

## Review

### Uso de componentes naturales en toallitas oftalmológicas

Dr+Vet– AndersenPets

#### Introducción

Las toallitas Lintum de la marca española Dr+Vet – AndersenPets son excelentes para limpiar y desinfectar párpados, en casos de blefaritis o en casos quirúrgicos(pre o post cirugías), por sus componentes beneficiosos en estos casos.

En esta revisión, se descompondrán los cuatro principales componentes de las toallitas para examinar la evidencia científica que apoya su uso.

#### Blefaritis

El término **blefaritis** se utiliza para establecer un diagnóstico que se refiere a varias condiciones inflamatorias de los párpados, independientemente de la causa. En la mayoría de los casos, se trata de causas primarias, que suelen ser enmascarado por complicaciones secundarias del proceso inflamatorio, debido, por un lado, a la rica vascularización del párpado y a las numerosas estructuras especializadas, como las glándulas sebáceas y sudoríparas del párpado.

La blefaritis es clínicamente caracterizada por enrojecimiento, picazón, descamación y formación de costras del párpado; en casos graves, se pueden observar nódulos granulomatosos en el párpado margen. Otros signos comunes son lagrimeo y fotofobia. Los factores desencadenantes son muy diversos, ya que la blefaritis suele ser considerada una manifestación local de

procesos cutáneos más generales. Esto incluye infecciones bacterianas (especialmente **Staphylococcus** spp.), enfermedades **inmunomediadas** (p.ej., pénfigo y lupus) y **parasitarias** (Demodex, sarna, leishmaniasis) o causas fúngicas. En perros jóvenes, la blefaritis purulenta secundaria a pioderma juvenil con meibomitis (inflamación de las glándulas de Meibomio) es común. En resumen, la blefaritis implica un desequilibrio en la microbiota normal de los párpados y la barrera cutánea, provocando irritación e inflamación local.

#### 1. *Hydrocotyle asiatica* (*Centella asiatica*)

La ***Centella asiatica***, también conocida como Gotu Kola, Bua-bok, Tiger grass o Indian Pennywort, es una planta herbácea perenne miembro de la familia *Apiaceae*, también conocida como *Umbelliferae*. Tiene un importante valor tradicional, particularmente en el sudeste asiático,

debido a sus propiedades nutricionales y terapéuticas. Se ha recomendado para el tratamiento de diversas afecciones de la piel, como lupus, eczema, psoriasis, lepra y úlceras varicosas (1). De hecho, la **C. asiatica** se usa ampliamente debido a sus propiedades antimicrobianas, antioxidantes, antiinflamatorias, neuroprotectoras y cicatrizantes (2). Se ha demostrado que los extractos de **C. asiatica** influyen positivamente en la cicatrización de heridas al mejorar la síntesis de colágeno (1) y la función microcirculatoria.

El extracto de **C. asiatica** también se ha utilizado tradicionalmente para el tratamiento de los queloides.

Los queloides son causados por una mayor proliferación y deposición de colágeno, también conocidas como lesiones fibroproliferativas. Esto ocurre debido a la cicatrización anormal y causa la proliferación de colágeno más allá de los márgenes de la herida (3). El “factor de crecimiento transformante  $\beta 1$ ” (TGF- $\beta 1$ ) desempeña un papel en esta patología, ya que induce la formación de colágeno, mientras que el “inhibidor del activador del plasminógeno 1” (PAI-1) previene la acción de los activadores del plasminógeno. Estos son responsables de la disolución de los coágulos, que sellan los vasos sanguíneos, los protegen y previenen la pérdida de sangre. Por lo tanto, la inhibición tanto del TGF- $\beta 1$  como del PAI-1 por la **C. asiatica** la

convierte en un compuesto prometedor para el manejo exitoso de los queloides.

Los principales **triterpenos** presentes en la **C. asiatica** son: ácido asiático (AA), asiaticósido (AS), madecasósido (MS) o brahminósido, y ácido madecásico (MA) o ácido brahmico (4). La cantidad de estos compuestos bioactivos en la planta depende del tejido y el ecotipo utilizado para su extracción, ya sea alcohólica o acuosa (5). El tratamiento oral y tópico del extracto alcohólico de **C. asiatica** se ha demostrado que estimula la síntesis, maduración y reticulación del colágeno en ratones (6). Esta cicatrización mejorada también se observó en cobayas diabéticas después de la aplicación de una crema que contenía 0,4% de asiaticósido en heridas por punción. Esto ocurrió debido a la mayor estimulación de la síntesis de colágeno e hidroxiprolina en las heridas. La mejora de la cicatrización de heridas, en particular la angiogénesis (7), podría deberse a la estimulación del colágeno I, así como al aumento de la producción del “factor de crecimiento de fibroblastos” (FGF) y del “factor de crecimiento endotelial vascular” (VEGF). Esto ocurre mediante la activación de la vía independiente de la “quinasa T $\beta$ R2” (8). En la angiogénesis temprana, el FGF promueve la proliferación de células endoteliales. Asimismo, el VEGF contribuye a la formación de nuevos capilares mediante la regulación de la proliferación,

diferenciación y migración celular (9). Además, el VEGF estimula la vasodilatación y la formación de la matriz extracelular (10). Se ha demostrado que la **C. asiatica** tiene un efecto antiinflamatorio, asociada a la reducción de la interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), así como de la prostaglandina E2 (PGE2) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2). Además, se ha demostrado que la **C. asiatica** reduce la inflamación al inhibir la actividad de la lipoxigenasa y disminuir la actividad de las proteinasas, inhibiendo así la desnaturalización proteica.

#### Efectos de Centella asiatica en la cicatrización de heridas

Dos ensayos (11,12) midieron el efecto del tratamiento con **C. asiatica** en el tiempo de cicatrización. Chiaretti et al. (12) suplementaron a 98 pacientes que sufrían de fisura anal crónica con comprimidos de 60 mg de **C. asiatica** dos veces al día durante 15 días y compararon los resultados con un grupo de control que recibió el tratamiento tradicional. El grupo suplementado con **C. asiatica** mostró un tiempo de cicatrización más corto (media de 3 semanas) en comparación con el grupo de control, que necesitó un promedio de 4 semanas para sanar, aunque esta diferencia no alcanzó la significancia ( $p = 0,07$ ). En este estudio, el tiempo de cicatrización se determinó por el tiempo necesario para que la herida dejara

de sangrar. Este método de medición del tiempo de cicatrización puede diferir de otros estudios, ya que también puede medirse como el tiempo que la herida necesita para cerrarse por completo. Saeidinia et al. (11) trataron a 75 pacientes que sufrían quemaduras de segundo grado. Estos pacientes fueron tratados tópicamente una vez al día, ya sea con Centriderm (un ungüento tópico que contiene **C. asiatica**) o crema de sulfadiazina de plata al 1%. Este último se utiliza normalmente como tratamiento estándar; por lo tanto, se utilizó como control en este estudio. El grupo de estudio sanó más rápido que el grupo de control, necesitando un promedio de 14,67 días, en comparación con los 21 días requeridos por el grupo de control ( $p = 0,001$ ). Además, el tiempo medio para la reepitelización en el grupo de **C. asiatica** también fue menor, en concreto de 13,7 días. El grupo control tardó unos 20 días de media ( $p < 0,0001$ ). Una razón para este resultado podría ser el efecto de **C. asiatica** en la producción de VEGF que, a su vez, es estimulada por la producción de proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1) por los queratinocitos e IL-1 $\beta$  por los macrófagos, acelerando así la cicatrización de la herida. Cabe destacar que este es el único estudio en el que se incluyeron pacientes menores de 18 años. Los criterios de inclusión de este estudio comenzaron a partir de los 14 años, lo cual

difiere de los criterios habituales en ensayos clínicos con adultos.

En conclusión, el tratamiento con **C. asiatica** podría mejorar la cicatrización de las heridas gracias a una mayor angiogénesis y a su efecto antiinflamatorio. Además, este efecto antiinflamatorio puede reducir la hinchazón, el enrojecimiento y el dolor en la zona de la herida gracias a la disminución de la PGE2 y otros factores inflamatorios (13).

## 2. Ácido etilendiaminotetraacético

El **ácido etilendiaminotetraacético (EDTA)** es un conocido agente quelante de metales, ampliamente utilizado para el tratamiento de pacientes que han sido envenenados con iones de metales pesados como mercurio y plomo. Más recientemente, el **EDTA** se ha utilizado como un agente permeante y sensibilizante para tratar afecciones asociadas con biopelículas en odontología, en dispositivos médicos y en medicina veterinaria. En el caso de la medicina veterinaria, el **EDTA** se formula como una solución de **EDTA** que se utiliza comercialmente para **tratar infecciones relacionadas con biofilms** en los oídos de los perros. También se están desarrollando y empleando composiciones de **EDTA** para reducir biopelículas en catéteres intravasculares y urinarios y, por lo tanto, representan un agente **antibiofilms**, que puede ayudar significativamente a reducir las infecciones del torrente sanguíneo

relacionadas con el catéter. Existe una creciente evidencia de que el **EDTA**, específicamente el **EDTA tetrasódico (tEDTA)**, es un agente antimicrobiano y antibiopelícula por derecho propio. Basándonos en las características del **EDTA**, el objetivo de esta revisión es conocer más sobre el **tEDTA** como potencial agente antimicrobiano y **antibiofilm** para su uso en el cuidado de la piel y heridas (14).

### **La relevancia clínica de los biofilms**

Los microorganismos se encuentran contaminando o colonizando todas las heridas (15) Cuando una herida es colonizada por microorganismos, estos sobreviven como comunidades polimicrobianas encerradas dentro de una matriz de sustancia polimérica extracelular (EPS). Esta comunidad de microorganismos se une entre sí, a menudo junto a una superficie, y forma agregados celulares. Estos agregados celulares se conocen como microcolonias. La combinación de una comunidad de microorganismos, encerrada dentro de EPS autogenerado y adherida a una superficie (líquida o sólida) se define simplemente como un **biofilm** (15). Los **biofilms** se forman dentro de todas las heridas, pero las prácticas utilizadas normalmente impiden tener una imagen real de su incidencia, prevalencia y patogenicidad (16). Las propiedades del **biofilm** proporcionan una barrera a las células fagocíticas y a los agentes

antimicrobianos, en particular los antibióticos, que retrasan la cicatrización de la herida y aumentan el riesgo de infección del paciente.

### **Uso de EDTA como antiséptico**

El efecto del **EDTA** sobre las bacterias se reportó hace 50 años. Numerosas composiciones y combinaciones de **EDTA** ofrecen potentes propiedades antisépticas y funcionan como agentes antimicrobianos contra bacterias y levaduras patógenas (17). Las composiciones de **EDTA** son altamente eficaces para eliminar los **biofilms** existentes y prevenir su formación.

Los efectos antimicrobianos del **EDTA** se han demostrado para una gama de microorganismos clínicos que incluyen bacterias Gramnegativas y Grampositivas, levaduras, amebas y hongos. La integridad de la lámina externa de la membrana externa de las bacterias Gramnegativas se mantiene mediante interacciones hidrofóbicas de lipopolisacáridos (LPS) e interacciones de proteínas LPS. Los cationes divalentes como  $Mg^{2+}$  son esenciales para estabilizar las cargas negativas de la cadena de oligosacáridos del componente LPS. Se ha demostrado que el **EDTA** elimina los iones  $Mg^{2+}$  y  $Ca^{2+}$  de la pared celular externa de las bacterias Gramnegativas, liberando así hasta el 50% de las moléculas de LPS y exponiendo los fosfolípidos de la membrana interna, mejorando la eficacia de

otros antimicrobianos (18). De manera similar, se dice que el efecto del EDTA en las levaduras actúa mediante la formación de complejos con los iones Mg y Ca de la membrana, y las diferentes eficacias del **EDTA** se atribuyen a las diferentes especies de levaduras. Este efecto podría deberse a las sutiles diferencias en la composición de fosfolípidos de las membranas. Se cree que la actividad antifúngica del **EDTA** se debe probablemente a su efecto inhibitorio sobre el crecimiento, que causa la muerte de los hongos al competir con los sideróforos por las trazas de iones de hierro y calcio, esenciales para el mantenimiento del ciclo de vida de los hongos (19).

### **3. Ácido hialurónico**

La principal molécula implicada en la hidratación de la piel es el **ácido hialurónico (AH)** (20). Su aplicación en dermatología ha aumentado en los últimos años gracias a sus propiedades higroscópicas, reológicas y viscoelásticas. El **AH** se ha utilizado en inyecciones de relleno y se ha incluido en cosmecéuticos de uso tópico (21). El **AH** tópico puede ofrecer beneficios complementarios. Diversos autores sostienen que los cosmecéuticos de aplicación tópica basados en **AH** pueden mejorar la hidratación y la elasticidad de la piel (20).

La epidermis está compuesta por queratinocitos que forman el estrato

córneo, con melanocitos dispersos en la capa basal. La dermis está compuesta predominantemente por la matriz extracelular, compuesta de colágeno y fibras elásticas, proteoglicanos y **glicosaminoglicanos (GAGs)** (22).

Los GAG son polisacáridos lineales de gran tamaño y constituyen un componente principal de la matriz extracelular. Existen seis tipos de GAG: condroitín sulfato, dermatán sulfato, queratán sulfato, heparán sulfato, heparina y el **AH** (23).

El **AH** tiene una vida media inferior a un día en la piel y se degrada por hialuronidasas y mediante reacciones no enzimáticas (20,21). A pesar de su estructura simple, el **AH** desempeña numerosas funciones biológicas que dependen de su tamaño y resultan de su interacción con ciertas proteínas de unión y receptores de superficie. El **AH** se une a las moléculas de la matriz extracelular y a los receptores de la superficie celular, regulando así el comportamiento celular mediante el control del macroambiente y el microambiente tisular.

El **AH** disponible comercialmente puede aislarse de fuentes animales o por fermentación bacteriana, y se puede aplicar en diversas indicaciones y formas farmacéuticas. El **AH** presenta una buena biocompatibilidad gracias a la similitud de su estructura molecular entre diferentes

especies, lo que le confiere propiedades biodegradables (24).

### **Efecto de hidratación del AH**

La hidratación de la piel es un indicador importante del mantenimiento de una barrera cutánea adecuada en enfermedades cutáneas patológicas. La hidratación de la piel depende fundamentalmente del agua ligada al **AH** en la dermis y en la zona vital de la epidermis, mientras que el mantenimiento de la hidratación depende esencialmente del estrato granuloso (20). El **AH** es una molécula higroscópica con la capacidad de fijar 1000 veces su volumen en agua. Debido a esta excepcional capacidad de absorción de agua, el **AH** es capaz de hidratar tanto el estrato córneo como la dermis. Se ha clasificado típicamente como un humectante, ya que atrae agua de la dermis a la epidermis (20,21). El **AH** en la dermis regula el equilibrio hídrico, la presión osmótica y el flujo iónico, y funciona como un tamiz, excluyendo ciertas moléculas, mejorando el dominio extracelular de las superficies celulares y estabilizando las estructuras cutáneas mediante interacciones electrostáticas. Los fibroblastos dérmicos proporcionan la maquinaria para formar el **AH** dérmico y se consideran el objetivo de los intentos farmacológicos para mejorar la hidratación de la piel. Desafortunadamente, el **AH**

exógeno se elimina de la dermis y se degrada rápidamente (20).

#### El AH ayuda al proceso de curación.

El AH posee propiedades cicatrizantes y, por lo tanto, es una herramienta importante en el tratamiento de heridas agudas como quemaduras y pie diabético (25). Las cicatrices posquirúrgicas también pueden beneficiarse de las propiedades cicatrizantes del AH tópico (cómo de un cierre más rápido de la herida), como lo demuestra un ensayo clínico aleatorizado con 21 voluntarios (la mayoría mujeres) que evaluó diferentes cremas reparadoras de la piel investigando la fiabilidad de la inducción de heridas mediante láser (26).

#### 4. Centaurea cyanus

**Centaurea cyanus** (aciano) es una planta medicinal tradicional con creciente interés científico debido a su doble actividad en la **modulación de la inflamación** y la **inhibición del crecimiento microbiano**, dos aspectos esenciales en la cicatrización de heridas y la reparación de la barrera cutánea. Las cabezas de flores de **C. cyanus** son una droga cruda bien conocida utilizada en la medicina tradicional europea en el tratamiento de inflamación ocular leve.

#### **Actividad antiinflamatoria**

Diferentes experimentos farmacológicos han demostrado que los polisacáridos extraídos de **C. cyanus** presentan

propiedades antiinflamatorias y que interfieren con la cascada del complemento. Estos polisacáridos están formados sobre todo por ácido galacturónico, arabinosa, glucosa, ramnosa y galactosa.

Un estudio de Garbacki et al. (27) demostró que los extractos acuosos de flores de **C. cyanus** inhiben significativamente la inflamación in vivo utilizando modelos de ratas y ratones.

En el estudio se utilizaron dos extractos solubles en agua de **C. cyanus**. La fracción insoluble en etanol inhibió el edema inducido por carragenina mientras fracción soluble en etanol, utilizado en alta dosis, presentó efecto antiinflamatorio en esta prueba.

#### **Actividad antibacteriana**

En un estudio realizado por Haziri et al. (28) se valoró la actividad antibacteriana de diferentes extractos orgánicos de **C. cyanus** silvestres. Se probaron diferentes extractos de **C. cyanus** (con metanol, etilo acetato, acetona, dietilo éter, agua y cloroformo) contra cuatro bacterias: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes* y *Escherichia coli*.

La actividad antibacteriana era determinada utilizando el método de difusión en disco de agar. Los extractos de *Centaurea cyanus* fueron evaluados por su actividad antibacteriana, utilizando la penicilina G como estándar de comparación. Según los

resultados, los extractos obtenidos con agua y acetato de etilo fueron los que mostraron mayor actividad.

El extracto en acetato de etilo presentó actividad antibacteriana en todas las concentraciones evaluadas (1, 3 y 5 mg/mL) frente a *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Listeria monocytogenes*. En particular, a una concentración de 5 mg/mL, este extracto mostró una zona de inhibición de 12 mm contra *E. coli*, siendo uno de los resultados más destacados.

Asimismo, el extracto acuoso a 5 mg/mL también presentó una zona de inhibición de 12 mm frente a *E. coli* y una actividad

comparable a la penicilina G contra *S. aureus*.

Estos resultados indican que los extractos acuosos y de acetato de etilo de *C. cyanus* poseen una notable actividad antibacteriana, atribuida a su contenido en metabolitos secundarios como **fenoles y flavonoides**.

#### Uso de *C. cyanus* en toallitas oftálmicas

En conjunto, las propiedades antiinflamatorias y antimicrobianas de ***Centaurea cyanus*** la hacen adecuada para formulaciones veterinarias tópicas, como en las toallitas perioculares Lintum.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Brinkhaus B, Lindner M, Schuppan D, Hahn EG. Chemical, pharmacological and clinical profile of the East Asian medical plant *Centella asiatica*. *Phytomedicine* [Internet]. 2000 Oct 1 [cited 2025 May 22];7(5):427–48. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0944711300800653?via%3Dihub>
2. Prakash V, Jaiswal N, Srivastava M. A review on medicinal properties of *Centella asiatica*. Vol. 10, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. Innovare Academics Sciences Pvt. Ltd; 2017. p. 69–74.
3. Scott LN, Bergfeld WF, Belsito D V., Hill RA, Klaassen CD, Liebler DC, et al. Safety Assessment of Saccharide Esters as Used in Cosmetics. *Int J Toxicol*. 2021 Oct 1;40(2\_suppl):52S-116S.
4. James J, Dubery I. Identification and quantification of triterpenoid centelloids in *Centella asiatica* (L.) Urban by densitometric TLC. *Journal of Planar Chromatography – Modern TLC*. 2011 Feb;24(1):82–7.
5. Coldren CD, Hashim P, Ali JM, Oh SK, Sinsky AJ, Rha C. Gene expression changes in the human fibroblast induced by *Centella asiatica* triterpenoids. *Planta Med*. 2003 Aug;69(8):725–32.
6. Shukla A, Rasik AM, Jain GK, Shankar R, Kulshrestha DK, Dhawan BN. In vitro and in vivo wound healing activity of asiaticoside isolated from *Centella asiatica*. *J Ethnopharmacol*

[Internet]. 1999 Apr 1 [cited 2025 May 22];65(1):1–11. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S037887419800141X?via%3Dihub>

7. Liu M, Dai Y, Li Y, Luo Y, Huang F, Gong Z, et al. Madecassoside isolated from *Centella asiatica* herbs facilitates burn wound healing in mice. *Planta Med.* 2008 Jun;74(8):809–15.
8. Feng X, Huang D, Lin D, Zhu L, Zhang M, Chen Y, et al. Effects of Asiaticoside Treatment on the Survival of Random Skin Flaps in Rats. *J Invest Surg.* 2021 Jan;34(1):107–17.
9. Zhang F, Lineaweaver W. Acute and Sustained Effects of Vascular Endothelial Growth Factor on Survival of Flaps and Skin Grafts. *Ann Plast Surg.* 2011 May;66(5):581–2.
10. Angelos PC, Winn SR, Kaurin DS, Holland J, Wax MK. Evaluating Revascularization and Flap Survival Using Vascular Endothelial Growth Factor in an Irradiated Rat Model. *Arch Facial Plast Surg.* 2011 May 1;13(3).
11. Saeidinia A, Keihanian F, Lashkari AP, Lahiji HG, Mobayyen M, Heidarzade A, et al. Partial-thickness burn wounds healing by topical treatment: A randomized controlled comparison between silver sulfadiazine and centiderm. *Medicine.* 2017 Mar;96(9):e6168.
12. Chiaretti M, Fegatelli DA, Ceccarelli G, Carru GA, Pappalardo G, Chiaretti AI. Comparison of Flavonoids and *Centella asiatica* for the treatment of chronic anal fissure. A randomized clinical trial. *Ann Ital Chir.* 2018;89:330–6.
13. Arribas-López E, Zand N, Ojo O, Snowden MJ, Kochhar T. A Systematic Review of the Effect of *Centella asiatica* on Wound Healing. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Mar 10;19(6).
14. Finnegan S, Percival SL. EDTA: An Antimicrobial and Antibiofilm Agent for Use in Wound Care. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2015 Jul;4(7):415–21.
15. Percival S, Cutting K, editors. *Microbiology of Wounds.* CRC Press; 2010.
16. James GA, Swogger E, Wolcott R, Pulcini E deLancey, Secor P, Sestrich J, et al. Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair and Regeneration.* 2008 Jan 13;16(1):37–44.
17. Finnegan S, Percival SL. EDTA: An Antimicrobial and Antibiofilm Agent for Use in Wound Care. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2015 Jul 1;4(7):415–21.
18. Leive L. Release of lipopolysaccharide by EDTA treatment of *E. coli*. *Biochem Biophys Res Commun.* 1965 Nov;21(4):290–6.
19. Amich J, Calera JA. Zinc acquisition: a key aspect in *Aspergillus fumigatus* virulence. *Mycopathologia.* 2014 Dec;178(5–6):379–85.
20. Papakonstantinou E, Roth M, Karakiulakis G. Hyaluronic acid: A key molecule in skin aging. *Dermatoendocrinol.* 2012 Jul 1;4(3):253–8.
21. Vasvani S, Kulkarni P, Rawtani D. Hyaluronic acid: A review on its biology, aspects of drug delivery, route of administrations and a special emphasis on its approved marketed products and recent clinical studies. *Int J Biol Macromol.* 2020 May 15;151:1012–29.

22. Chambers ES, Vukmanovic-Stejic M. Skin barrier immunity and ageing. *Immunology*. 2020 Jun;160(2):116–25.
23. Shin JW, Kwon SH, Choi JY, Na JI, Huh CH, Choi HR, et al. Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 29;20(9).
24. Zhu J, Tang X, Jia Y, Ho CT, Huang Q. Applications and delivery mechanisms of hyaluronic acid used for topical/transdermal delivery - A review. *Int J Pharm*. 2020 Mar 30;578:119127.
25. Voigt J, Driver VR. Hyaluronic acid derivatives and their healing effect on burns, epithelial surgical wounds, and chronic wounds: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Wound Repair Regen*. 2012;20(3):317–31.
26. Sabadotto M, Theunis J, Black D, Mengeaud V, Schmitt AM. In vivo assessment of the effect of a cream containing Avena Rhealba<sup>®</sup> extract and hyaluronic acid on the restoration of the skin barrier in de-epidermised skin produced with an erbium-YAG laser. *Eur J Dermatol*. 2014;24(5):583–8.
27. Garbacki N, Gloaguen V, Damas J, Bodart P, Tits M, Angenot L. Anti-inflammatory and immunological effects of *Centaurea cyanus* flower-heads [Internet]. Vol. 68, *Journal of Ethnopharmacology*. 1999. Available from: [www.elsevier.com/locate/jethpharm](http://www.elsevier.com/locate/jethpharm)
28. Haziri A, Faiku F, Rudhani I, Mehmeti I, Motori D. Antibacterial activity of different extracts of *Centaurea cyanus* (L.) growing wild in Kosovo. *Oriental Journal of Chemistry*. 2017;33(4):1636–41.