer.	40 μ M en diferentes tiempos.	28
El compuesto aloe-emodina inhibe de manera dosis dependiente la expresión de sintasa inducible de óxido nítrico, los niveles de ciclooxigenasa 2 y la producción de prostaglandinas en macrófagos de ratón.	5-40 μ M por 2, 6, 12 y 24 h.	4
El extracto etanólico de <i>Aloe saponaria</i> Haw inhibe la expresión de sintasa inducible de óxido nítrico y los niveles de ciclooxigenasa 2 en macrófagos RAW264.7.	12.5, 25, 50 y 100 μ g/mL/24h.	23
El gel de <i>Aloe vera</i> disminuye la producción de prostaglandina E2, interleucina 8 en células de adenocarcinoma epitelial de colon.	Diferentes diluciones del gel de <i>Aloe vera</i> por 24 h.	37
ARNm=ácido ribonucleico mensajero, TNF α =factor de necrosis tumoral α , NF κ B= factor nuclear κ B, MAPK= cinasas activadas por mitógenos.		

Cuadro III. Propiedades antiinflamatorias del *Aloe*.

La variedad en los mecanismos se puede deber a la gran cantidad de compuestos presentes en el *Aloe*, los cuales pueden ser responsables de la activación de una o varias vías que participan en el proceso antiinflamatorio.

Uno de los mecanismos descritos es que el *Aloe* disminuye la activación del factor NF κ B y la expresión de la citocina TNF α , así como la producción de interleucinas proinflamatorias y los niveles de óxido nítrico en diferentes modelos de estudio²⁶⁻²⁷. Sin embargo no se conoce con certeza a qué nivel en la señalización o activación en la vía de NF κ B actúa el *Aloe*, es decir si el *Aloe* es capaz de activar cinasas como p38²⁸.

El *Aloe vera* es capaz de modular los procesos inflamatorios

provocados por bacterias, como es el caso de *Salmonella typhimurium*, ya que inhibe la producción de TNF α y las interleucinas proinflamatorias 1 y 6²⁹, así como las inducidas por la bacteria *Shigella flexneri*³⁰.

Otro mecanismo es a través de la inhibición de los efectos de la bradicinina (una hormona que regula los síntomas de la inflamación, como la hinchazón y el enrojecimiento), la histamina (una amina que puede regular una respuesta inmunológica) y de la formación de eicosanoides (lípidos que regulan la respuesta inflamatoria e inmunológica), entre otras².

También se ha propuesto que las propiedades antiinflamatorias del *Aloe* se pueden deber al ácido salicílico y a otros compuestos

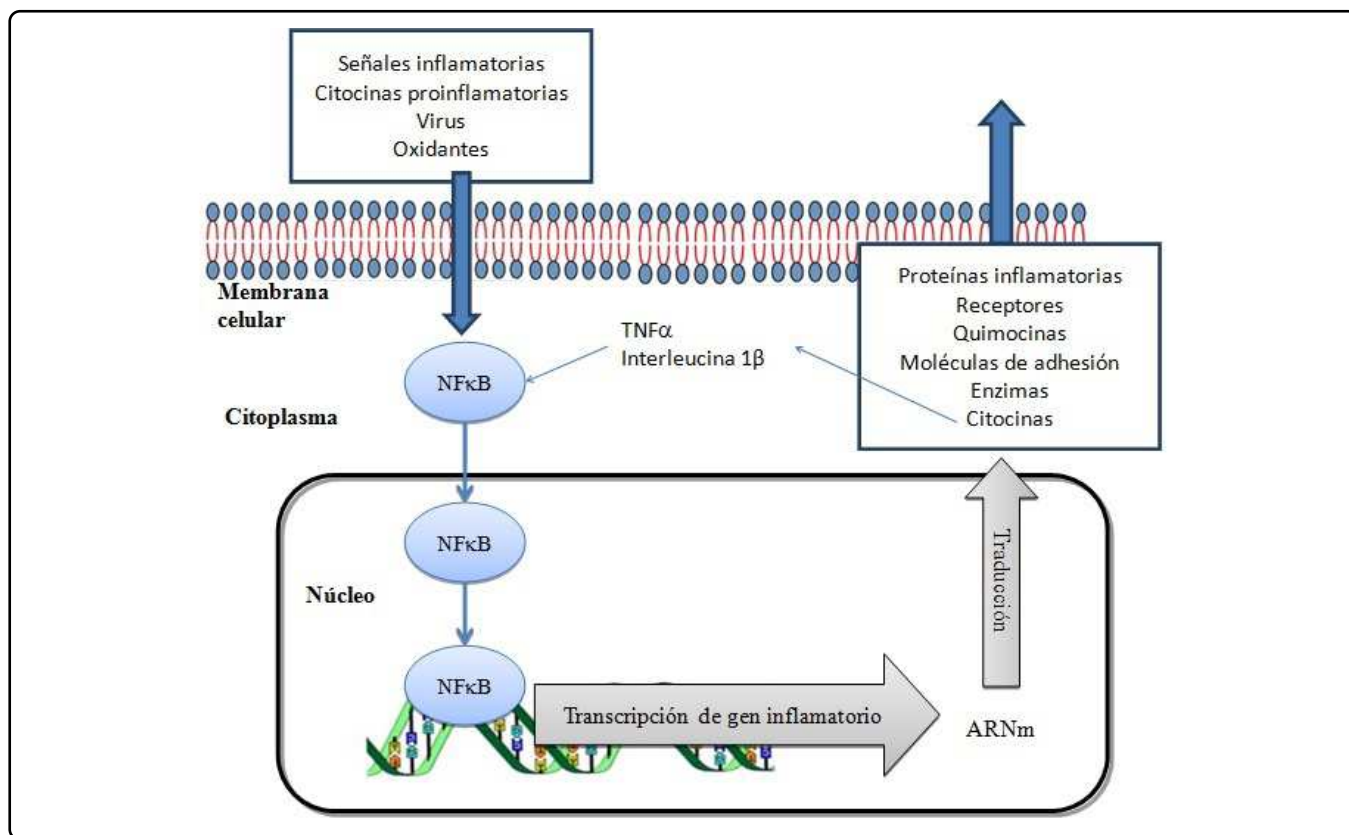


Figura 4. Esquema del proceso inflamatorio modulado por el factor nuclear kB (NFκB). TNFα (Factor de necrosis tumoral alfa), ARNm (Ácido ribonucleico mensajero).

como aloe-emodina, emolina y barbaloina (Figura 1), que pueden ser hidrolizados en ácido salicílico a través de la reacción de Kolbe². Sin embargo pueden existir otros componentes que tengan efecto antiinflamatorio además del ácido salicílico.

Aggarwal et al.³¹ han propuesto que varias de las proteínas proinflamatorias o la activación de NFκB pueden causar proliferación celular (cáncer), angiogénesis, invasión y metástasis por lo que al inhibir el factor NFκB se podría prevenir el desarrollo de cáncer, función que presentan algunos compuestos antiinflamatorios. El *Aloe* tiene propiedades antiinflamatorias por lo que podría ser un buen candidato para la prevención del cáncer. Se presenta un resumen en la Cuadro III.

A pesar de que esta información demuestra las propiedades antiinflamatorias del *Aloe* quedan muchos aspectos por ser estudiados. Como se mencionó al principio de esta sección, existen muchos mecanismos por los cuales el *Aloe* es antiinflamatorio, sin embargo no se ha establecido si estos efectos son sinérgicos. Tampoco se conocen las propiedades antiinflamatorias específicas de algunos compuestos importantes o mayoritarios presentes en el *Aloe*.

4.0 EL *Aloe* EN PROBLEMAS GÁSTRICOS (CUADRO IV)

Las enfermedades gástricas son problemas comunes en la población y se han asociado a procesos inflamatorios y al estrés

oxidante, que son condiciones que se presentan durante las lesiones en la mucosa y en episodios de aumento en la producción de jugos gástricos. En la inflamación gástrica crónica los neutrófilos y las células mononucleares producen diferentes tipos de citocinas que son proinflamatorias (interleucina 6, interleucina 8) y citocinas antiinflamatorias (interleucina 10)^{38,39}. En la práctica tradicional el *Aloe* se usa para aliviar malestares gástricos, ya que se ha reportado que el consumo del gel de *Aloe* disminuye la inflamación intestinal y las úlceras pépticas debido a la inhibición de la acción de la pepsina y de la secreción de jugos gástricos⁴⁰, de ahí el interés de estudiar el *Aloe* en diversos padecimientos gástricos (Cuadro IV).

4.1 Estudios en humanos

Se ha encontrado que las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias del *Aloe vera* están asociadas a la disminución del daño ulcerativo en biopsias de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal⁴¹. Sin embargo, se necesitan más estudios para que este efecto benéfico se refleje en el tratamiento clínico³⁷.

4.2 Estudios en animales

Se ha descrito que la administración por vía intraperitoneal en ratas de extractos etanólicos de *Aloe vera*, disminuye la secreción de jugos gástricos y protege la mucosa gástrica del daño causado por la acidez⁴². Los efectos protectores del *Aloe vera* en

Efecto del extracto de <i>Aloe</i> o compuesto del <i>Aloe</i>	Dosis y/o concentración	Referencia
Estudios en humanos		
El gel de <i>Aloe vera</i> atenúa el daño en úlceras de colon en humanos.	100 mL/12h/4 semanas. Vía oral.	41
Estudios en animales		
El extracto acuoso de la hoja de <i>Aloe ferox</i> incrementa la movilidad intestinal e incrementa el volumen fecal de ratas estreñidas.	50, 100 y 200 mg/kg/día/ 7 días. Vía oral.	44,45
El extracto etanólico-acuoso de <i>Aloe vera</i> disminuye de manera dependiente de la dosis, el aumento en la secreción de jugos gástricos.	25, 50 y 100 mg/kg. Vía Intraperitoneal.	42
El <i>Aloe vera</i> reduce el tamaño de úlceras pépticas en ratas, reduce la inflamación gástrica y mejora la proliferación celular.	200 mg/kg/12 h/8 días. Vía oral.	36
El <i>Aloe vera</i> previene la infección gástrica inducida por <i>Helicobacter pylori</i> .	Dos dosis de 200 mg/kg/día.	35
La fracción polimérica de <i>Aloe vera</i> previene las lesiones gástricas inducidas por etanol.	150 mg/kg.	43
Estudios in vitro		
La fracción de polisacáridos del <i>Aloe vera</i> disminuye el crecimiento de <i>Helicobacter pylori</i> en células MKN45 (una línea de cáncer gástrico).	0.1, 0.5 y 1 mg/mL.	46

Cuadro IV. El *Aloe* en problemas gástricos.

los trastornos gástricos están asociados a su efecto antiinflamatorio por la disminución de los niveles de TNF α , de la adherencia de leucocitos y de las lesiones ulcerativas y por favorecer la proliferación de células epiteliales e incrementar los niveles de la interleucina 10 (una citocina antiinflamatoria)^{35,36}.

Por otra parte, se ha informado que el *Aloe* puede disminuir las lesiones gástricas inducidas por etanol, ya que en un estudio con ratones, se observó una disminución en la expresión de enzimas que aumentan la producción de especies reactivas como la sintasa inducible de óxido nítrico, disminuyendo así las lesiones de la mucosa gástrica⁴³.

Así mismo se ha estudiado el efecto del *Aloe* en el estreñimiento, un problema que puede desencadenar en cáncer de colon. El *Aloe* posee propiedades de laxante, al regular la motilidad intestinal, el volumen fecal y peso corporal en un modelo de estreñimiento en ratas⁴⁴ y sin tener efectos secundarios en comparación de otros laxantes⁴⁵.

Para el caso de la colitis y sus efectos como la inflamación intestinal y formación de úlceras, se ha descrito que el consumo de *Aloe vera* es capaz de disminuir estos efectos de la colitis, y esta prevención se ha asociado a una disminución en la expresión de interleucinas proinflamatorias y de TNF α en la mucosa del colon, así como un descenso en los niveles de leucotrienos en plasma³².

4.3 Estudios in vitro

Otro tipo de infecciones estomacales se deben a la colonización de la bacteria *Helicobacter pylori* en el estómago produciendo algunos tipos de gastritis y úlceras. En un estudio *in vitro* con células humanas de adenocarcinoma gástrico se observó que la aplicación de *Aloe vera* impidió la adhesión de la bacteria *Helicobacter pylori*, por lo que el *Aloe vera* pudiera ser útil en la prevención de enfermedades ocasionadas por esta bacteria⁴⁶. También se ha visto un efecto preventivo del *Aloe vera* en la infección inducida por *Escherichia coli* en ratas⁴⁷.

En resumen, el *Aloe* posee efectos benéficos en diversos problemas gástricos en animales, sin embargo son pocos los estudios realizados en humanos, y habría que comprobar los efectos descritos en animales y seguir realizando estudios sobre su mecanismo de acción.

5.0 EL *Aloe* EN DIABETES Y OBESIDAD (CUADRO V)

La diabetes y la obesidad se han convertido en enfermedades preocupantes para el sector salud a nivel mundial y por ello se realizan esfuerzos para disminuir y/o prevenir el desarrollo de ambas enfermedades mediante la implementación de planes alimenticios bajos en grasas, aumento en el consumo de productos naturales y poco procesados, etc.

En varios modelos de estudio se ha visto que el *Aloe* es un buen candidato para la prevención de la diabetes y de sus efectos secundarios, así como de la obesidad (Cuadro V).

VERTIENTES

Efecto del extracto de <i>Aloe</i> o compuesto del <i>Aloe</i>	Dosis y/o concentración	Referencia
Estudios en animales		
La aloesina, un compuesto del <i>Aloe</i> , disminuye el tamaño de adipocitos de ratas obesas.	Aloesina 2 mg/kg/día/54 días. Vía oral.	33
El gel de <i>Aloe vera</i> reduce la resistencia a la insulina y los niveles de glucosa e insulina en sangre y los de triglicéridos en hígado y en sangre. Además, disminuye el tamaño de los adipocitos en ratones diabéticos.	25, 50 y 100 mg/kg/día/ 8 semanas. Vía oral.	52
El extracto de <i>Aloe vera</i> rico en polifenoles disminuye el peso corporal y los niveles de glucosa en sangre en ratones con resistencia a la insulina.	350 mg/kg/día/ 4 semanas. Vía oral.	50
El extracto etanólico de la hoja de <i>Aloe vera</i> restaura a niveles normales las actividades de las enzimas hidrolasas lisosomales y fosfatasas unidas a membranas inducidas por estreptozotocina en ratas.	300 mg/kg/día/ 21 días. Vía oral.	57
Los diversos fitoesteroles extraídos del <i>Aloe vera</i> disminuyen los niveles de hemoglobina glicosilada y de glucosa en sangre en ratones con diabetes tipo II.	20, 30 y 50 mg/mL/día/28 días. Vía oral.	67
El extracto <i>Aloe vera</i> gel disminuye los niveles de glucosa en sangre, colesterol, triglicéridos, ácidos grasos y fosfolípidos en hígado y en riñón. Disminuye las lipoproteínas de alta densidad e incrementa las lipoproteínas de baja densidad en plasma de ratas diabéticas.	300 mg/kg/día/21 días. Vía oral.	62
La fracción de 10 KDa del extracto del <i>Aloe vera</i> presenta una inhibición de la absorción intestinal de glucosa en el yeyuno de ratas diabéticas. Los compuestos fenólicos del <i>Aloe</i> se encuentran distribuidos en páncreas, hígado y en sangre.	Dietas que contienen 2% y 5% de <i>Aloe</i> (hoja, pulpa, fracción de 10 KDa)/ día/ 30 y 42 días.	55
El extracto de gel de <i>Aloe vera</i> disminuye los niveles de glucosa, hemoglobina glicosilada e incrementa la hemoglobina en ratas diabéticas.	300 mg/kg/día/21 días. Vía intragástrica.	53
El <i>Aloe vera</i> disminuye la inflamación, la síntesis de colágeno, la maduración y la contracción de heridas inducidas en ratas diabéticas.	30 mg/12 h/16 días. Oral y tópico en la herida.	60
Estudios in vitro		
El extracto de <i>Aloe vera</i> estimula la comunicación intercelular y la proliferación celular en fibroblastos de piel humana de diabéticos y no diabéticos.	Diferentes concentraciones (0, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10 y 20% de <i>Aloe vera</i> en el medio) por 48 h.	66

Cuadro V. El *Aloe* en diabetes y obesidad.

5.1 Estudios en humanos

En un estudio realizado en pacientes diabéticos que consumieron *Aloe vera* (100 g de gel de *Aloe vera*) dos veces al día durante 5 años se observó que dicho tratamiento disminuyó los niveles de glucosa, colesterol y triglicéridos en sangre⁴⁸, así mismo en otros estudios con pacientes diabéticos el consumo de *Aloe vera* (1 cucharada de gel *Aloe vera* dos veces al día por 42 días) disminuye los niveles de glucosa en sangre⁴⁹.

5.2 Estudios en animales

Con el propósito de investigar el mecanismo por el cual el *Aloe* produce efectos benéficos en diferentes modelos de diabetes se han realizado varios estudios. En estudios realizados en ratas

con resistencia a la insulina se demostró que el consumo de un extracto de *Aloe vera* rico en polifenoles indujo una disminución de los niveles de glucosa en sangre y en el peso corporal^{50,51}. El mismo efecto se logró en ratas alimentadas con una dieta alta en grasas y en glucosa (>180 mg/dL) a las que se les proporcionó una dieta suplementada con gel de *Aloe* por 8 semanas que además causó que la insulina en plasma aumentara y que el tamaño de adipocitos se redujera⁵². En ratas con diabetes inducida por estreptozotocina la administración oral de *Aloe vera* disminuye los niveles de glucosa en sangre, de hemoglobina glicosilada y de creatina cinasa sérica¹⁸.

Es evidente que el *Aloe* previene los daños causados por la

diabetes a través de un mecanismo que involucra la atenuación o prevención del estrés oxidante, evidenciado porque hay una disminución en la lipoperoxidación y en la producción de hidroperóxidos en riñón, hígado, páncreas^{20,53} y corazón¹⁸, y el reforzamiento del sistema antioxidante celular por el incremento en los niveles de GSH y en la actividad de enzimas antioxidantes como SOD, CAT, GPx y GST en riñón, hígado y páncreas^{20,53}, SOD y CAT en corazón y de GSH en sangre¹⁸.

Muchos de los efectos benéficos descritos en estos modelos, causados por el *Aloe* dependen de la concentración en la que se emplee, así como de su absorción^{54,55}. Sorprendentemente, no sólo los extractos polifenólicos poseen un efecto benéfico en ratas diabéticas sino que se ha propuesto que el contenido mineral del *Aloe vera* también juega un papel clave como agente hipoglucemiante en dichas ratas⁵⁶.

Parte del mecanismo benéfico del *Aloe vera* en ratas diabéticas es el efecto en la prevención de las alteraciones en las actividades de fosfatasas unidas a membranas e hidrolasas lisosomales en el hígado y riñón, las cuales están afectadas por la diabetes⁵⁷. También se ha informado que el extracto de *Aloe* induce la síntesis del transportador de glucosa GLUT4 en células embrionales de ratón⁵⁸.

Un beneficio asociado al consumo del *Aloe vera* es la disminución en los efectos secundarios de la diabetes como en el caso del retraso en la cicatrización de las heridas pues se ha encontrado que la administración por vía oral de *Aloe vera* en ratas con diabetes tipo 2 y con heridas abiertas indujo una notable mejoría al acelerar el tiempo de cicatrización en comparación con las ratas que no consumieron *Aloe vera*^{59,60}. Esta mejoría se relacionó con el incremento en la producción del factor de crecimiento transformante (TGF)- β 1 y del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)⁵⁹ y con la proliferación celular, la síntesis de colágeno y la angiogénesis en heridas de ratas normales así como en ratas diabéticas⁶¹.

Otro efecto secundario de la diabetes es el daño a otros órganos como el corazón debido a los altos niveles de glucosa, a la producción de radicales libres, a la presencia de estrés oxidante, a la glucosilación de proteínas y a la alteración en el metabolismo de lípidos. Se ha observado que la administración oral del *Aloe vera* restablece los niveles normales en plasma de las lipoproteínas de alta densidad, las lipoproteínas de baja densidad, colesterol y ácidos grasos libres los cuales están alterados por la diabetes inducida por estreptozotocina⁶². En este mismo estudio se observó que el *Aloe vera* previene el aumento en la actividad de las enzimas aminotransferasas hepáticas y las alteraciones lipídicas en hígado y en riñón^{21,62} y las alteraciones renales secundarias a la diabetes⁶³.

Los altos niveles de glucosa provocados por la diabetes inducen estrés oxidante, el cual también se relaciona con alteraciones neuronales, principalmente en corteza y en hipocampo. El consumo de *Aloe vera*, en combinación con extractos de *Withania*

somnifera, previene el estrés oxidante al disminuir la lipoperoxidación y los niveles de proteínas oxidadas⁶⁴, lo que indica que parte del mecanismo de protección de *Aloe vera* se debe a su acción antioxidante.

En el caso de la obesidad, se ha encontrado que en modelos de ratas obesas, el consumo de extractos del *Aloe* reduce la expresión de citocinas inflamatorias relacionadas a la obesidad como las interleucinas 1 β y 6, así como la traslación de NF κ B p65 y la activación de ciertas vías de señalización como la proteína cinasa activada por AMPc (AMPK) que disminuyen el porcentaje de grasa corporal³³, pues esta cinasa estimula vías de producción de energía como el transporte de glucosa y la oxidación de ácidos grasos y apaga vías que consumen energía como la lipogénesis, la síntesis de proteínas y la gluconeogénesis⁶⁵.

5.3 Estudios *in vitro*

El extracto de *Aloe vera* induce beneficios en fibroblastos de piel humana tanto de diabéticos como de no diabéticos, ya que estimula la comunicación intercelular y la proliferación celular⁶⁶.

Aunque existen evidencias de que el *Aloe* disminuye y/o previene daños por el aumento de glucosa en sangre, se deben realizar más estudios en pacientes y determinar específicamente qué compuestos son los que ejercen este efecto benéfico, para así poder desarrollar una terapia para los pacientes diabéticos con lo cual se pueda mejorar su calidad de vida.

6.0 EL *Aloe* EN QUEMADURAS, HERIDAS Y DAÑOS EN PIEL (CUADRO VI)

Como se mencionó anteriormente, el *Aloe* tiene la capacidad de aumentar la proliferación celular y ayudar de manera eficaz y rápida a la cicatrización de heridas en boca, sin embargo esta propiedad se puede hacer extensiva a cualquier tipo de lesión en piel, independientemente del origen, si es una quemadura, raspadura o cortada.

Parte de los mecanismos implicados en la recuperación de lesiones por el *Aloe*, es debido a sus efectos antioxidantes y antiinflamatorios (Cuadro VI).

6.1 Estudios en humanos

En el caso de heridas post-operatorias, como las de una cirugía de hemorroides, el *Aloe vera* aplicado tópicamente tiene un efecto analgésico y mejora la cicatrización de la herida⁶⁸.

Otro de los efectos benéficos del *Aloe* en la piel es la hidratación que ofrece cuando la piel se encuentra muy reseca, así como la diferenciación de queratinocitos y la pérdida de agua a través de la piel⁶⁹. Además se ha propuesto que el *Aloe* puede prevenir la formación de cicatrices después de una lesión en piel⁷⁰.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que produce lesiones escamosas engrosadas e inflamadas y se ha observado que la aplicación del *Aloe vera* en forma tópica, en

VERTIENTES

Efecto del extracto de <i>Aloe</i> o compuesto del <i>Aloe</i>	Dosis y/o concentración	Referencia
Estudios en humanos		
El <i>Aloe vera</i> disminuye el dolor en las primeras horas después de una cirugía de hemorroides y disminuye el tiempo de cicatrización.	Crema de <i>Aloe vera</i> /8h/ 4 semanas. Tópico en el área afectada.	68
El <i>Aloe vera</i> reduce los síntomas clínicos de la psoriasis.	Crema de <i>Aloe vera</i> /24 h/ 8 semanas. Tópico en el área afectada.	71
El gel de <i>Aloe vera</i> disminuye la rugosidad, profundidad de la piel facial en mujeres, por un aumento en la elasticidad en la piel y la producción de procolágena tipo I.	1,200 y 3,600 mg/día/ 90 días. Vía oral.	72
Estudios en animales		
La fracción de glicoproteínas del <i>Aloe vera</i> acelera la cicatrización de heridas y la proliferación celular en ratones desnudos.	Ungüento de 10 mg/g/día/8 días. Tópico en el área afectada.	75
La crema de <i>Aloe vera</i> disminuye el tamaño de heridas en piel de ratas inducidas por agua caliente y aumenta la re-epitelización en la zona dañada.	Crema con 0.5% de <i>Aloe vera</i> en polvo a las 24 h después de daño/25 días.	76
El gel de <i>Aloe vera</i> disminuye la inflamación e incrementa las inmunoglobulinas E en un modelo de dermatitis en ratones.	50 mg/kg/día/6 semanas. Vía oral.	27
El gel de <i>Aloe vera</i> disminuye el conteo de neutrófilos y macrófagos, aumenta el número de fibroblastos y disminuye el tamaño de las heridas inducidas en ratas.	30 g de gel de <i>Aloe vera</i> en ungüento/ día/14 días. Tópico en heridas. 30 g de <i>Aloe vera</i> gel en ungüento/12 h/14 días. Tópico en heridas.	80
El <i>Aloe ferox</i> y <i>Aloe vera</i> previene el crecimiento bacteriano y de hongos en heridas de ratas y conejos. Las preparaciones no presentan efectos secundarios y ayudan a la cicatrización de heridas.	Jugo de <i>Aloe vera</i> o <i>Aloe ferox</i> . Rata: 2 mL /8 h/ 2 días. Tópico en heridas. Conejo: 3 mL /6 h/4 días. Tópico en heridas.	81
Estudios <i>in vitro</i>		
La fracción de glicoproteínas del <i>Aloe vera</i> acelera la cicatrización de heridas y migración de células en queratinocitos de humano.	100 µg/mL a diferentes tiempos (16, 25 y 40 h).	75
Los liposomas encapsulados de <i>Aloe vera</i> ayudan a la proliferación y síntesis de colágeno en líneas celulares de piel humana.	Liposomas con 4-20 µg/mL de <i>Aloe vera</i> .	73

Cuadro VI. El *Aloe* en quemaduras, heridas y daños de piel.

pacientes con psoriasis, disminuye los síntomas clínicos de esta enfermedad⁷¹.

También el consumo de *Aloe vera* aumenta la elasticidad de la piel, disminuye la rugosidad de la piel, la profundidad y la aparición de arrugas debido al incremento en la expresión del gen procolágena tipo I y la disminución de la metaloproteína 1⁷².

Debido a que el *Aloe* posee muchos efectos benéficos en piel, se ha buscado prolongar dicho efecto, por ello se ha propuesto formular productos farmacéuticos donde se encapsule en liposomas los extractos de *Aloe vera* para promover la síntesis de colágeno y aumentar la proliferación celular de la piel⁷³.

6.2 Estudios en animales

Como se mencionó en la sección anterior, el *Aloe* puede acelerar

la cicatrización de heridas en pacientes diabéticos, sin embargo esta condición no es exclusiva para este tipo de pacientes, se ha informado que pacientes sometidos a radiación también presentan un proceso de cicatrización lenta, condición que se favorece con el consumo de *Aloe vera*, a través de la expresión del TGF-β1 y del factor de crecimiento del fibroblasto básico⁷⁴, así como aumento en los marcadores de proliferación como el receptor de fibronectina, fibronectina y queratina⁷⁵.

Para el caso de quemaduras, el *Aloe vera* tiene un efecto similar en la aceleración y mejoría de la cicatrización de heridas, ya que en un estudio realizado con ratas quemadas con agua caliente, el *Aloe vera* incrementó la reepitelización y disminución del tamaño de la quemadura en poco tiempo⁷⁶. También el *Aloe vera* es efectivo en pacientes y en ratas con quemaduras de segundo grado^{77,78}.

Así mismo la aplicación de *Aloe vera* gel por fonoforesis (ultrasonido) ayuda a ratas con tendinitis inducida por colagenasa⁷⁹.

El efecto del *Aloe vera* en la aceleración de la cicatrización de diversos tipos de heridas y quemaduras está relacionado con la disminución en la cantidad de neutrófilos, macrófagos y fibroblastos que se producen en las heridas⁸⁰, y como hemos visto en otras secciones de esta revisión, el papel antioxidante del *Aloe* también juega un papel importante en la recuperación de daños en la piel ya que aumenta la actividad de SOD y CAT en la piel de ratas albinas, protegiéndolas así del daño oxidante inducido por radiación gamma¹⁹. Además de acelerar la cicatrización en heridas, el extracto de *Aloe vera* previene el crecimiento de bacterias y hongos en las heridas⁸¹. También el *Aloe vera* presenta un efecto antiinflamatorio al disminuir los niveles de TNF α , la adhesión leucocítica y la producción de citocinas proinflamatorias como la interleucina 6, las cuales aumentan en lesiones por quemaduras²⁶ así como un efecto angiogénico al contener esteroides que ayudan a la cicatrización⁸².

También en la dermatitis atópica se ha visto que el *Aloe vera* puede modular la respuesta inmunológica al incrementar los niveles de la inmunoglobulina E y la regulación de citocinas antiinflamatorias como las interleucinas 5 y 10²⁷.

En resumen, el *Aloe* presenta muchos beneficios en diversos problemas de piel, principalmente por la activación de mecanismos antiinflamatorios y de proliferación celular por lo que habría que estudiar e investigar cuáles compuestos contenidos en el *Aloe* son los que presentan los efectos benéficos.

7.0 EL *Aloe* EN CÁNCER (CUADRO VII)

El cáncer es una enfermedad que ha tomado mucha relevancia en los últimos años debido a su alto índice de mortalidad. En la actualidad se realizan muchos esfuerzos por tratar de revertir y/o prevenir los daños por esta enfermedad y para disminuir los efectos secundarios que las terapias ocasionan a los pacientes. El *Aloe*, principalmente el compuesto aloe-emodina, representa una buena alternativa en la terapia del cáncer ya que induce, entre otros mecanismos, apoptosis en células tumorales y cancerosas (Cuadro VII).

7.1 Estudio en humanos

Se ha reportado que el *Aloe* tiene un efecto sinérgico con algunos agentes quimioterapéuticos como el cisplatino, el oxaliplatino y otros, al aumentar su eficacia en términos de tasa de regresión tumoral y el tiempo de supervivencia en humanos⁸³.

7.2 Estudios en animales

El *Aloe vera* en combinación junto con otros antioxidantes como vitaminas y miel, puede disminuir la carcinogénesis en piel de ratas albinas⁸⁴ y de los tumores inducidos en ratas⁸⁵.

7.3 Estudios *in vitro*

El compuesto aloe-emodina (Figura 1), un componente del *Aloe*

vera, puede ser un buen fármaco para el tratamiento de cáncer gástrico ya que se ha observado en un estudio *in vitro* con células MGC-803 (una línea celular humana de carcinoma gástrico), que el aloe-emodina disminuye la proliferación celular e induce la diferenciación celular de manera dependiente de la concentración⁸⁶. El mismo efecto se ha observado en otras líneas celulares de carcinoma gástrico humano como AGS y NCI-N87, donde el aloe-emodina induce apoptosis, salida de citocromo C y la activación de la caspasa 3⁸⁷, de caspasa 8⁸⁸ y la inhibición de la proteína cinasa C⁸⁹. Además de la diferenciación celular, el aloe-emodina tiene otros mecanismos de disminución del cáncer ya que en células de melanoma y de cáncer de lengua inhibe el poder invasivo de las células, la migración celular, induce la expresión de la transglutaminasa 2 y disminuye la secreción de la metaloproteínasa 9⁹⁰⁻⁹². Así mismo en una línea celular de cáncer nasofaríngeo, el aloe-emodina inhibe la expresión de metaloproteínasa 2 a través de la inactivación de las vías p38 MAPK y NF κ B²⁸. En otro estudio *in vitro* con células de cáncer oral humano y células de cáncer cervical humano, el aloe-emodina incrementó la actividad de la fosfatasa alcalina e indujo el arresto celular en la fase G2/M, lo que indica que puede ayudar en el tratamiento de cáncer bucal^{93,94}. Recientemente se ha descrito que el aloe-emodina induce la expresión de la calpaína 2 y de la ubiquitina ligasa (proteínas asociadas a la señal apoptótica) en un modelo *in vitro* con células de carcinoma hepático humano⁹⁵.

En estudios *in vitro* en células de hepatoma, osteosarcoma y de carcinoma faríngeo humano se ha visto que el aloe-emodina induce vías de muerte mitocondrial por la activación de la caspasa 8⁹⁶.

El aloe-emodina además de inducir apoptosis en células cancerígenas, presenta otros mecanismos de muerte celular como la anoikis, la cual es la muerte celular programada inducida por un mal anclaje o por defectos en la matriz extracelular. Este efecto del aloe-emodina se observó en un estudio con células cancerígenas de pulmón, que además indujo apoptosis por las vías intrínseca y extrínseca, además de inducir la apertura del poro de transición mitocondrial⁹⁷.

Como se mencionó al inicio de esta sección, el aloe-emodina es el compuesto más estudiado en diversos modelos de cáncer por su efecto anticancerígeno, sin embargo esta propiedad no es exclusiva de esta molécula pues se ha visto que otros compuestos extraídos del *Aloe* como barbaloina y aloesina presentan también efecto anticancerígeno y de antioxidante indirecto similar al de aloe-emodina⁹⁸.

Son nulos los estudios realizados en humanos, por lo que se debería de explorar el uso del *Aloe* como una opción de terapia. Así mismo estudiar otros compuestos del *Aloe* en esta enfermedad.

VERTIENTES

Efecto del extracto de <i>Aloe</i> o compuesto del <i>Aloe</i>	Dosis y/o concentración	Referencia
Estudios en humanos		
El <i>Aloe</i> junto con agentes quimioterapéuticos como cisplatino y oxaliplatino presentan regresión tumoral y control de cáncer mejor que solo el uso de los agentes quimioterapéuticos.	<i>Aloe</i> 10 mL/8 h.	83
Estudios en animales		
La combinación de <i>Aloe vera</i> y miel disminuyen el desarrollo tumoral y el tamaño del tumor en ratas a las que se les indujo carcinomas.	670 μ L/kg/día/20 días.	85
Estudios <i>in vitro</i>		
El compuesto aloe-emodina disminuye la proliferación de células de carcinoma hepatocelular, de manera dependiente de la concentración y del tiempo. Incrementa la apoptosis mediante la expresión de calpaína 2 y la ubiquinona ligasa E3.	25, 50, 100 y 200 μ M por 24 h.	95
El compuesto aloe-emodina induce el arresto celular de células de carcinoma nasofaríngeo a través de la expresión de la metaloproteína y la inducción de la vía p38 y NF κ B. Además induce apoptosis a través de la caspasa 8.	40 μ M a diferentes tiempos (0, 12, 24, 36 y 48 h).	28,88
La emodina y la aloe-emodina inducen el arresto celular y apoptosis en células de cáncer de lengua humano, inducen daño en el DNA.	20-100 μ M por 24 h.	91,92
El compuesto aloe-emodina disminuye la proliferación y el poder invasivo de células de melanoma, debido a un aumento en la secreción de metaloproteína 9.	0-100 μ M por 24, 48 y 72 h.	90
La fotoactivación del compuesto aloe-emodina induce daños en el citoesqueleto de células cancerígenas de pulmón, así como muerte celular por diversas vías.	20 μ M por 4 h.	97
El compuesto aloe-emodina disminuye la proliferación celular y la migración de células de cáncer oral humano, a través de la inhibición de la proteína cinasa C.	2.5, 5, 10, 20, 40 μ M por 1-5 días.	93
El compuesto aloe-emodina inhibe el crecimiento de las células HeLa de manera concentración dependiente, induce el arresto celular, disminuye la expresión de ciclinas e incrementa la fosfatasa alcalina.	2.5-40 μ mol/L por 1-5 días.	94

Cuadro VII. El *Aloe* en cáncer.

8.0 EL *Aloe* EN PROBLEMAS BUCALES (CUADRO VIII)

Varios de los problemas dentales y bucales están relacionados con infecciones bacterianas y en algunos casos por infecciones por hongos que ocasionan lesiones y heridas dolorosas en la mucosa bucal. Se ha observado que el *Aloe* tiene la capacidad de acelerar la cicatrización y promover el crecimiento celular, ayudando así, en la disminución de lesiones bucales⁹⁹ (Cuadro VIII).

8.1 Estudios en humanos

Se ha visto que los enjuagues bucales y la aplicación tópica de extractos de *Aloe vera* ayudan a disminuir las lesiones y el dolor producidos en la enfermedad oral de liquen en humanos^{100,101}.

8.2 Estudios en animales

Algunos de los polisacáridos extraídos del *Aloe vera* son los acemananos (Figura 1) que pueden promover la proliferación de fibroblastos gingivales, la producción de colágeno tipo I y el aumento de los factores de crecimiento vascular endotelial y el factor 1 de crecimiento de queratinocitos, efectos que se han relacionado con la cicatrización de heridas orales en ratas⁹⁹. Además, en las ratas, los acemananos estimulan la mineralización y diferenciación de la dentina y la proliferación celular de la pulpa dental¹⁰².

Se ha demostrado en un modelo de ratas que el extracto de polisacáridos del *Aloe vera* inducen la respuesta inmunológica mediante el aumento de los niveles de las inmunoglobulinas

Efecto del extracto de <i>Aloe</i> o compuesto del <i>Aloe</i>	Dosis y/o concentración	Referencia
Estudios en humanos		
El enjuague bucal a base de <i>Aloe vera</i> disminuye el dolor y síntomas clínicos de la infección por líquen plano.	2 meses.	100
Estudios en animales		
Los acemananos ayudan al proceso de curación de heridas bucales.	Solución con 0.5, 1 y 2% de acemananos /día/ 3 y 7 días. Vía oral.	99
Los polisacáridos del <i>Aloe vera</i> aumentan la actividad inmunológica y disminuyen el estrés oxidante en úlceras orales de ratas.	100 y 200 mg/Kg/día/ 20 días. Vía oral.	103
Estudios <i>in vitro</i>		
Los acemananos ayudan al proceso de curación de heridas bucales, a través de la proliferación de fibroblastos gingivales y estimulación de factores de crecimiento y la expresión de colágeno tipo I en fibroblastos gingivales.	2, 4, 8 y 16 mg/mL por 24 y 48 h.	99

Cuadro VIII. El *Aloe* en problemas bucales.

(G, A y M) y disminuyen el estrés oxidante en las úlceras bucales¹⁰³.

Son pocos los estudios realizados sobre el efecto del *Aloe* en enfermedades bucales por lo que faltan aún muchos aspectos por ser estudiados, entre ellos, el mecanismo por el cual el *Aloe* favorece la proliferación celular en zonas bucales y cómo es capaz de activar una respuesta inmunológica e incluso determinar si puede tener algún efecto benéfico en otro tipo de enfermedades bucales como caries, gingivitis y cáncer de boca.

9.0 El *Aloe* EN PROBLEMAS HEPÁTICOS (CUADRO IX)

El hígado es un órgano muy importante ya que participa en la síntesis de proteínas plasmáticas, destoxificación de xenobióticos, almacenamiento de glucógeno, metabolismo de aminoácidos, regulación de los niveles circulantes de glucosa, etc. Debido a su actividad metabólica es susceptible a sufrir daño por estrés oxidante, inflamación o alteración de alguna de sus funciones. Hay estudios acerca del efecto del *Aloe* en varios modelos de daño hepático y al parecer, el principal mecanismo protector del *Aloe* de estos daños es debido a su actividad antioxidante (Cuadro IX).

9.1 Estudios en animales

En algunos modelos, como el inducido en ratas por la administración de azoximetano, el daño hepático está relacionado con el estrés oxidante puesto que hay aumento en la oxidación de lípidos y disminución de los niveles de GSH en hígado. Estos efectos se reducen con la administración de extracto etanólico de *Aloe vera* el cual induce un aumento en la expresión de enzimas antioxidantes como CAT y SOD⁵.

También se ha observado que en el hígado de ratas y ratones tratados con tetracloruro de carbono el consumo de *Aloe vera* evita la lipoperoxidación, el aumento de las aminotransferasas, de los niveles de TNF α , de la actividad de la sintasa inducible de óxido nítrico y de la ciclooxigenasa 2 así como la disminución del contenido de GSH^{34,104}.

También se ha observado que el consumo del *Aloe vera* disminuye los niveles de colesterol en tejido hepático de ratas de edad avanzada, efecto que está relacionado con la disminución del estrés oxidante¹⁰⁵.

En resumen, hay evidencias del efecto hepatoprotector del *Aloe vera* aunque se requieren estudios en pacientes así como extender los estudios en animales a otros modelos de daño hepáticos así como profundizar sobre su mecanismo de acción en modelos animales.

10.0 El *Aloe* EN ENFERMEDADES Y ALTERACIONES OCULARES

Se ha visto que el compuesto del *Aloe*, el aloe-emodina, disminuye la apoptosis de las células retinales ganglionales, una alteración que se presenta en pacientes con glaucoma por un aumento en la concentración de glutamato en el nervio óptico; esta protección es a través de la activación de las cinasas reguladas por señales extracelulares (ERK)¹⁰⁶ y un aumento en la transcripción de enzimas antioxidantes como la SOD dependiente de cobre¹⁰⁷.

También se ha propuesto el uso de extractos de *Aloe vera* en la elaboración de gotas oftálmicas que se emplean para infecciones de ojos como conjuntivitis, infecciones de párpados y córnea, debido a su efecto antiinflamatorio y antimicrobiano del *Aloe vera*¹⁰⁸.

VERTIENTES

Efecto del extracto de <i>Aloe</i> o compuesto del <i>Aloe</i>	Dosis y/o concentración	Referencia
Estudios en animales		
El extracto de gel de <i>Aloe vera</i> disminuye el daño hepático inducido por azoximetano en ratas.	Dieta que contiene 2% de extracto de <i>Aloe vera</i> /día/30 días. Vía oral.	5
Los diversos extractos de <i>Aloe vera</i> (éter de petróleo, cloroformo, metanol y acuoso) restauran los niveles normales de las transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina y triglicéridos en ratas.	125, 250 y 500 mg/kg., 48, 24 y 2 h antes y 6 h después del daño por tetracloruro de carbono. Vía oral.	104
Los extractos de la pulpa y del gel de la hoja del <i>Aloe vera</i> regulan los niveles de las transaminasas en ratas diabéticas tipo II.	Extracto de la pulpa de la hoja: 500 mg/kg/día/15 días. Vía oral. Extracto del gel de la hoja: 63 mg/kg/día/15 días. Vía oral.	21
El <i>Aloe vera</i> en combinación con <i>Silybum marianum</i> previenen el aumento de las transaminasas y lipoperoxidación en hígado de ratas tratadas con tetracloruro de carbono.	35, 70, 140 mg de <i>Aloe vera</i> /kg/día, a 48, 24 y 2 h antes y 6 h después del daño por tetracloruro de carbono. Vía oral.	34

Cuadro IX. El *Aloe* en problemas hepáticos.

11.0 EL *Aloe* EN DIVERSOS PADECIMIENTOS (CUADRO X)

Los extractos de *Aloe* se han utilizado en el estudio de otras enfermedades, sin embargo esos estudios han sido aislados pero no por ello son irrelevantes (Cuadro X).

11.1 Estudios en animales

Se ha propuesto que el consumo de extracto del *Aloe vera* puede prevenir el síndrome del ovario poliquístico, así como disminuir sus efectos secundarios en ratas, encontrando que el *Aloe vera* restaura los niveles esteroideos normales en ovarios, la actividad esteroideogénica, la sensibilidad a la glucosa y el ciclo estral¹⁰⁹.

La cardiotoxicidad inducida por fármacos como los antineoplásicos, se ha asociado al aumento en el estrés oxidante por disminución en la actividad de enzimas antioxidantes, por ello el consumo de antioxidantes naturales incluyendo los antioxidantes provenientes del *Aloe vera* se ha empleado para disminuir estos efectos secundarios en la quimioterapia con buenos resultados⁹.

La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune del sistema nervioso central y dado que el *Aloe vera* es capaz de activar una respuesta inmunitaria se estudió su efecto en un modelo de ratas con encefalomiелitis, encontrándose que el *Aloe vera* aminora la severidad de esta enfermedad ya que disminuye las lesiones histológicas en cerebro, observándose además, una disminución en los niveles de interferon gamma y de óxido nítrico¹¹⁰.

Los extractos acuoso, etanólico y clorofórmico del *Aloe vera* son capaces de disminuir el edema, la acumulación de neutrófilos e inhibir la producción de prostaglandinas ocasionadas por una lesión en la pata de rata¹¹¹.

11.2 Estudios *in vitro*

También existe la posibilidad de utilizar extractos de *Aloe vera* en el tratamiento de infecciones humanas ocasionadas por el patógeno oportunista *Candida albicans* en pacientes inmunocomprometidos, ya que en estudio *in vitro* con macrófagos se observó que el *Aloe vera* aumenta la viabilidad de estas células cuando son expuestas a dicho patógeno¹¹².

El extracto de *Aloe vera* también presenta una mejoría en la tuberculosis ya que inhibe el crecimiento de diferentes cepas de *Mycobacterium*, entre ellas la de *Mycobacterium tuberculosis*, causante de la tuberculosis en humanos¹¹³.

12.0 CONCLUSIONES

Debido a los efectos benéficos y principalmente al mecanismo de acción con el que el *Aloe* ejerce un efecto protector y/o prevención, esta planta, sus extractos y sus compuestos tienen la posibilidad de ser empleados en productos farmacéuticos, cosméticos y alimenticios que ayuden a disminuir los riesgos y efectos secundarios observados en diversas enfermedades. Es conveniente expandir aún más los estudios de esta planta a otros tipos de enfermedades (debido a que el *Aloe* puede activar una respuesta inmunológica), profundizar más en los estudios con cáncer y lupus, entre otras dolencias de preocupación mundial.

Cabe mencionar que no existe una concentración o una dosis "milagrosa" con la cual el *Aloe* sea 100% benéfico, las concentraciones en las que se encontraron los beneficios terapéuticos varían de estudio a estudio, así como del tipo de extracto empleado (si es etanólico o acuoso), de la variedad y especie de *Aloe*, de la parte de la planta que se emplee y de la vía de administración (oral, intragástrica, tópica o inyección intraperitoneal), además depende del propósito con el que se emplee. En algunas concentraciones el *Aloe* puede ser tóxico y producir efectos indeseables¹¹⁴. Existen informes de casos

Efecto del extracto de <i>Aloe</i> o compuesto del <i>Aloe</i>	Dosis y/o concentración	Referencia
Estudios en animales		
El gel de <i>Aloe vera</i> disminuye la cardiotoxicidad inducida por doxorubicina, a través de su efecto de antioxidante.	100 y 200 mg/kg/día/10 días. Vía oral.	9
El gel de <i>Aloe vera</i> disminuye los síntomas clínicos del síndrome del ovario poliquístico en ratas hembra, recuperación del estado esteroideo del ovario.	1 mL/día/45 días. Vía oral.	109
El <i>Aloe vera</i> disminuye la infiltración mononuclear en el sistema nervioso central, los niveles de óxido nítrico y de interferón gamma en ratones con esclerosis múltiple.	120 mg/kg/día/ 7 días antes de la inducción del daño en cerebro y 21 después del daño. Vía intragástrica.	110
Estudios <i>in vitro</i>		
El extracto acuoso de <i>Aloe vera</i> disminuye el crecimiento de diferentes cepas de <i>Mycobacterium</i> .	0.2 mg por 3.5 días.	113
Los extractos de <i>Aloe vera</i> incrementan la viabilidad de macrófagos en presencia de <i>Candida albicans</i> .	Diferentes dosis del extracto del <i>Aloe</i> por 24 h.	112

Cuadro X. El *Aloe* en varios padecimientos.

aislados de alergias, sangrados internos postoperatorios, abortos y estimulación de la menstruación, pigmentación en piel, entre otros que se han descrito en otras revisiones¹.

13.0 REFERENCIAS

- Rodríguez-Rodríguez E, Darias Martín J, Díaz Romero C. Aloe vera as a functional ingredient in foods. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2010; 50: 305-326.
- Reynolds T. Aloes: the genus *Aloe*. Estados Unidos. CRC Press, 2004: 44-79, 216-245.
- Pandey R, Mishra A. Antibacterial activities of crude extract of *Aloe barbadensis* to clinically isolated bacterial pathogens. *Appl Biochem Biotechnol* 2010; 160: 1356-1361.
- Park MY, Kwon HJ, Sung MK. Evaluation of aloin and aloe-emodin as anti-inflammatory agents in aloe by using murine macrophages. *Biosci Biotechnol Biochem* 2009; 73: 828-832.
- Anilakumar KR, Sudarsha—nakrishna KR, Chandramohan G, Ilaiyaraja N, Khanum F, Bawa AS. Effect of Aloe vera gel extract on antioxidant enzymes and azoxymethane-induced oxidative stress in rats. *Indian J Exp Biol* 2010; 48: 837-842.
- Halliwell B, Gutteridge M. Free radicals in biology and medicine. 4th ed. Nueva York. USA. Oxford University Press. 2007: 80, 187-189.
- Cárdenas-Rodríguez N, Pedraza-Chaverri J. Especies reactivas de oxígeno y sistemas antioxidantes: aspectos básicos. *Educación Química* 2006; 12: 164-173.
- Singh RP, Dhanalakshmi S, Rao AR. Chemomodulatory action of Aloe vera on the profiles of enzymes associated with carcinogen metabolism and antioxidant status regulation in mice. *Phytomedicine* 2000; 7: 209-219.
- Kaithwas G, Dubey K, Pillai KK. Effect of aloe vera (*Aloe*

barbadensis Miller) gel on doxorubicin-induced myocardial oxidative stress and calcium overload in albino rats. *Indian J Exp Biol* 2011; 49: 260-268.

10. Hu Y, Xu J, Hu Q. Evaluation of antioxidant potential of aloe vera (*Aloe barbadensis miller*) extracts. *J Agric Food Chem* 2003; 51: 7788-7791.

11. Beppu H, Koike T, Shimpo K, Chihara T, Hoshino M, Ida C, Kuzuya H. Radical-scavenging effects of *Aloe arborescens* Miller on prevention of pancreatic islet B-cell destruction in rats. *J Ethnopharmacol* 2003; 89: 37-45.

12. Yagi A, Kabash A, Okamura N, Haraguchi H, Moustafa SM, Khalifa TI. Antioxidant, free radical scavenging and anti-inflammatory effects of aloe derivatives in *Aloe vera*. *Planta Med* 2002; 68: 957-960.

13. Kammoun M, Miladi S, Ben Ali Y, Damak M, Gargouri Y, Bezzine S. In vitro study of the PLA2 inhibition and antioxidant activities of *Aloe vera* leaf skin extracts. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 30.

14. Asamenew G, Bisrat D, Mazumder A, Asres K. In vitro antimicrobial and antioxidant activities of anthrone and chromone from the latex of *Aloe harlana reynolds*. *Phytother Res* 2011; 25: 1756-1760.

15. Sabeh F, Wright T, Norton SJ. Purification and characterization of a glutathione peroxidase from the *Aloe vera* plant. *Enzyme Protein* 1993; 47: 92-98.

16. Sabeh F, Wright T, Norton SJ. Isozymes of superoxide dismutase from *Aloe vera*. *Enzyme Protein* 1996; 49: 212-221.

17. Esteban A, Zapata JM, Casano L, Martín M, Sabater B. Peroxidase activity in *Aloe barbadensis* commercial gel: probable role in skin protection. *Planta Med* 2000; 66: 724-727.

18. Jain N, Vijayaraghavan R, Pant SC, Lomash V, Ali M. Aloe vera gel alleviates cardiotoxicity in streptozocin-induced diabetes in rats. *J Pharm Pharmacol* 2010; 62: 115-123.

19. Goyal PK, Gehlot P. Radioprotective effects of Aloe vera leaf extract on Swiss albino mice against whole-body gamma irradiation. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2009; 28: 53-61.
20. Rajasekaran S, Sivagnanam K, Subramanian S. Modulatory effects of Aloe vera leaf gel extract on oxidative stress in rats treated with streptozotocin. *J Pharm Pharmacol* 2005; 57: 241-246.
21. Can A, Akev N, Ozsoy N, Bolkent S, Arda BP, Yanardag R, Okyar A. Effect of Aloe vera leaf gel and pulp extracts on the liver in type-II diabetic rat models. *Biol Pharm Bull* 2004; 27: 694-698.
22. Ozsoy N, Candoken E, Akev N. Implications for degenerative disorders: antioxidative activity, total phenols, flavonoids, ascorbic acid, beta-carotene and beta-tocopherol in Aloe vera. *Oxid Med Cell Longev* 2009; 2: 99-106.
23. Yoo EA, Kim SD, Lee WM, Park HJ, Kim SK, Cho JY, Min W, Rhee MH. Evaluation of antioxidant, antinociceptive, and anti-inflammatory activities of ethanol extracts from Aloe saponaria Haw. *Phytother Res* 2008; 22: 1389-1395.
24. Loots du T, van der Westhuizen FH, Botes L. Aloe ferox leaf gel phytochemical content, antioxidant capacity, and possible health benefits. *J Agric Food Chem* 2007; 55: 6891-6896.
25. Barnes PJ, Karin M. Nuclear Factor-KB. A Pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997; 336: 1066-1071.
26. Duansak D, Somboonwong J, Patumraj S. Effects of Aloe vera on leukocyte adhesion and TNF-alpha and IL-6 levels in burn wounded rats. *Clin Hemorheol Microcirc* 2003; 29: 239-246.
27. Kim J, Lee I, Park S, Choue R. Effects of Scutellariae radix and Aloe vera gel extracts on immunoglobulin E and cytokine levels in atopic dermatitis NC/Nga mice. *J Ethnopharmacol* 2010; 132: 529-532.
28. Lin ML, Lu YC, Chung JG, Wang SG, Lin HT, Kang SE, Tang CH, Ko JL, Chen SS. Down-regulation of MMP-2 through the p38 MAPK-NF-kappaB-dependent pathway by aloe-emodin leads to inhibition of nasopharyngeal carcinoma cell invasion. *Mol Carcinog* 2010; 49: 783-797.
29. Rishi P, Rampuria A, Tewari R, Koul A. Phytomodulatory potentials of Aloe vera against Salmonella OmpR-mediated inflammation. *Phytother Res* 2008; 22: 1075-1082.
30. Habeeb F, Stables G, Bradbury F, Nong S, Cameron P, Plevin R, Ferro VA. The inner gel component of Aloe vera suppresses bacterial-induced pro-inflammatory cytokines from human immune cells. *Methods* 2007; 42: 388-393.
31. Aggarwal BB, Shishodia S, Sandur SK, Pandey MK, Sethi G. Inflammation and cancer: how hot is the link? *Biochem Pharmacol* 2006; 72: 1605-1621.
32. Park MY, Kwon HJ, Sung MK. Dietary aloin, aloesin, or aloe-gel exerts anti-inflammatory activity in a rat colitis model. *Life Sci* 2011; 88: 486-492.
33. Shin E, Shin S, Kong H, Lee S, Do SG, Jo TH, Park YI, Lee CK, Hwang IK, Kim K. Dietary Aloe reduces adipogenesis via the activation of AMPK and suppresses obesity-related inflammation in obese mice. *Immune Netw* 2011; 11: 107-113.
34. Kim SH, Cheon HJ, Yun N, Oh ST, Shin E, Shim KS, Lee SM. Protective effect of a mixture of Aloe vera and Silybum marianum against carbon tetrachloride-induced acute hepatotoxicity and liver fibrosis. *J Pharmacol Sci* 2009; 109: 119-127.
35. Prabjone R, Thong-Ngam D, Wisedopas N, Chatsuwan T, Patumraj S. Anti-inflammatory effects of Aloe vera on leukocyte-endothelium interaction in the gastric microcirculation of Helicobacter pylori-infected rats. *Clin Hemorheol Microcirc* 2006; 35: 359-366.
36. Eamlamnam K, Patumraj S, Visedopas N, Thong-Ngam D. Effects of Aloe vera and sucralfate on gastric microcirculatory changes, cytokine levels and gastric ulcer healing in rats. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2034-2039.
37. Langmead L, Makins RJ, Rampton DS. Anti-inflammatory effects of Aloe vera gel in human colorectal mucosa in vitro. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 521-527.
38. Wang M, Furuta T, Takashima M, Futami H, Shirai N, Hanai H, Kaneko E. Relation between interleukin-1beta messenger RNA in gastric fundic mucosa and gastric juice pH in patients infected with Helicobacter pylori. *J Gastroenterol* 1999; 34: 10-17.
39. Yamaoka Y, Kita M, Kodama T, Sawai N, Kashima K, Imanishi J. Induction of various cytokines and development of severe mucosal inflammation by cagA gene positive Helicobacter pylori strains. *Gut* 1997; 41: 442-451.
40. Blitz JJ, Smith JW, Gerard JR. Aloe vera gel in peptic ulcer therapy: preliminary report. *J Am Osteopath Assoc* 1963; 62: 731-735.
41. Langmead L, Feakins RM, Goldthorpe S, Holt H, Tsironi E, De Silva A, Jewell DP, Rampton DS. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral Aloe vera gel for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 739-747.
42. Yusuf S, Agunu A, Diana M. The effect of Aloe vera A. Berger (Liliaceae) on gastric acid secretion and acute gastric mucosal injury in rats. *J Ethnopharmacol* 2004; 93: 33-37.
43. Park CH, Nam DY, Son HU, Lee SR, Lee HJ, Heo JC, Cha TY, Baek JH, Lee SH. Polymer fraction of Aloe vera exhibits a protective activity on ethanol-induced gastric lesions. *Int J Mol Med* 2011; 27: 511-518.
44. Wintola OA, Sunmonu TO, Afolayan AJ. The effect of Aloe ferox Mill. in the treatment of loperamide-induced constipation in Wistar rats. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 95.
45. Wintola OA, Sunmonu TO, Afolayan AJ. Toxicological evaluation of aqueous extract of Aloe ferox Mill. in loperamide-induced constipated rats. *Hum Exp Toxicol* 2011; 30: 425-431.
46. Xu C, Ruan XM, Li HS, Guo BX, Ren XD, Shuang JL, Zhang Z. Anti-adhesive effect of an acidic polysaccharide from Aloe vera L. var. chinensis (Haw.) Berger on the binding of Helicobacter pylori to the MKN-45 cell line. *J Pharm Pharmacol* 2010; 62: 1753-1759.
47. Tamura N, Yoshida T, Miyaji K, Sugita-Konishi Y, Hattori M. Inhibition of infectious diseases by components from Aloe vera. *Biosci Biotechnol Biochem* 2009; 73: 950-953.
48. Agarwal OP. Prevention of atheromatous heart disease. *Angiology* 1985; 36: 485-492.
49. Vogler BK, Ernst E. Aloe vera: a systematic review of its clinical effectiveness. *Br J Gen Pract* 1999; 49: 823-828.
50. Pérez YY, Jiménez-Ferrer E, Zamilpa A, Hernández-Valencia M, Alarcón-Aguilar FJ, Tortoriello J, Román-Ramos R. Effect of a

- polyphenol-rich extract from Aloe vera gel on experimentally induced insulin resistance in mice. *Am J Chin Med* 2007; 35: 1037-1046.
51. Rajasekaran S, Sivagnanam K, Ravi K, Subramanian S. Hypoglycemic effect of Aloe vera gel on streptozotocin-induced diabetes in experimental rats. *J Med Food* 2004; 7: 61-66.
52. Kim K, Kim H, Kwon J, Lee S, Kong H, Im SA, Lee YH, Lee YR, Oh ST, Jo TH, Park YI, Lee CK, Kim K. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of processed Aloe vera gel in a mouse model of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Phytomedicine* 2009; 16: 856-863.
53. Rajasekaran S, Sivagnanam K, Subramanian S. Antioxidant effect of Aloe vera gel extract in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Pharmacol Rep* 2005; 57: 90-96.
54. Gundidza M, Masuku S, Humphrey G, Magwa ML. Anti-diabetic activity of Aloe excelsa. *Cent Afr J Med* 2005; 51: 115-120.
55. Beppu H, Shimpo K, Chihara T, Kaneko T, Tamai I, Yamaji S, Ozaki S, Kuzuya H, Sonoda S. Antidiabetic effects of dietary administration of Aloe arborescens Miller components on multiple low-dose streptozotocin-induced diabetes in mice: investigation on hypoglycemic action and systemic absorption dynamics of aloe components. *J Ethnopharmacol* 2006; 103: 468-477.
56. Rajasekaran S, Sivagnanam K, Subramanian S. Mineral contents of aloe vera leaf gel and their role on streptozotocin-induced diabetic rats. *Biol Trace Elem Res* 2005; 108: 185-195.
57. Rajasekaran S, Sriram N, Arulselvan P, Subramanian S. Effect of aloe vera leaf gel extract on membrane bound phosphatases and lysosomal hydrolases in rats with streptozotocin diabetes. *Pharmazie* 2007; 62: 221-225.
58. Kumar R, Sharma B, Tomar NR, Roy P, Gupta AK, Kumar A. In vivo evaluation of hypoglycemic activity of Aloe spp. and identification of its mode of action on GLUT-4 gene expression in vitro. *Appl Biochem Biotechnol* 2011; 164: 1246-1256.
59. Atiba A, Ueno H, Uzuka Y. The effect of aloe vera oral administration on cutaneous wound healing in type 2 diabetic rats. *J Vet Med Sci* 2011; 73: 583-589.
60. Chithra P, Sajithlal GB, Chandrakasan G. Influence of aloe vera on the healing of dermal wounds in diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 1998; 59: 195-201.
61. Gupta A, Upadhyay NK, Sawhney RC, Kumar R. A poly-herbal formulation accelerates normal and impaired diabetic wound healing. *Wound Repair Regen* 2008; 16: 784-790.
62. Rajasekaran S, Ravi K, Sivagnanam K, Subramanian S. Beneficial effects of aloe vera leaf gel extract on lipid profile status in rats with streptozotocin diabetes. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33: 232-237.
63. Bolkent S, Akev N, Ozsoy N, Sengezer-Inceli M, Can A, Alper O, Yanardag R. Effect of Aloe vera (L.) Burm. fil. leaf gel and pulp extracts on kidney in type-II diabetic rat models. *Indian J Exp Biol* 2004; 42: 48-52.
64. Parihar MS, Chaudhary M, Shetty R, Hemnani T. Susceptibility of hippocampus and cerebral cortex to oxidative damage in streptozotocin treated mice: prevention by extracts of *Withania somnifera* and Aloe vera. *J Clin Neurosci* 2004; 11: 397-402.
65. Hardie DG. The AMP-activated protein kinase pathway: new players upstream and downstream. *J Cell Sci* 2004; 117: 5479-5487.
66. Abdullah KM, Abdullah A, Johnson ML, Bilski JJ, Petry K, Redmer DA, Reynolds LP, Grazul-Bilska AT. Effects of Aloe vera on gap junctional intercellular communication and proliferation of human diabetic and nondiabetic skin fibroblasts. *J Altern Complement Med* 2003; 9: 711-718.
67. Tanaka M, Misawa E, Ito Y, Habara N, Nomaguchi K, Yamada M, Toida T, Hayasawa H, Takase M, Inagaki M, Higuchi R. Identification of five phytosterols from Aloe vera gel as anti-diabetic compounds. *Biol Pharm Bull* 2006; 29: 1418-1422.
68. Eshghi F, Hosseinimehr SJ, Rahmani N, Khademloo M, Norozi MS, Hojati O. Effects of Aloe vera cream on posthemorrhoidectomy pain and wound healing: results of a randomized, blind, placebo-control study. *J Altern Complement Med* 2010; 16: 647-650.
69. Casetti F, Wölflle U, Gehring W, Schempp CM. Dermocosmetics for dry skin: a new role for botanical extracts. *Skin Pharmacol Physiol* 2011; 24: 289-293.
70. Eshun K, He Q. Aloe vera: a valuable ingredient for the food, pharmaceutical and cosmetic industries a review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2004; 44: 91-96.
71. Choonhakarn C, Busaracome P, Sripanidkulchai B, Sarakarn P. A prospective, randomized clinical trial comparing topical aloe vera with 0.1% triamcinolone acetonide in mild to moderate plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 168-172.
72. Cho S, Lee S, Lee MJ, Lee DH, Won CH, Kim SM, Chung JH. Dietary Aloe vera supplementation improves facial wrinkles and elasticity and it increases the type I procollagen gene expression in human skin in vivo. *Ann Dermatol* 2009; 21: 6-11.
73. Takahashi M, Kitamoto D, Asikin Y, Takara K, Wada K. Liposomes encapsulating Aloe vera leaf gel extract significantly enhance proliferation and collagen synthesis in human skin cell lines. *J Oleo Sci* 2009; 58: 643-650.
74. Atiba A, Nishimura M, Kakinuma S, Hiraoka T, Goryo M, Shimada Y, Ueno H, Uzuka Y. Aloe vera oral administration accelerates acute radiation-delayed wound healing by stimulating transforming growth factor- β and fibroblast growth factor production. *Am J Surg* 2011; 201: 809-818.
75. Choi SW, Son BW, Son YS, Park YI, Lee SK, Chung MH. The wound-healing effect of a glycoprotein fraction isolated from aloe vera. *Br J Dermatol* 2001; 145: 535-545.
76. Hosseinimehr SJ, Khorasani G, Azadbakht M, Zamani P, Ghasemi M, Ahmadi A. Effect of aloe cream versus silver sulfadiazine for healing burn wounds in rats. *Acta Dermatovenerol Croat* 2010; 18: 2-7.
77. Khorasani G, Hosseinimehr SJ, Azadbakht M, Zamani A, Mahdavi MR. Aloe versus silver sulfadiazine creams for second-degree burns: a randomized controlled study. *Surg Today* 2009; 39: 587-591.
78. Somboonwong J, Thanamitramanee S, Jariyapongskul A, Patumraj S. Therapeutic effects of Aloe vera on cutaneous microcirculation and wound healing in second degree burn model in rats. *J Med Assoc Thai* 2000; 83: 417-425.
79. Maia Filho AL, Villaverde AB, Munin E, Aimbire F, Albertini R. Comparative study of the topical application of Aloe vera gel, therapeutic ultrasound and phonophoresis on the tissue repair in collagenase-

- induced rat tendinitis. *Ultrasound Med Biol* 2010; 36: 1682-1690.
80. Takzare N, Hosseini MJ, Hasanzadeh G, Mortazavi H, Takzare A, Habibi P. Influence of Aloe Vera gel on dermal wound healing process in rat. *Toxicol Mech Methods* 2009; 19: 73-77.
81. Jia Y, Zhao G, Jia J. Preliminary evaluation: the effects of Aloe ferox Miller and Aloe arborescens Miller on wound healing. *J Ethnopharmacol* 2008; 120: 181-189.
82. Moon EJ, Lee YM, Lee OH, Lee MJ, Lee SK, Chung MH, Park YI, Sung CK, Choi JS, Kim KW. A novel angiogenic factor derived from Aloe vera gel: beta-sitosterol, a plant sterol. *Angiogenesis* 1999; 3: 117-123.
83. Lissoni P, Rovelli F, Brivio F, Zago R, Colciago M, Messina G, Mora A, Porro G. A randomized study of chemotherapy versus biochemotherapy with chemotherapy plus Aloe arborescens in patients with metastatic cancer. *In Vivo* 2009; 23: 171-175.
84. Saini M, Goyal PK, Chaudhary G. Anti-tumor activity of Aloe vera against DMBA/croton oil-induced skin papillomagenesis in Swiss albino mice. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2010; 29: 127-135.
85. Tomasin R, Gomes-Marcondes MC. Oral administration of Aloe vera and honey reduces Walker tumour growth by decreasing cell proliferation and increasing apoptosis in tumour tissue. *Phytother Res* 2011; 25: 619-623.
86. Guo J, Xiao B, Zhang S, Liu D, Liao Y, Sun Q. Growth inhibitory effects of gastric cancer cells with an increase in S phase and alkaline phosphatase activity repression by aloe-emodin. *Cancer Biol Ther* 2007; 6: 85-88.
87. Chen SH, Lin KY, Chang CC, Fang CL, Lin CP. Aloe-emodin-induced apoptosis in human gastric carcinoma cells. *Food Chem Toxicol* 2007; 45: 2296-2303.
88. Lin ML, Lu YC, Chung JG, Li YC, Wang SG, NG SH, Wu CY, Su HL, Chen SS. Aloe-emodin induces apoptosis of human nasopharyngeal carcinoma cells via caspase-8-mediated activation of the mitochondrial death pathway. *Cancer Lett* 2010; 291: 46-58.
89. Guo J, Xiao B, Liu Q, Gong Z, Le Y. Suppression of C-myc expression associates with anti-proliferation of aloe-emodin on gastric cancer cells. *Cancer Invest* 2008; 26: 369-374.
90. Tabolacci C, Lentini A, Mattioli P, Provenzano B, Oliverio S, Carlomosti F, Beninati S. Antitumor properties of aloe-emodin and induction of transglutaminase 2 activity in B16-F10 melanoma cells. *Life Sci* 2010; 87: 316-324.
91. Chen YY, Chiang SY, Lin JG, Ma YS, Liao CL, Weng SW, Lai TY, Chung JG. Emodin, aloe-emodin and rhein inhibit migration and invasion in human tongue cancer SCC-4 cells through the inhibition of gene expression of matrix metalloproteinase-9. *Int J Oncol* 2010; 36: 1113-1120.
92. Chen YY, Chiang SY, Lin JG, Yang JS, Ma YS, Liao CL, Lai TY, Tang NY, Chung JG. Emodin, aloe-emodin and rhein induced DNA damage and inhibited DNA repair gene expression in SCC-4 human tongue cancer cells. *Anticancer Res* 2010; 30: 945-951.
93. Xiao B, Guo J, Liu D, Zhang S. Aloe-emodin induces in vitro G2/M arrest and alkaline phosphatase activation in human oral cancer KB cells. *Oral Oncol* 2007; 43: 905-910.
94. Guo JM, Xiao BX, Liu Q, Zhang S, Liu DH, Gong ZH. Anticancer effect of aloe-emodin on cervical cancer cells involves G2/M arrest and induction of differentiation. *Acta Pharmacol Sin* 2007; 28: 1991-1995.
95. Jeon W, Jeon Y, Nam M. Apoptosis by aloe-emodin is mediated through downregulation of calpain-2 and ubiquitin-protein ligase E3A in human hepatoma Huh-7 cells. *Cell Biol Int* 2012; 36: 163-167.
96. Lin ML, Lu YC, Su HL, Lin HT, Lee CC, Kang SE, Lai TC, Chung JG, Chen SS. Destabilization of CARP mRNAs by aloe-emodin contributes to caspase-8-mediated p53-independent apoptosis of human carcinoma cells. *J Cell Biochem* 2011; 112: 1176-1191.
97. Lee HZ, Yang WH, Hour MJ, Wu CY, Peng WH, Bao BY, Han PH, Bau DT. Photodynamic activity of aloe-emodin induces resensitization of lung cancer cells to anoikis. *Eur J Pharmacol* 2010; 648: 50-58.
98. El-Shemy HA, Aboul-Soud MA, Nassr-Allah AA, Aboul-Enein KM, Kabash A, Yagi A. Antitumor properties and modulation of antioxidant enzymes' activity by Aloe vera leaf active principles isolated via supercritical carbon dioxide extraction. *Curr Med Chem* 2010; 17: 129-138.
99. Jettanacheawchankit S, Sasithanasate S, Sangvanich P, Banlunara W, Thunyakitpisal P. Acemannan stimulates gingival fibroblast proliferation; expressions of keratinocyte growth factor-1, vascular endothelial growth factor, and type I collagen; and wound healing. *J Pharmacol Sci* 2009; 109: 525-531.
100. Mansourian A, Momen-Heravi F, Saheb-Jamee M, Esfehani M, Khalilzadeh O, Momen-Beitollahi J. Comparison of treatment efficacy of daily use of Aloe vera mouthwash with triamcinolone acetonide 0.1% on oral lichen planus: a randomized double-blinded clinical trial. *Am J Med Sci* 2011; 342: 447-451.
101. Salazar-Sánchez N, López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Sánchez-Siles M. Efficacy of topical Aloe vera in patients with oral lichen planus: a randomized double-blind study. *J Oral Pathol Med* 2010; 39: 735-740.
102. Jittapiromsak N, Sahawat D, Banlunara W, Sangvanich P, Thunyakitpisal P. Acemannan, an extracted product from Aloe vera, stimulates dental pulp cell proliferation, differentiation, mineralization, and dentin formation. *Tissue Eng Part A* 2010; 16: 1997-2006.
103. Yu Z, Jin C, Xin M, JianMin H. Effect of Aloe vera polysaccharides on immunity and antioxidant activities in oral ulcer animal models. *Carbohydr Poly* 2009; 75: 307-311.
104. Chandan BK, Saxena AK, Shukla S, Sharma N, Gupta DK, Suri KA, Suri J, Bhadauria M, Singh B. Hepatoprotective potential of Aloe barbadensis Mill. against carbon tetrachloride induced hepatotoxicity. *J Ethnopharmacol* 2007; 111: 560-566.
105. Lim BO, Seong NS, Choue RW, Kim JD, Lee HY, Kim SY, Yu BP, Jeon TI, Park DK. Efficacy of dietary Aloe vera supplementation on hepatic cholesterol and oxidative status in aged rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 2003; 49: 292-296.
106. Lin HJ, Chao PD, Huang SY, Wan L, Wu CJ, Tsai FJ. Aloe-emodin suppressed NMDA-induced apoptosis of retinal ganglion cells through regulation of ERK phosphorylation. *Phytother Res* 2007; 21: 1007-1014.
107. Lin HJ, Lai CC, Lee Chao PD, Fan SS, Tsai Y, Huang SY, Wan L, Tsai FJ. Aloe-emodin metabolites protected N-methyl-d-aspartate-treated retinal ganglion cells by Cu-Zn superoxide dismutase. *J Ocul*

Pharmacol Ther 2007; 23: 152-171.

108. Kodym A, Marcinkowski A, Kuku³a H. Technology of eye drops containing aloe (*Aloe arborescens* Mill.—Liliaceae) and eye drops containing both aloe and neomycin sulphate. *Acta Pol Pharm* 2003; 60: 31-39.

109. Maharjan R, Nagar PS, Nampoothiri L. Effect of *Aloe barbadensis* Mill. formulation on Letrozole induced polycystic ovarian syndrome rat model. *J Ayurveda Integr Med* 2010; 1: 273-279.

110. Mirshafiey A, Aghily B, Namaki S, Razavi A, Ghazavi A, Ekhtiari P, Mosayebi G. Therapeutic approach by *Aloe vera* in experimental model of multiple sclerosis. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2010; 32: 410-415.

111. Vázquez B, Avila G, Segura D, Escalante B. Antiinflammatory

activity of extracts from *Aloe vera* gel. *J Ethnopharmacol* 1996; 55: 69-75.

112. Farahnejad Z, Ghazanfari T, Yaraee R. Immunomodulatory effects of *Aloe vera* and its fractions on response of macrophages against *Candida albicans*. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2011; 33: 676-681.

113. Gupta R, Thakur B, Singh P, Singh HB, Sharma VD, Katoch VM, Chauhan SV. Anti-tuberculosis activity of selected medicinal plants against multi-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *Indian J Med Res* 2010; 131: 809-813.

114. Yang HN, Kim DJ, Kim YM, Kim BH, Sohn KM, Choi MJ, Choi YH. *Aloe*-induced toxic hepatitis. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 492-495.