

Plantas medicinales y derivados en dermatología (III): Centella

María Emilia Carretero Accame

Entre las especies vegetales dotadas de propiedades cicatrizantes y antisépticas principalmente, se pueden incluir plantas con aceites esenciales como por ejemplo el árbol del té (*Melaleuca alternifolia*) o plantas con taninos y quinonas como el nogal (*Juglans regia*) o con otros principios activos como saponinas caso de la centella (*Centella asiatica*), o bien productos derivados de plantas como el bálsamo del Perú, producto obtenido de *Myroxylon balsamum*. Se inicia en este artículo su estudio empezando por una de las especies más empleadas como cicatrizante, la centella.

CENTELLA

Esta especie, conocida también como hidrocotile, pertenece a la familia Apiaceae. Su nombre botánico es *Centella asiatica* (L.) Urban, sinónimo *Hydrocotyle asiatica* L. Es originaria de Sri Lanka, India, Pakistán, Malasia, Madagascar y Sudáfrica, donde crece en zonas húmedas tropicales. Se encuentra también en Centro América y la zona tropical de Oceanía. En sus lugares de origen se conoce con los nombres vulgares de Gotu Kola, Pegaga, Brahmi, Tiger Grass o Indian Penny wort.

Es una planta herbácea, perenne, rastrera, con hojas pequeñas de color verde intenso, alternas, redondeadas, cordiformes, palmatinervas, con el margen crenulado. Son largamente pecioladas, la longitud del peciolo es de cinco a diez veces mayor que el limbo. Sus flores, blancas o rosadas, muy pequeñas, van dispuestas en umbelas. Los frutos son diaquenios.

En el siglo XIX se incluyó en la farmacopea de la India, en la francesa apareció en 1884, mismo año que en el Codex, y posteriormente en las farmacopeas de todo el mundo. El primer extracto seco se creó en 1941. En la actualidad su monografía está incluida también en ESCOP y en las elaboradas por la OMS. Por su parte la EMA ha publicado un In-

forme de Evaluación con el fin de valorar los datos preclínicos y clínicos disponibles sobre la planta así como de los productos comercializados en la Comunidad Europea. En este informe se señala que los extractos que se emplean y con los que se han llevado a cabo los estudios son extractos alcohólicos o acuosos muy purificados que contienen 40% de asiaticósido y 60% de geninas (ácido asiático y ácido madecásico). Dichos extractos son: TECA (extracto valorado de *C. asiatica*), TTFCA (fracción triterpenoide total de *C. asiatica*) y TTF (fracción triterpénica total); son extractos etanólicos al 70% V/V con un alto

grado de refinado y purificación y con más de 30 años de empleo en la Unión Europea.

Según la Farmacopea Europea la droga, sumidad de Centella (*Centella asiatica herba*) consiste en las partes aéreas desecadas y fragmentadas de *Centella asiatica* (L.) Urban. Debe contener no menos del 6.0% de derivados triterpenoides totales, expresados como asiaticósido y calculados con respecto a la droga desecada.

Los principios activos de centella, responsables de su actividad, son saponinas (1-8%) en las cuales la cadena azucarada se une a la genina (ácidos triterpénicos derivados del ursano) mediante una unión éster, no una unión O-heterosídica. El saponósido mayoritario es el asiaticósido acompañado de madecásido (= asiaticósido A), asiaticósido B, etc. Se encuentran además los ácidos triterpénicos libres (asiático, madecásico, 6-OH-asiático, etc.). El contenido de estos compuestos varía significativamente según el origen de la planta. Contiene también una pequeña proporción



de aceite esencial (0,1%) constituido por un acetato de un terpeno, germacreno, cariofileno, trans-farneseno, p-cimol, etc.; flavonoides (derivados de quercetol y kaenferol principalmente); ácidos fenólicos; fitosteroles (estigmasterol, sitosterol); saponinas con esqueleto oleonónico como el ácido terminólico; carotenoides y vitaminas (B y C).

Se ha utilizado en la medicina tradicional oriental y en algunos lugares de África desde hace miles de años para diversos propósitos, como una panacea. En China por ejemplo, sus hojas se empleaban para tratar la leucorrea y la fiebre; en la medicina Ayurvédica para enfermedades asmáticas, bronquitis, leucorrea, lepra, problemas de piel, etc. En Malasia la centella se administraba además para aumentar la memoria, en casos de ansiedad, de fatiga mental, etc. En Madagascar para tratar la lepra y así se podría seguir comentando su empleo popular en otros países en casos de anemia, disentería, epilepsia, reumatismo, sífilis, hemorroides, etc. También en algunas zonas se consume como ensalada en alimentación.

En Europa se recomienda para el tratamiento de dermatosis y lesiones dérmicas como heridas (incluso infectadas), escoriaciones, quemaduras, cicatrices hipertróficas postquirúrgicas y eczemas. También se recomienda en casos de lesiones de la mucosa gástrica, incluidas úlceras gástricas, para mejorar la microcirculación en insuficiencia venosa crónica (Panorama Actual Med, 2008) y, para el tratamiento de alteraciones del sistema nervioso central (Panorama Actual Med, 2013). Realmente lo que se emplea son los diversos productos comercializados que contienen extractos de la planta ricos en triterpenos. También forma parte de preparados de aplicación en cosmética para el cuidado de la piel.

Se han realizado muy numerosos ensayos farmacológicos tanto *in vitro* como *in vivo*, y algunos ensayos clínicos, sobre las propiedades farmacológicas de los extractos de centella y algunos de sus componentes aislados. En este artículo se evaluarán únicamente aquellos cuyo objetivo ha sido demostrar

su eficacia en afecciones de la piel, así como elucidar su posible mecanismo de acción. Se han utilizado para ello diversos extractos (metanólico, etanólico y acuoso) y fracciones obtenidas de esta planta medicinal que como ya se ha comentado, aunque con diferentes denominaciones, contienen similar concentración de principios activos: 40% de asiaticósido y un 60% de una mezcla de los ácidos asiático y madecásico. Estos extractos forman parte de especialidades farmacéuticas autorizadas en la actualidad en España (CIMA: Blastestimulina®, Cemalyt®, Grail®, Nesfare®).

Los extractos, las fracciones enriquecidas en saponósidos y algunos componentes aislados han demostrado poseer actividad cicatrizante. En cultivos celulares de fibroblastos dérmicos humanos se ha comprobado que favorecen la síntesis de proteínas de la matriz extracelular, principalmente colágeno y fibronectina. Se ha confirmado que inducen la proliferación fibroblástica y, a través de la activación de la vía de las proteínas SMADs, la síntesis de colágeno tipo I, cuya deposición en la zona herida se ve favorecida por una actividad inhibitoria de la actividad de metaloproteinasas. Este incremento en la síntesis de colágeno y la proliferación y migración de los fibroblastos conducen a una aceleración de la reepitelización y de la contracción de la herida. En algunos trabajos de inves-

tigación se ha comprobado que los triterpenos son capaces de estimular además la síntesis de glicosaminoglicanos estructurales como el ácido hialurónico.

Se ha comprobado que el efecto estimulador de la síntesis de colágeno tipo I inducido por los ácidos asiático y madecásico, y los saponósidos asiaticósido y madecásido, de forma aislada y en combinación, se incrementa en presencia de ácido ascórbico en cultivos de fibroblastos dérmicos humanos. De esta forma incrementan la relación entre colágeno tipo I y tipo III, facilitando la maduración de la cicatriz. Se ha comprobado además que actúan como moduladores de la expresión de genes implicados en los procesos de angiogénesis y cicatrización y tienen actividades antimicrobianas, antioxidantes y antiinflamatorias por lo que actúan de forma favorable sobre las fases inflamatoria y proliferativa de la cicatrización. Por ejemplo, el asiaticósido parece estimular la producción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y los extractos metanólicos poseen actividad antibacteriana y antifúngica.

En cuanto al mecanismo de acción, se ha comprobado que el asiaticósido incrementa la fosforilación de las proteínas SMAD-2 y SMAD-3, y se fija a las proteínas SMAD-3 y SMAD-4, encargadas de la regulación de la síntesis de colágeno I por un mecanismo en el que no parece intervenir la ac-



tivación del receptor del factor de crecimiento transformante- β (TGF- β). Sin embargo también se ha comprobado que este compuesto es capaz de limitar la formación de queloides que se originan por hiperproliferación de fibroblastos y sobreproducción de la matriz extracelular, citocinas y factores de crecimiento, mediante un mecanismo en el que también participan estas proteínas SMAD (SMAD-7 inhibidora de la proliferación). Por ello se considera que este compuesto podría tener una actividad normalizadora de la cicatrización, promoviendo la proliferación en el caso de la cicatrización de heridas e inhibiendo la hiperproliferación en el caso de cicatrices queloides.

Los ensayos realizados con animales *in vivo* también han confirmado los efectos cicatrizantes. La aplicación tópica durante 24 días de diferentes preparados (crema, gel y ungüento) de un extracto acuoso al 1% de esta planta medicinal, en heridas abiertas en ratas, acortó significativamente el tiempo de cicatrización frente a los animales control. Se observó un incremento en la proliferación celular, síntesis de colágeno y fuerza tensil. La reepitelización fue además más rápida. La administración por vía oral o subcutánea de las saponinas de centella en ratas durante tres semanas, redujo la fase granular de la cicatrización incrementando por el contrario el contenido en colágeno y la fuerza tensil.

También en ratas albinas se ha confirmado que la administración de un extracto etanólico de centella incrementa la resistencia a la rotura de la herida en un modelo de incisión, acelera la reepitelización e incrementa la contracción de la herida. Asimismo se comprobó que atenúa el efecto retardante de la cicatrización de dexametasona.

Similares efectos se han observado en cobayas normales y diabéticas. La administración tópica de una solución al 0,2% de asiaticósido sobre heridas o la administración oral (1mg/kg de peso corporal), indujo un incremento en la concentración de hidroxiprolina y colágeno, una aceleración de la epitelización y un aumento en la fuerza

tensil de la cicatriz. En animales con diabetes inducida experimentalmente y por tanto con retardo en el proceso de cicatrización, se observaron efectos similares tras la administración de una solución de asiaticósido al 0,4%.

También se han realizado estudios conducentes a valorar la eficacia de diferentes extractos de centella para favorecer la cicatrización de quemaduras. De todos los extractos, el más eficaz es el obtenido con acetato de etilo, más rico en ácido asiático. La aplicación tópica de diferentes concentraciones de asiaticósido sobre quemaduras producidas en el dorso del ratón, mejoró su cicatrización. Los autores del trabajo apuntan hacia un efecto estimulante de la producción del factor de crecimiento endotelial que promovería la angiogénesis en el área de la herida.

Del mismo modo, el madecasósido también es eficaz en el tratamiento de heridas producidas por quemaduras. En ratón, se ha comprobado que la administración oral a dosis de 6, 12 y 24 mg/kg de peso corporal facilita el cierre de la herida de forma tiempo dependiente. En los animales tratados con la dosis más elevada se consiguió el cierre completo de la herida a los 20 días de tratamiento. Se observó un incremento en la proliferación de fibroblastos y en los niveles de hidroxiprolina, utilizado como indicador de la síntesis de colágeno en quemaduras de la piel, y como consecuencia un incremento en la reepitelización. Tanto *in vivo* como *in vitro* se ha comprobado que los saponósidos son más eficaces para curar las heridas de quemaduras que los ácidos triterpénicos y el madecasósido es más activo que el asiaticósido en este tipo de heridas.

Además de los efectos cicatrizantes y antiinflamatorios, el madecasósido ha mostrado *in vitro* efectos beneficiosos significativos en la inhibición de la hiperpigmentación debida a la radiación UV. Este estudio se llevó a cabo en un sistema de co-cultivo de keratinocitos y melanocitos.

En estudios *in vitro* e *in vivo* también se ha demostrado que los extractos y principios activos de

Centella asiática, tienen actividad antioxidante y captadora de radicales libres, así como actividad antiinflamatoria, actividades que contribuyen positivamente a la cicatrización. En macrófagos estimulados con lipopolisacáridos, inhiben la producción de NO y TNF- α , siendo el asiaticósido el saponósido más activo. Igualmente, este compuesto, administrado oralmente a ratas, disminuye el proceso inflamatorio y la fiebre en animales tratados con LPS, probablemente a través de una inhibición en la producción de TNF- α , IL-6 y PGE2, en la expresión de COX-2 y en la actividad mieloperoxidasa. Asimismo parece incrementar los niveles séricos de IL-10 y de la expresión de enzimas protectoras hepáticas.

Los ensayos clínicos son escasos. Un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado frente a placebo, realizado con 200 pacientes diabéticos en el año 2010, demostró su eficacia clínica. Se administraron dos cápsulas de extracto de centella (50 mg de asiaticósido/cápsula) después de las comidas, tres veces al día o placebo. Se valoraron los síntomas generales, características de las lesiones y tamaño y profundidad de las mismas a los 7, 14 y 21 días. Se observó una más rápida y mejor cicatrización en los pacientes diabéticos tratados con los saponósidos de centella frente al grupo tratado con placebo. La contracción de la herida fue mejor en el grupo tratado pero la formación de tejido granular fue mejor en el grupo placebo. En ninguno de los dos grupos se observaron reacciones adversas importantes.

En un estudio aleatorizado doble ciego realizado con 20 mujeres voluntarias sanas (45-60 años de edad) se ha observado que el madecasósido extraído de *Centella asiática*, aplicado en forma tópica al 0,1% junto a un 5% de vitamina C, es eficaz en la prevención del envejecimiento de la piel por exposición al sol. Tras 6 meses de tratamiento, se observó una mejoría significativa en los signos clínicos del envejecimiento de la piel (profundidad de las arrugas, elasticidad, firmeza, rugosidad e hidratación) que fueron corroborados a través de la

medición de la elasticidad de la piel y de la evaluación histológica semicuantitativa de la red de colágeno y fibras elásticas en la dermis. Dos tercios de las mujeres mostraron mejoría observando la reaparición de una red de fibras elásticas de estructura normal, lo que sugiere el efecto remodelante, tanto funcional como estructural, del daño crónico de la piel provocado por el sol en las mujeres tratadas.

Probablemente esta sea la causa de que tanto los extractos como los saponósidos aislados, formen parte de la composición de numerosos preparados cosméticos, principalmente empleados en el tratamiento y prevención de la aparición de estrías durante el embarazo y en el tratamiento de celulitis.

Por ejemplo, en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado frente a placebo se comprobó que, en combinación con aceite de rosa mosqueta, hidroxiprolisilano C y vitamina E, la centella es eficaz en la prevención y tratamiento de las estrías originadas en el embarazo. Los resultados obtenidos fueron significativamente mejores en el grupo tratado con la mezcla que en el grupo control, tanto en la disminución de las estrías ya formadas como en la prevención de su aparición.

También se ha realizado un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado frente a placebo, para comprobar la eficacia antiestrías de un preparado comercial (Trofolastina®) en forma de crema que contiene, además de un extracto de *C. asiática*, colágeno hidrolizado, α -tocoferol y elastina. Participaron en el estudio 100 mujeres embarazadas, 50 en el grupo placebo y 50 en el grupo *verum*. La crema se aplicó desde el tercer mes de embarazo, diariamente, en mamas, abdomen, nalgas y caderas. Los resultados mostraron mayor eficacia en el grupo tratado con el preparado que contenía centella, tanto en la evitación de aparición de estrías como en la severidad de las mismas.

La capacidad de los extractos de *C. asiática* para normalizar el metabolismo de las células del tejido conectivo, ejercer un efecto antiinflamatorio y drenante y regular la microcirculación, hace que éstos

se utilicen como componentes de preparados anticelulíticos. No obstante los estudios clínicos realizados hasta ahora no ofrecen una calidad metodológica adecuada. Así por ejemplo, se realizó un estudio histopatológico, doble ciego y controlado frente a placebo, con 35 pacientes, con el objetivo de evaluar el tamaño de los adipocitos en la región glúteo-femoral y deltoidea. A 20 pacientes se les administró oralmente 60 mg/día de un extracto seco de *C. asiática*, durante 90 días. Los 15 pacientes restantes se incluyeron en el grupo placebo. Los resultados mostraron una reducción del diámetro de los adipocitos y en la fibrosis interadipocitaria, en ambas regiones en los pacientes tratados, siendo mejor el efecto en la región glúteo-femoral.

En otro ensayo con 60 pacientes aquejados de celulitis se observó que la aplicación cuatro veces al día de un preparado comercial (Madedassol®), durante cuatro meses, disminuyó la progresión del proceso en el 85% de los pacientes tratados. Asimismo, en 65 pacientes con celulitis avanzada, la administración oral de este mismo preparado junto a un ajuste de la dieta durante tres meses, produjo una mejoría significativa en el 58% de los casos, mientras que en el 20% el resultado fue solo satisfactorio.

Como ya se ha comentado, los extractos de centella se han empleado en el tratamiento de queloides, aunque no está muy claro que sean útiles para este fin.

La centella se ha considerado tradicionalmente en la medicina Ayurvédica como un agente eficaz en el tratamiento de la psoriasis. En este sentido, un ensayo muy antiguo (1973) estudió el efecto de una crema preparada con hojas de centella pulverizadas sometidas a una doble decocción en agua y aceite de ricino, en el tratamiento de la psoriasis. El resultado se pudo considerar positivo, no observándose síntomas de toxicidad ni efectos adversos. Pero es preciso destacar que se trató de un ensayo clínico no controlado, que solo contó con siete pacientes, por lo que no es suficiente para recomendar su empleo en psoriasis.

Posteriormente en el año 2001 se publicó otro estudio, en este caso *in vitro* sobre la línea SVK-14 de queratinocitos humanos, comparando el efecto antiproliferativo del extracto de *C. asiática*, *Psoralea corylifolia* (contiene furanocumarinas) y ditranol. El extracto acuoso de centella fue menos potente que el de *P. corylifolia*, pero los saponósidos triterpénicos de centella presentaron valores de CI50 semejantes a los del ditranol. Sería preciso realizar nuevos ensayos que permitieran corroborar el potencial efecto tópico de esta droga como antipsoriásica.

En cuanto a los ensayos en los que se ha evaluado la eficacia de la centella asociada a otras drogas vegetales en el tratamiento de afecciones de piel, se ha comentado alguno en el tratamiento y prevención de las estrías, pero también en otro, se estudió su eficacia en la dermatitis atópica. Se trata de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con vehículo, en el que se administró un ungüento que contenía *C. asiática*, *Mahonia aquifolium* y *Viola tricolor*, durante 4 semanas a 88 pacientes (de entre 18 y 65 años) que sufrían dermatitis atópica leve a moderada. El ungüento resultó ligeramente más eficaz que el vehículo, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas. No obstante, parece ser que durante el tiempo de la experiencia el clima cambió totalmente, y un subanálisis indica que el ungüento puede ser eficaz cuando el tiempo es frío y seco.

Por último, se han publicado también dos ensayos clínicos que han demostrado la eficacia de la asociación de los extractos de *C. asiática* y *Punica granatum* en la mejoría de los síntomas de la periodontitis crónica. En uno de ellos se comprobó también que la combinación disminuye los niveles de IL-1 beta e IL-6.

POSOLOGÍA

ESCOPE recomienda por vía oral y para adultos una dosis de 0,6 g de droga desecada, en forma de infusión, tintura o extracto hasta cuatro veces al día. En niños la dosis será

proporcional a la de los adultos según edad y/o peso corporal. Por vía tópica se recomiendan preparados que contengan un 1% del extracto o tintura.

En la mayor parte de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados, en los que se ha administrado vía oral, diariamente, fracciones de triterpenos de centella en dosis de 60-180 mg, durante periodos de tiempo de hasta 12 meses, no se han reportado efectos adversos.

Por su parte EMA incluye en su informe las posologías que suelen utilizarse de los extractos y preparados comerciales. Respecto a la vía tópica: crema al 1% para mejorar la fase de granulación en heridas y úlceras que no cicatrizan, cicatrices hipertróficas, queloides en fase activa. Se recomienda la desinfección previa de la zona.

Polvo al 2% o ungüento al 1% ulceraciones cutáneas, para heridas que no cicatrizan. 2 o 3 aplicaciones al día.

El ungüento también puede aplicarse para cubrir zonas de la piel expuestas a radioterapia.

Se considera la centella una planta muy segura y bien tolerada a las dosis recomendadas. En ratón, 1g de extracto etanólico al 50%/kg de peso y por vía oral, no mostró ninguna toxicidad. Lo mismo ocurre con la administración vía i.p. de dosis de 350 mg de extracto/kg de animal (rata). La DL50 del extracto seco de centella 6:1 (etanol al 70%) en rata, es mayor de 675 mg/kg de peso. La administración crónica (30 días) por vía oral de 150 mg de extracto/kg de peso (rata), tampoco tuvo ninguna manifestación tóxica. No obstante se han descrito algunos casos de hiper-

sensibilidad y quemazón tras su administración por vía tópica. También se han referenciado algunos casos (muy pocos) de dispepsia, náuseas y dolor de cabeza leves como efectos adversos tras la administración oral. Se han referido algunos casos de eczema en dedos y manos y reacción vesicular y prurito tras la utilización de preparados comerciales.

Por su actividad proangiogénica ha de manejarse bajo el control de un especialista evitando su empleo si existe riesgo de tumoración.

Por otra parte, el asiaticósido tras dosis repetitivas sobre la piel de ratón mostró posible efecto carcinógeno. No obstante la investigación es muy antigua.

No se recomienda su administración durante el embarazo y lactancia ya que no se dispone de datos suficientes

BIBLIOGRAFIA

- Belcaro G, Maquart FX, Scoccianti M, et al. TECA (Titrated Extract of *Centella Asiatica*): new microcirculatory, biomolecular, and vascular application in preventive and clinical medicine. A status paper. *Panminerva Med* 2011, **53**(3 Suppl 1): 105-18.
- Brinkhaus B, Lindner M, Schuppan D, Hahn EG. Chemical, pharmacological and clinical profile of the East Asian medical plant *Centella asiatica*. *Phytomedicine* 2000, **7**(5): 427-48.
- Bylka W, Znajdek-Awiżeń P, Studzińska-Sroka E, et al. *Centella asiatica* in dermatology: An overview. *Phytother Res* 2014 Jan 7. doi: 10.1002/ptr.5110. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24399761.
- Bylka W, Znajdek-Awiżeń P, Studzińska-Sroka E, Brzezińska M. *Centella asiatica* in cosmetology. *Postepy Dermatol Alergol* 2013, **30**(1): 46-9.
- Carretero Accame ME. Otras plantas medicinales para alteraciones del sueño, ansiedad y depresión (I): Bacopa, Albizia, Centella. *Panorama Actual Med* 2013, **37**(365): 690-5.
- Carretero Accame ME. Plantas medicinales para alteraciones vasculares (III): centella, hamamelis, vid roja, meliloto. *Panorama Actual Med* 2007, **31**(307): 1053-8.
- CIMA: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar> (acceso 4/05/2014)
- ESCOP Monographs (The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products). Second edition, Supplement 2009, Thieme 2009.
- European Medicines Agency (EMA). Assessment report on *Centella asiatica* (L.) Urban, herba. EMA/HMPC/291177/2009, 25 November 2010.
- European Medicines Agency (EMA). Public statement on *Centella asiatica* (L.) Urban, herba. EMA/HMPC/579663/2009, 25 November 2010.
- García Hernández JÁ, Madera González D, Padilla Castiello M, Figueras Falcón T. Use of a specific anti-stretch mark cream for preventing or reducing the severity of striae gravidarum. Randomized, double-blind, controlled trial. *Int J Cosmet Sci* 2013, **35**(3): 233-7.
- Haftek M, Mac-Mary S, Le Bitoux MA, et al. Clinical, biometric and structural evaluation of the long-term effects of a topical treatment with ascorbic acid and madecassoside in photoaged human skin. *Exp Dermatol* 2008, **17**(11): 946-52.
- Jung E, Lee JA, Shin S, et al. Madecassoside inhibits melanin synthesis by blocking ultraviolet-induced inflammation. *Molecules* 2013, **18**(12): 15724-36.
- Klövekorn W, Tepe A, Danesch U. A randomized, double-blind, vehicle-controlled, half-side comparison with a herbal ointment containing *Mahonia aquifolium*, *Viola tricolor* and *Centella asiatica* for the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007, **45**(11): 583-91.
- Natarajan S, Paily PP. Effect of topical *Hydrocotyle asiatica* in psoriasis. *Indian J Dermatol* 1973, **18**(4): 82-5.
- Paocharoen V. The efficacy and side effects of oral *Centella asiatica* extract for wound healing promotion in diabetic wound patients. *J Med Assoc Thai* 2010, **93**(Suppl 7): S166-70.
- Sampson JH, Raman A, Karlsen G, et al. *In vitro* keratinocyte antiproliferant effect of *Centella asiatica* extract and triterpenoid saponins. *Phytomedicine* 2001, **8**(3): 230-5.
- Sastravaha G, Yotnuengnit P, Booncong P, Sangtherapitikul P. Adjunctive periodontal treatment with *Centella asiatica* and *Punica granatum* extracts. A preliminary study. *J Int Acad Periodontol* 2003, **5**(4): 106-15.
- Sastravaha G, Gassmann G, Sangtherapitikul P, Grimm WD. Adjunctive periodontal treatment with *Centella asiatica* and *Punica granatum* extracts in supportive periodontal therapy. *J Int Acad Periodontol* 2005, **7**(3): 70-9.
- Subban R, Veerakumar A, Manimaran R, et al. Two new flavonoids from *Centella asiatica* (Linn.). *J Nat Med* 2008, **62**(3): 369-73.
- Wu F, Bian D, Xia Y, et al. Identification of major active ingredients responsible for burn wound healing of *Centella asiatica* herbs. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012; 2012:848093. doi: 10.1155/2012/848093.