

ARTICULO ORIGINAL

Eficacia de la crema de *Rhizophora mangle* I al 50% en el tratamiento local de las quemaduras dérmicas AB.

Effectiveness of *Rhizophora mangle* I cream at 50 % for the local treatment of AB skin burns.

Vilma Kenia Fondén Rivero; ¹ Ana Delmás Figueredo; ² Carmen Herrero Pacheco; ³ Annia Torres Nuevo. ⁴

1 Licenciada en Química. Máster en Medicina Bioenergética y Naturalista. Asistente. Filial de Ciencias Médicas Haydeé Santamaría Cuadrado. Manzanillo. Granma. Email: keniaf@ftecgrm.sld.cu

2 Licenciada en Química. Máster en Medicina Bioenergética y Naturalista. Asistente. Filial de Ciencias Médicas Haydeé Santamaría Cuadrado. Manzanillo. Granma.

3 Licenciada en Química y Biología. Máster en Medicina Bioenergética y Naturalista. Asistente. Filial de Ciencias Médicas Haydeé Santamaría Cuadrado. Manzanillo. Granma.

4 Especialista de Primer Grado en Bioquímica Clínica. Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Manzanillo. Granma.

RESUMEN

Se realizó un estudio experimental tipo ensayo clínico fase IIb controlado, monocéntrico, con el objetivo de evaluar la eficacia de la crema de *Rhizophora*

mangle L al 50 % en el tratamiento local de quemaduras dérmicas AB. El universo de estudio estuvo conformado por 71 pacientes que acudieron al servicio de urgencia de Caumatología del Hospital "Celia Sánchez Manduley" de Manzanillo, con criterio de diagnóstico para la inclusión en la investigación en el período comprendido entre julio y octubre del 2009. La muestra estuvo integrada por 49 pacientes, los cuales fueron distribuidos de forma aleatoria en 2 grupos: el grupo A (control) recibió el tratamiento con los medicamentos industriales esenciales y el grupo B (experimental) recibió tratamiento con la crema de *Rhizophora mangle* L al 50 %. El resultado obtenido se evaluó a través del análisis estadístico por el método de prueba de hipótesis para la comparación de proporciones de grupos independientes, demostrándose que la crema de *Rhizophora mangle* L al 50 % es tan eficaz como el tratamiento convencional.

Descriptores DeCS: RHIZOPHORACEAE; QUEMADURAS; FITOTERAPIA.

ABSTRACT

It was performed a clinical experimental research of the controlled, monocentric phase IIb in order to evaluate the effectiveness of the *Rhizophora Mangle* L at 50% for the treatment of AB skin burns. The universe consisted of 71 patients that came to the caumatology service at Celia Sanchez Manduley Hospital in Manzanillo with the diagnostic criterion for the inclusion in the investigation during the period from November 2008 to October 2009. The sample was made by 49 patients who were distributed at random into two groups, A and B. Group A (control) recieved the treatment with conventional medications and group B (experimental) recieved the treatment with the *Rhizophora mangle* cream. The results abtained were evaluated through the statistical analysis with the hypothesis method for the comparison of proportion of independent groups, evidencing that the *Rhizophora Mangle* L cream is as efficient as the conventional treatment.

Subject heading: RHIZOPHORACEAE; BURNS; PHYTOTHERAPY.

INTRODUCCIÓN

Las investigaciones y el desarrollo de nuevos medicamentos constituyen uno de los espacios de creación científica que más llama la atención en el mundo contemporáneo, debido a la aparición de nuevos procesos patológicos, las consecuencias negativas que estos provocan y la necesidad que tiene el hombre de mejorar la calidad de vida.

Actualmente en Cuba se trabaja en las investigaciones de plantas medicinales para la obtención de fitofármacos encaminados a la solución de diferentes enfermedades de animales y humanos y así sustituir medicamentos genéricos deficitarios en nuestras condiciones actuales.^{1,2}

La *Rhizophora mangle* L, tradicionalmente conocida como mangle rojo, crece y se desarrolla en zonas costeras, su corteza es utilizada tanto en el curtido de pieles como en la preparación de fitofármacos en las industrias farmacéuticas con fines terapéuticos. Esta especie presenta alto contenido de taninos y se ha empleado tradicionalmente en los procesos de cicatrización de heridas, además posee propiedades etnofarmacológicas expresadas como astringente, hemostático, febrífugo, antifúngico, antidiarréico, para el tratamiento de hemoptisis, mordedura o picadura de animales marinos venenosos, contra las anginas de pecho, tuberculosis pulmonar, lepra, hemorragias, disentería, elefantiasis, úlcera sifilítica y leprosa.³

Se utiliza en las aftas bucales, úlceras y quistes anales, enfermedades gastrointestinales y estudios de toxicidad; demostrando científicamente efectos favorables en la curación.

Como se señala en diversos estudios científicos esta planta es un importante antiséptico y cicatrizante de heridas por lo que puede tener efectos beneficiosos en las quemaduras.³⁻⁹

Las heridas quemaduras son lesiones traumáticas de la piel de diferente extensión y profundidad, producidas por diversos agentes etiológicos que pueden ser físicos, químicos y biológicos que provocan alteraciones hísticohumorales importantes que,

de no tratarse a tiempo, pueden dejar secuelas invalidantes o deformantes, incluso llevar al paciente a la muerte.

La creciente necesidad de desarrollar nuevos medicamentos a partir de nuestras propias fuentes de materia prima, que permitan elevar la calidad de vida con un mínimo de costo, motivó al estudio relacionado con la utilización de esta planta en las quemaduras, conociendo que éstas últimas constituyen el traumatismo más grave que el ser humano puede tener, como resultado de la energía térmica sobre la piel y otros tejidos.¹⁰⁻¹² Por lo que nos propusimos evaluar la eficacia de la crema de *Rhizophora mangle* L al 50% en el tratamiento local de las quemaduras dérmicas AB.

La novedad de la investigación está dada en la descripción, evaluación y propuesta de un nuevo fitofármaco, la crema de *Rhizophora mangle* L al 50 % con buenos resultados, en la cicatrización de lesiones dérmicas AB. El tema que se investiga es de gran actualidad, está incluido en los Programas Ramales y Territoriales del país. El trabajo aporta un nuevo medicamento de línea natural tan eficaz como el que se utiliza tradicionalmente de línea industrial.

MÉTODO

Se realizó un estudio experimental tipo ensayo clínico fase IIb controlado, monocéntrico, El universo de estudio estuvo conformado por 71 pacientes que acudieron al servicio de urgencia de Caumatología del Hospital "Celia Sánchez Manduley" de Manzanillo, Provincia Granma, La muestra estuvo integrada por 49 pacientes, distribuidos de forma aleatoria en 2 grupos: el grupo A con 25 pacientes (control) recibió el tratamiento con Sulfadiazina de plata al 1%, y el grupo B con 24 pacientes (experimental) recibió tratamiento con la crema de *Rhizophora mangle* L al 50 %.

Criterios diagnósticos de quemaduras dérmicas AB: Pacientes con lesiones de piel, de color rojo cereza, exudativas, dolorosas, consistencia normal, localizadas en regiones planas, con índice de gravedad de 4 ó menos y provocadas por líquidos calientes o hirvientes.

Criterios de inclusión: Voluntariedad para someterse a la investigación, mediante consentimiento escrito, según el protocolo de Helsinki, pacientes que cumplen con los criterios diagnósticos

Criterios de exclusión: Embarazadas, padecer de Diabetes Mellitus, estar recibiendo tratamiento con drogas inmunosupresivas, pacientes VIH positivo, infecciones mixtas, Las lesiones locales en la cara y los genitales, pacientes mal nutridos.

Criterios de salida: Resistencia al tratamiento.

Los pacientes incluidos, fueron participantes voluntarios a los que se les solicitó el consentimiento de inclusión de forma oral y escrita previa explicación por parte de la autora de la investigación y del personal médico responsable del tratamiento; se insistió en las características del ensayo clínico, sus objetivos y ventajas, se aclaró que el Rhizophora Mangle L tiene probado un cierto efecto fototóxico por lo que las quemaduras tratadas con este fitofármaco no deben exponerse a los rayos UV-, así como en el derecho que le asiste de abandonar el estudio si así lo desea.

Caracterización fitoquímica

Tomando en consideración que la Rhizophora Mangle L tradicionalmente conocida como mangle rojo es una de las plantas medicinales de gran uso popular y poco estudiada en nuestra provincia, realizamos el estudio fitoquímico de la especie recolectada en la zona sur de las costas manzanilleras en la provincia de Granma, según los requisitos de agrotécnia para no afectar sus principios activos, se recolectó de forma manual y en condiciones frescas de temperatura: posteriormente se procedió a su secado en estufa a 60 ° C durante tres días (72 horas).

En el Centro de Estudio de Química Aplicada de la Universidad de Granma se realizó el tamizaje fitoquímico a la corteza del mangle rojo, para la obtención de los extractos etéreos, alcohólicos y acuosos, se realizaron extracciones sucesivas con solventes de polaridad creciente con la finalidad de lograr un mayor agotamiento del material vegetal seco. A cada extracto se le realizaron los ensayos específicos para los metabolitos secundarios que de acuerdo a su solubilidad podían haber sido extraídos en cada solvente. Posteriormente utilizamos la metodología reportada por Payo y Sandoval ^{13, 14} empleándose técnicas simples, rápidas y selectivas para la

determinación de los metabolitos secundarios basadas en la realización de ensayos químicos cualitativos, utilizando diferentes reactivos donde pudimos observar manifestaciones químicas como: la aparición de determinado color, formación de precipitados coloreado o no, formación de espuma, etc. Esto es indicativo de la presencia de los metabolitos identificados: taninos, alcaloides, carbohidratos reductores, aminoácidos libres, triterpenos, ácidos grasos y resina (tabla 1).

Tabla 1. Resultados de la caracterización fitoquímica de la corteza del Mangle Rojo.

Ensayos	Extracto etéreo	Extracto alcohólico	Extracto acuoso
Sudan III	ácidos grasos		
Mayer	alcaloides	alcaloides	alcaloides
Baljet	-		-
Espuma	-	-	-
Shinoda	-	-	-
Wagner		-	-
Mucílago		-	
Feling		Carbohidratos reductores	Carbohidratos reductores
Bortrager		-	-
Resinas		resina	-
Liebermann-Burchard		triterpenos	-
Ninhidrina		Aminoácidos libres	-
Antocianidinas			-
Cloruro férrico		taninos	taninos

Estos ensayos no brindan un criterio absoluto y confirmativo de la presencia de estos compuestos, pues se pueden producir numerosas interferencias en estas reacciones, sin embargo, esta técnica sí da un criterio de la composición química que pueda existir en un extracto de una droga vegetal.

En el laboratorio municipal de plantas medicinales de Manzanillo se realizó la extracción de los principios activos de la planta investigada. Para ello se aplicó el método de repercolación (método de extracción que consiste en pasar el menstuo a través de la droga cruda previamente macerada que se encuentra en el percolador), se obtuvo el extracto fluido según las normas cubanas para ensayos de mangle, posteriormente se sometió a un proceso de estabilización durante cuatro días a temperatura de 8 a 10 °C en un recipiente bien cerrado y de color ámbar, se filtró y luego se le realizó el control de la calidad, determinándose los siguientes parámetros: características organolépticas, pH, densidad relativa (DR), índice de refracción (Ir), sólidos totales (St), análisis capilar.

Estos resultados se registran en el aval de coincidencia de las especificaciones de calidad del extracto de Mangle Rojo según la norma ramal de Salud Pública (NRSP) 320, 1992.

Estudio de esterilización y microbiológico: En el laboratorio de microbiología del hospital objeto de la investigación, el extracto de Mangle Rojo fue sembrado en medios de cultivo, agar sangre, SS, Mc Conkey incubados durante 24 horas y en trioglicolato y agar chocolate durante 72 horas con el fin de comprobar su esterilidad; no se obtuvo crecimiento de gérmenes lo que confirma que es una muestra estéril. Seguidamente se realizó antibiograma con discos de papel impregnados con los extractos en sepas de estafilococo áureos, echerichia coli, pseudomona aeruginosa, alcalígenes y próteus y se observó una zona de inhibición alrededor del disco de estafilococos y un pequeño alo de inhibición en los discos de pseudomonas y próteus.

Elaboración de la crema de Rhizophora mangle L al 50 %: El extracto fluido se preparó con la corteza de la droga vegetal en el laboratorio municipal de plantas medicinales de Manzanillo siguiendo el método de repercolación de 4 extracciones, referido en la Norma Ramal de Salud Pública (NRSP) No. 311 del MINSAP. Se empleó como menstuo alcohol etílico clase B al 70 %. Al extracto fluido se le realizaron los ensayos analíticos establecidos en la NRSP No. 312 del MINSAP para extractos y tinturas, posteriormente se sometió a un proceso de estabilización durante cuatro días a temperatura de 8 a 10 °C en un recipiente bien cerrado y de color ámbar, se filtró y luego se le realizó el control de la calidad. ¹¹⁻¹³

Procedimiento de obtención de la crema *Rhizophora mangle* L al 50%: Se selecciona el ungüento hidrófilo como el vehículo de absorción de la droga en la crema, se fundieron el alcohol y el petrolato en baño de agua caliente a unos 75 °C, cuando la mezcla estuvo totalmente homogénea se le añadieron los otros ingredientes previamente diluidos en agua y calentados a 75 °C, luego se agitó la mezcla hasta total solidificación, posteriormente se pesó el ungüento obtenido y en correspondencia con su peso se le añadió el extracto de Mangle rojo al 50% y en un mortero se mezcló hasta lograr una masa uniforme. Se embaso en frasco ámbar por poseer ciertas propiedades fototóxicas.¹³

Estos resultados se registran en el aval de coincidencia de las especificaciones de calidad del extracto de Mangle Rojo según la norma ramal de Salud Pública (NRSP) 320, 1992.

Aplicación de los tratamientos propuestos para la investigación: Se Limpia y lava las quemaduras utilizando hibitani acuoso y solución estéril. Una vez limpia, se aplica el medicamento seleccionado según el grupo de estudio, con un espesor aproximado de 1mm. Las heridas se cubren con vendajes y se dejan in situ hasta el primer chequeo a las 48 horas. Este primer vendaje, es removido en la segunda curación (a las 48 horas), y se aplicó uno nuevo, luego de haberse realizado el lavado y la aplicación del medicamento seleccionado. Se realizaron varias curaciones hasta que la quemadura cicatrizó.

Alivio del dolor

Para medir la intensidad del dolor se usó la escala visual analógica (EVA) como método subjetivo de medición del dolor. Consiste en una recta de valores de 0 al 10. El 0 a la izquierda significa ausencia del dolor y el 10 en el extremo derecho, máximo dolor tolerable. Entre ambos extremos existen valores intermedios del 1 al 9 en un orden creciente. Una vez explicado el procedimiento, el paciente marcó en cada sesión la intensidad del dolor en la escala. Esta escala se evaluó en la primera semana de tratamiento (1ra, 2da y 3ra cura), considerando esta como la fase aguda de la enfermedad.

Tiempo de cicatrización

El tiempo de cicatrización se evaluó en los intervalos de tratamiento de 6, 10, 14 y 21 días, tomando en consideración que las quemaduras dérmicas AB o de espesor parcial profundo pueden cicatrizar en este intervalo de tiempo siempre y cuando la herida transcurra sin complicaciones por las tres fases de curación: inflamatoria y/o exudativa, de proliferación y de diferenciación.

Finalmente evaluamos la eficacia del tratamiento en dependencia de si se logró o no la cicatrización de la lesión dérmica AB.

Criterio de evaluación

Satisfactorio: se logra alivio del dolor y cicatrización en 21 días o menos.

No satisfactorio: si se prolonga el tiempo de la cicatrización y no se obtiene alivio del dolor.

Definición de variables:

Tiempo de cicatrización: tiempo transcurrido entre la ocurrencia de la lesión y la aparición de elementos de curación (brotes epiteliales, sequedad, cambio de color).

Alivio del Dolor: es una sensación subjetiva capaz de ser manifestada o conocida individualmente para referirnos a una agresión interna o externa, cuya intensidad fue medida a través de la escala visual análoga.

Producto a evaluar:

Las curas de las lesiones se realizaron atendiendo a las normas higiénico-sanitarias establecidas. Para realizar el tratamiento se coloca al paciente en posición cómoda y se procede a la desinfección de las heridas con la solución dada y luego se aplicó la crema establecida para cada grupo, se procedió a cubrir las heridas con un vendaje que se mantiene hasta la próxima evaluación. En cada intervalo del tratamiento se analizó la intensidad del dolor, el comportamiento del proceso de cicatrización en el tiempo y el aspecto o calidad de la cicatriz.

Análisis y procesamiento de la información: Los datos de cada paciente, se recogieron en planillas de vaciamiento de datos especialmente diseñados para cumplir con el objetivo de la investigación. Los datos se procesaron en una

computadora IBM compatible, se utilizó el sistema de procesamiento (Microstat) y los resultados se exponen en tablas y gráficos. Para la interpretación de los datos obtenidos durante el período investigativo, se realizó análisis estadístico por el método de prueba de hipótesis para la comparación de proporciones de grupos independientes; se emplea el estadígrafo Z, tomando como índices significativos aquellos, cuyo valor de probabilidad calculado arrojará valores inferiores o iguales a 0.05.

Toma de decisión: Se acepta H_0 . Se puede afirmar que con un nivel de significación del 5% el grupo control manifestó comportarse significativamente inferiores al experimental, es decir, el tratamiento con la crema de *Rhizophora mangle* L al 50% produce el mismo efecto que el tratamiento convencional.

RESULTADOS

Se observó que a los 6 días de tratamiento no se había logrado la cicatrización de las quemaduras en ninguno de los pacientes tratados, como es una variable numérica medible en escala proporcional, se aplica la prueba bioestadística a los 10 y 14 días de tratamiento (tabla 2).

Tabla 2. Distribución de pacientes por grupos según el tiempo de cicatrización.

Tiempo de cicatrización	Grupo A		Grupo B	
	No.	%	No.	%
6 días	-	-	-	-
10 días	9	12,9	8	11,1
14 días	9	12,9	12	25
21 días	7	7,8	4	2,7
Total	25	100	24	100

Para medir la intensidad del dolor se aplicó la escala visual análoga (EVA) a la fase aguda de las quemaduras AB, considerándose esta última en los primeros 6 días

después del accidente. Se observó en ambos grupos una tendencia al alivio del dolor que se manifiesta con dolor severo en las primeras 24 horas y la prevalencia del dolor moderado entre las 48 y 72 horas después del accidente (tabla 3).

Tabla 3. Evaluación del dolor según EVA en la fase aguda de quemaduras, tratadas con sulfadiazina de plata al 1%.

Grupo A Dolor EVA	Primera cura		Segunda cura		Tercera cura	
	No.	%.	No.	%.	No.	%.
Severo 10	25	100	12	23	4	2,5
Moderado 6-9	-	-	13	27	15	36
Leve 1-5	-	-	-	-	6	5,7
Sin dolor 0	-	-	-	-	-	-

Al aplicar la prueba biométrica del dolor severo a las 48 horas de producida la lesión resultó que $Z_c < Z_t$, por lo que se acepta la hipótesis nula y se rechaza la alternativa, demostrando un comportamiento similar del efecto analgésico de la crema de *Rhizophora mangle* L al 50% en relación con el producto convencional (tabla 4).

Tabla 4. Evaluación del dolor según EVA en la fase aguda de quemaduras tratadas con *Rhizophora mangle* L al 50%.

Grupo B Dolor EVA	Primera cura		Segunda cura		Tercera cura	
	No.	%.	No.	%.	No.	%.
Severo 10	24	100	11	21	2	0,6
Moderado 6-9	-	-	13	29,3	17	50,1
Leve 1-5	-	-	-	-	5	4,3
Sin dolor 0	-	-	-	-	-	-

Al aplicar la prueba biométrica al dolor moderado a las 48 horas de producida la lesión, resultó que $Z_c < Z_t$, por lo que se acepta la hipótesis nula y se rechaza la alternativa, demostrando que ambos tratamientos tienen el mismo efecto analgésico

sobre las quemaduras dérmicas AB. En este intervalo de tratamiento se logró el mayor número de pacientes con alivio del dolor (tabla 5).

Tabla 5. Distribución de pacientes por grupos de investigación según criterios de evaluación.

Criterio de evaluación	Grupo A		Grupo B	
	No.	%	No.	%
Satisfactorio	25	100	24	100
No satisfactorio	-	-	-	-
Total	25	100	24	100

DISCUSIÓN

Estos datos están en plena correspondencia con los reportados sobre quemaduras en muchos países del mundo. Tales lesiones constituyen un porcentaje importante de la totalidad de los accidentes domésticos en varios países de África y Latinoamérica. Los datos generales sobre quemaduras muestran que la población adulta es el grupo etáreo más frecuentemente afectado, con un valor que oscila entre 58 y 76% de las consultas; le siguen los niños, con valores entre 24 y 40%.¹⁴

Estadísticamente se acepta la hipótesis nula (H_0) y se rechaza la hipótesis alternativa (H_1), demostrándose que el medicamento de línea natural es tan eficaz como el convencional. Se pueden utilizar los 2 variantes indistintamente con buenos resultados.

Las investigaciones proveen evidencia suficiente para demostrar que el dolor no controlado puede retrasar el proceso de cicatrización de las heridas, crear disturbios metabólicos y bioquímicos por la liberación de sustancias tóxicas, debilitar el sistema cardiovascular y disminuir el aporte de oxígeno a los tejidos, además de los efectos patológicos y psicológicos de adaptación subsiguiente del quemado.⁷

En ambos grupos de estudio se obtuvo un 100% de pacientes rehabilitados, demostrando la eficacia de la crema de *Rhizophora mangle* L al 50% en estas lesiones.

CONCLUSIONES

La crema de *Rhizophora mangle* L al 50% es un fitofármaco con actividad cicatrizante, que está determinada por la función que ejercen cada uno de los metabolitos secundarios presentes en la corteza de esta planta medicinal, entre los que se encuentran: los alcaloides, taninos y carbohidratos reductores, triterpenos, y aminoácidos libres, resinas y ácidos grasos.

Su efecto antimicrobiano se relaciona con la inhibición del crecimiento de los gérmenes: estafilococos, pseudomonas y próteus.

Con la aplicación de la crema de *Rhizophora mangle* L al 50% en las quemaduras dérmicas AB se obtuvo alivio del dolor y la cicatrización en el tiempo adecuado por lo que se considera que es tan eficaz como el tratamiento convencional de las quemaduras de 2 do grado profundas, demostrándose así la potencia farmacológica del tratamiento alternativo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pargas Torres F. Enfermería en la Medicina Tradicional y Natural [Internet]. Ciudad de La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2005: 101-117. [citado 12 de marzo de 2015]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/medicina_natural_ytradicional/completo.pdf
2. González Ramírez M, Ramírez D, Jacobo O L. Antecedentes y situación reguladora de la medicina herbaria en Cuba. Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas. 2007; 6(4): 118- 40.
3. Freitas Estévez G. Obtención de formas farmacéuticas sólidas preliminares de extracto de *Rhizophora Mangle* L. [Tesis de maestría]. La Habana: Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria; 2001.

4. Roig JT. Plantas medicinales, aromáticas o venenosas de Cuba. La Habana: Editorial Ciencia y Técnica; 1974.
5. Sánchez Perera LM, Fraga Chávez I, Macebo Dorveny B, Lorenzo Miranda R. Toxicidad aguda y subaguda oral del extracto acuoso liofilizado de *Rhizophora mangle* L. en ratas. Revista Cubana de Plan Med [Internet]. 2008 [citado 12 de marzo de 2015];13(3): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962008000300008
6. Sánchez Luz M, Ruedas D, Gómez C. Gastric antiulcer effect of *Rhizophora mangle* L. J Ethnopharmacology [Internet]. 2001[citado 12 de marzo de 2015]; 77(1): 1-3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gastric+antiulcer+effect+of+Rhizophora+mangle+L>
7. Bulnes C, Fernández O, Navarro D, Marrero E, Rueda D, Figueroa O. CENSA. División de Investigación y Desarrollo de Medicamentos. Efecto del mangle rojo sobre la curación de heridas abiertas y asépticas en ratas. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 1997.
8. Cuba. Ministerio de salud Pública. Plantas Medicinales. FITOMED II. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 1992.
9. López Hernández OD, Muñoz Cernada A, Carmona Fernández R, Torres Amaro L, González Sanabria ML. Influencia del uso de aditivos sobre el rendimiento del proceso de secado por aspersion de extracto acuoso de *Calendula officinalis* L. Rev Cubana Plant Med [Internet]. 2006 [citado 12 de marzo de 2015];11(1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962006000100008&lng=es&nrm=iso&tlng=es
10. Rémington. Ciencia y Práctica de Farmacia. Tomo II. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006. p. 1229-36.
11. Simón Monzón S, Peña Jiménez M. Caumatología pediátrica. Hospital Pediátrico Docente Juan Manuel Márquez. Red Nacional de Enfermería en Salud Infantil. La Habana: Infomed-Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas; 2009.

12. Román Lafont J. Morbilidad por accidentes: un reto estadístico. Rev Ciencias Médicas la Habana [Internet]. 2007 [citado 12 de marzo de 2015];13 (2): Disponible en: <http://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/267>
13. Payo A, Oquendo M, Oviedo R. Tamizaje fitoquímico preliminar de plantas que crecen en Sierra de Nipe, Holguín. Rev Cubana Farm [Internet]. 1997 [citado 12 de marzo de 2015];30 (2): 120-31. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol30_2_96/far06296.htm
14. Sandoval López D, Oquendo Suarez M. Estudio fitoquímico preliminar de detección de alcaloides y saponinas en plantas que crecen en Cuba. Rev Cubana Farm. 1990; 24 (2):288-96.

Recibido: 4 de septiembre 2012.

Aprobado: 24 de septiembre 2012.

