

Validación preclínica de actividad analgésica periférica y central de la decocción de hojas frescas de *Persea americana* Mill. (aguacate) y *Musa x paradisiaca* L. (plátano)

Preclinical validation of the peripheral and central analgesic activity of decoction of fresh leaves of *Persea americana* Mill. (avocado) and *Musa x paradisiaca* L. (banana)

MSc. Ana Ibis García Hernández, Lic. Marisol López Barreiro, Lic. Zulema Morejón Rodríguez, MSc. Elisa Boucourt Rodríguez, MSc. María del Carmen Victoria Amador, MSc. Ioanna Martínez Hormaza, Dra C. Lérida Lázara Acosta de la Luz, Lic. Abel Doménigo González, Lic. Gisselle Brito Alvarez, DrC. Francisco J. Morón Rodríguez†

Laboratorio Central de Farmacología. DrC. Francisco J. Morón Rodríguez in memoriam, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana "Dr. Salvador Allende". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: *Persea americana* Mill. (aguacate) y *Musa x paradisiaca* L. (plátano), son dos plantas medicinales que entre sus usos tradicionales reportados, se cita, el efecto beneficioso de la decocción de las hojas frescas de aguacate para la infección urinaria, tos, bronquitis y las de plátano para la gripe, tos e inflamación. Documentado por las encuestas TRAMIL. No se encontró información preclínica suficiente en las bases de datos: SciELO, CUMED, LIS CUBA y MEDLINE para validar sus usos.

Objetivos: evaluar la actividad analgésica periférica y central preclínicas de la decocción al 30 % de hojas frescas de *Persea americana* Mill. (aguacate) y *Musa x paradisiaca* L. (plátano).

Métodos: se colectaron las hojas frescas de *P. americana* y *M. paradisiaca* y se realizaron las decocciones al 30 %. Se evaluó la actividad analgésica periférica mediante el modelo de contorsiones inducidas por ácido acético (*writhing test*), y la actividad analgésica central fue evaluada aplicando el modelo de retirada de la cola

por inmersión en agua 55 °C (*tail flick*) en ratones, con dosis de 1, 5, y 10 gramos de material vegetal/kg de peso corporal.

Resultados: las decocciones de hojas frescas de *P. americana* y *M. paradisiaca* a las dosis estudiadas, inhibieron de forma significativa la respuesta dolorosa inducida por ácido acético con $p=6,909e^{-08}$ y $p=2,842e^{-03}$ respectivamente. En la evaluación del *tail flick*, la decocción de hojas frescas de *P. americana*, tuvo una respuesta significativa no dosis dependiente a (5g/kg), con una $p=7,018e^{-03}$; las otras dosis estudiadas y la decocción de *M. paradisiaca* no tuvieron respuesta significativa.

Conclusiones: los resultados obtenidos permiten realizar la validación preclínica de la actividad analgésica periférica de la decocción de hojas frescas *P. americana* (aguacate) y *M. paradisiaca* (plátano), así como de la actividad analgésica central de *P. americana*, lo que avala su uso tradicional.

Palabras clave: *Persea americana*, aguacate, *Musa x paradisiaca*, plátano, analgesia.

ABSTRACT

Introduction: *Persea americana* Mill. (avocado) and *Musa x paradisiaca* L. (banana) are medicinal plants with traditional uses in folk medicine. Reports refer to the beneficial effects of a decoction of fresh leaves of avocado in the treatment of urinary infection, coughing and bronchitis. Decoction of banana fresh leaves is used to treat the flu, coughing and inflammation. This has been documented by TRAMIL surveys. The preclinical information found in the databases SciELO, CUMED, LIS CUBA and MEDLINE was not sufficient to validate the uses listed above.

Objectives: evaluate the preclinical peripheral and central analgesic activity of a 30 % decoction of fresh leaves of *Persea americana* Mill. (avocado) and *Musa x paradisiaca* L. (banana).

Methods: fresh leaves of *P. americana* and *M. paradisiaca* were collected and 30 % decoctions were prepared. Peripheral analgesic activity was evaluated with the acetic acid induced writhing model (writhing test), whereas central analgesic activity was assessed with the tail flick model in mice by immersion in 55 °C water. The doses used were 1, 5 and 10 grams of plant material / kg of body weight.

Results: decoctions of fresh leaves of *P. americana* and *M. paradisiaca* at the study doses significantly inhibited the painful response induced by acetic acid with $p=6.909e^{-08}$ and $p=2.842e^{-03}$, respectively. In the tail flick evaluation the decoction of fresh leaves of *P. americana* had a significant non-dose dependent response at 5g/kg with $p=7.018e^{-03}$. A significant response was not obtained from the other doses studied or from the *M. paradisiaca* decoction.

Conclusions: results permit the preclinical validation of the peripheral analgesic activity of the decoction of fresh leaves of *P. americana* (avocado) and *M. paradisiaca* (banana), as well as the central analgesic activity of *P. americana*, validating the traditional use of both plants.

Key words: *Persea americana*, avocado, *Musa x paradisiaca*, banana, analgesia.

INTRODUCCIÓN

Los países del Caribe comparten en gran medida una flora común y en especial, las plantas medicinales de uso tradicional; en este contexto *Persea americana* Mill.

(aguacate) y *Musa x paradisiaca* L. (plátano), son dos plantas medicinales que entre sus usos tradicionales reportados, se cita, el efecto beneficioso de la decocción de las hojas frescas de aguacate para la infección urinaria, tos, bronquitis y las de plátano para la gripe, tos e inflamación. Documentado por las encuestas TRAMIL¹, que responde a un Programa de Investigación Aplicada y Difusión de Usos Tradicionales de Plantas Medicinales del Caribe.

Persea americana Mill. (aguacate)^{2,3} es una especie originaria de América tropical cultivada en zonas tropicales y subtropicales, que pertenece a la familia Lauraceae. Árbol frutal de hasta 20 m, con copa densa, redondeada o elongada. Hojas alternas, elípticas, agudas o acuminadas en el ápice, cuneadas a redondeadas en la base. Flores perfectas, verdoso-amarillentas; lóbulos del cáliz pubescentes en ambas superficies. Fruto muy variable en forma, tamaño, color y calidad de la pulpa.

En su composición química, la hoja contiene: aceite esencial: estragol (80 %), limoneno, β -mirceno; flavonoides; y cumarinas entre otros. La pulpa del fruto sesquiterpenos, carbohidratos y la semilla, aceite fijo con vitamina A, D-3, α -tocoferol, y colesterol. El fruto tiene un alto valor nutricional que aporta carbohidratos, proteínas, grasas, fibras, vitaminas A, B1, B6, C y minerales calcio (Ca), fósforo (P), hierro (Fe), sodio (Na), y potasio (K)⁴

Musa x paradisiaca L.^{5,6} (plátano) es una especie nativa de los trópicos del Viejo Mundo, se cultiva en las regiones tropicales de todo el mundo, y pertenece a la familia Musaceae. Planta de 6 a 10 m, con pecioladas de hasta 2 m, arregladas en espiral, simples, enteras. Inflorescencias espiciformes que crecen desde el cormo a través del pseudo tallo; flores blanco-amarillentas. Fruto cilíndrico de hasta 30 cm, amarillo o verdoso al madurar

La hoja es rica en ácidos orgánicos: cítrico, málico, glutámico. La cáscara y pulpa de fruto contienen serotonina y dopamina. El fruto contiene, además norepinefrina, carbohidratos, proteínas, grasas, fibras, vitaminas A, C, del complejo B, y en estado maduro es rico en calcio, fósforo, hierro, magnesio, potasio y sodio.⁷

De ambas plantas medicinales se han realizado estudios preclínicos con otras preparaciones y explorado otras actividades biológicas. En el aguacate, el extracto acuoso de fruto y hoja, tuvo respuesta uterotónica, y la decocción de una hora de las hojas, administrada por vía oral en ratones, en los modelos de dolor inducido por formalina así como contorciones por ácido acético 0,6 % y placa caliente (56 °C), inhibió la respuesta dolorosa, de forma dosis-dependiente.⁴ En relación al plátano, la pulpa de fruto fresco *in vitro* presentó actividad antimicrobiana frente a *Bacillus cereus*, *B. coagulans*, *B. stearothermophilus* y *Clostridium sporogenes*.⁷

Consideramos que existen pocos estudios preclínicos en relación a la actividad analgésica de la decocción de hojas frescas de estas plantas y su uso tradicional al no encontrar información suficiente en las bases de datos: SciELO, CUMED, LIS CUBA y MEDLINE. Por tanto nuestro objetivo fue: evaluar la actividad analgésica periférica y central preclínicas de la decocción al 30 % de hojas frescas de *Persea americana* Mill. (aguacate) y *Musa x paradisiaca* L. (plátano).

MÉTODOS

Material vegetal y extracto

Se colectaron las hojas frescas de *Persea americana* Mill. (aguacate) y *Musa x paradisiaca* L. (plátano), se realizó la identificación botánica por el DrC. Víctor

Fuentes Fiallo de la Estación Experimental de Plantas Medicinales "Dr. Juan Tomás Roig" con número de *Voucher* ROIG 4771 y ROIG 4779 respectivamente.

Se prepararon las decocciones al 30 % (30 g de hojas frescas lavadas y cortadas en pequeños pedazos en 100 mL de agua destilada), en recipiente de cristal tapado, con ebullición a fuego bajo durante 5 minutos, se retiró del calor, se dejó refrescar, filtró y se enrasó para lograr el porcentaje de 30 %.

Procedimiento y atención a los animales

Todos los animales empleados en este estudio, fueron suministrados por el Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB) y mantenidos en cajas de poliuretano-T4 en el bioterio del Laboratorio Central de Farmacología, a temperatura de 23 °C, humedad relativa de 50-60 %, un período de luz-oscuridad de 12 h cada uno, con libre acceso a pienso para ratones. ALYCO® CMO 1000 y al agua. Se mantuvieron sin alimento, pero con libre acceso al agua, durante las 12 h previas a los experimentos. Los estudios se realizaron cumpliendo las guías de buenas prácticas⁸ para el cuidado y uso de animales de laboratorio.⁹

Estudios farmacológicos

Actividad Analgésica

La evaluación de la actividad analgésica periférica y central se realizó a través de dos modelos experimentales: analgesia periférica en respuesta nociceptiva inducida por ácido acético. (*writhing test*)¹⁰ y analgesia central en respuesta nociceptiva inducida por inmersión de la cola en agua caliente. (*tail flick*)¹⁰

Se utilizaron ratones machos, convencionales, no isogénicos OF-1 (18-20 g), que fueron seleccionados al azar, en grupos de 10 ratones.

Los animales del grupo control negativo recibieron agua destilada de manera isovolumétrica con respecto a la dosis mayor administrada de extracto. A los animales de los grupos tratados se les administró la decocción (30 %) de *P. americana* y de *M. paradisiaca* en dosis equivalente a 1; 5; y 10 g de material vegetal fresco/kg de peso corporal (pc).

Las administraciones, de agua o decocción, fueron por vía oral (po) mediante sonda orogástrica.

Analgesia periférica en respuesta nociceptiva inducida por ácido acético intraperitoneal (writhing test)

A los 60 min de haber recibido el tratamiento correspondiente, se inyectó ácido acético 0,75 % (0,1 mL/10 g pc) por vía intraperitoneal (ip), se dejó al animal en reposo en una jaula y se midió la variable: contorsiones/15 min (número total de contorsiones durante 15 min).

Analgesia central en respuesta nociceptiva inducida por inmersión de la cola en agua caliente (tail flick)

A los 60 min de haber recibido el tratamiento correspondiente, se introdujo al animal en una caja para limitar su movimiento sumergiendo el tercio distal de su cola en agua a 55 °C con total libertad para retirarla tan pronto sintiese el calor, se repitió 2 veces la inmersión de la cola, pero solo se tomó la segunda retirada de la

cola, con el fin de descartar la reacción al tacto y medir la respuesta dolorosa que se produjo que da la variable: tiempo de retirada de la cola (segundos), lo que se efectuó mediante un cronómetro.

Análisis estadístico

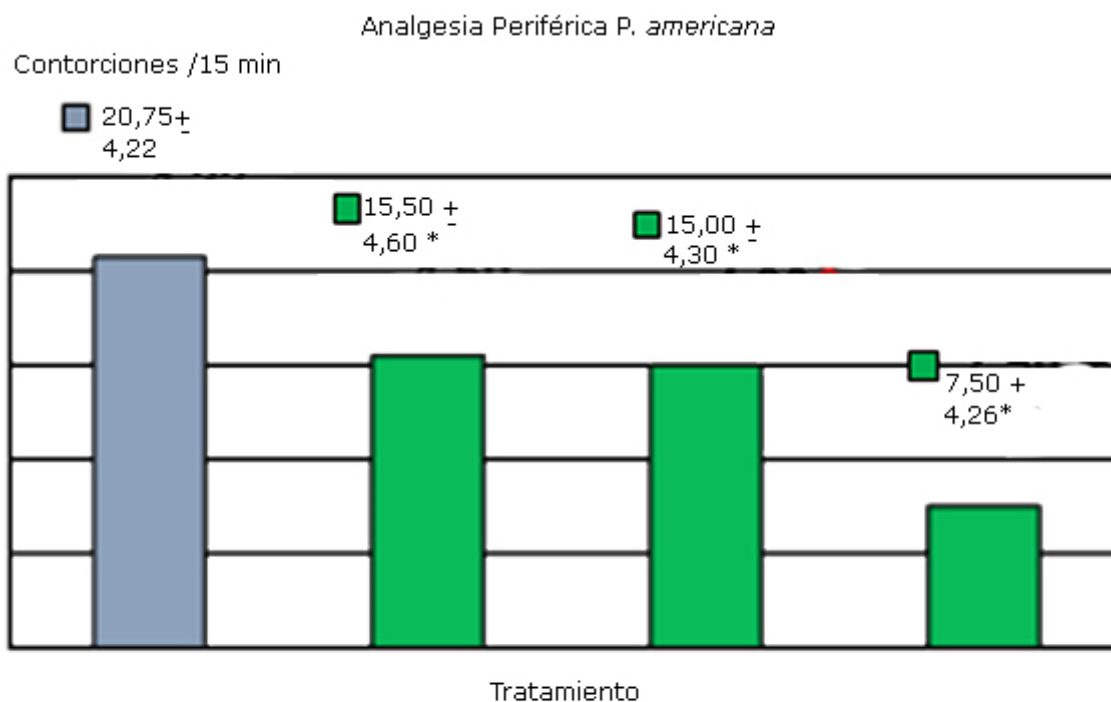
Los resultados fueron sometidos a prueba de hipótesis de distribución normal de las variables estudiadas, utilizando el estadígrafo W. y se encontró que se distribuyen normalmente, se aplicó el análisis de varianza de una vía (ANOVA) para determinar si existían diferencias significativas entre las medias de los grupos.

La comparación de medias entre 2 grupos se hizo mediante la "t" de Student

El nivel de significación fue del 5 % ($p < 0,05$).

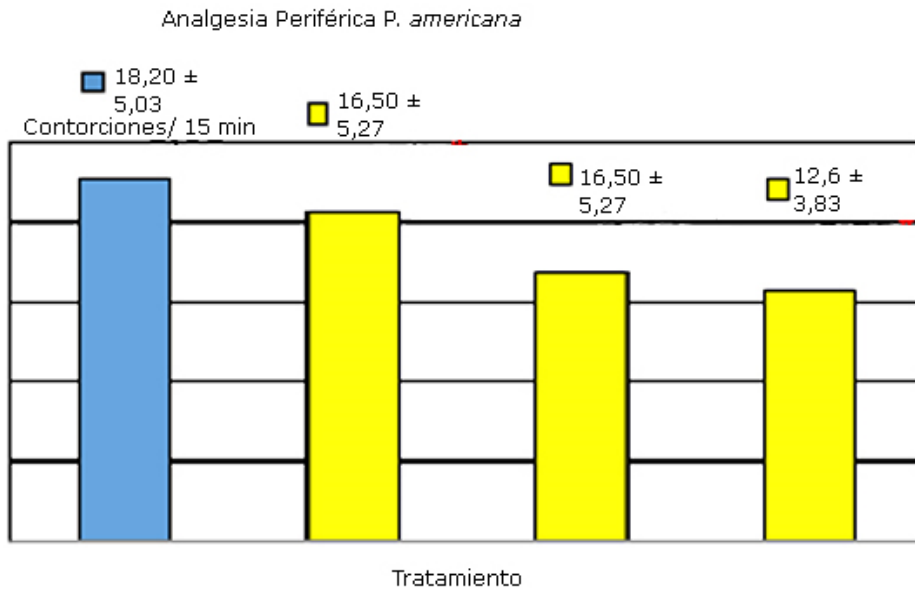
RESULTADOS

Las decocciones al 30 % de hojas frescas *P. americana* y de *M. paradisiaca* en dosis equivalente a 1; 5; y 10 g de materia vegetal fresco/kg de peso corporal (pc), disminuyeron significativamente ($F=18,415$, $p=6,909e^{-08}$) y ($F=5,637$, $p=2,842e^{-03}$) el número de contorsiones durante 15 minutos inducidas por ácido acético intraperitoneal en ratones (Figuras 1 y 2).



media ± desviación estándar (* = $p < 0,05$) ($F=18,415$, $p=6,909e^{-08}$)

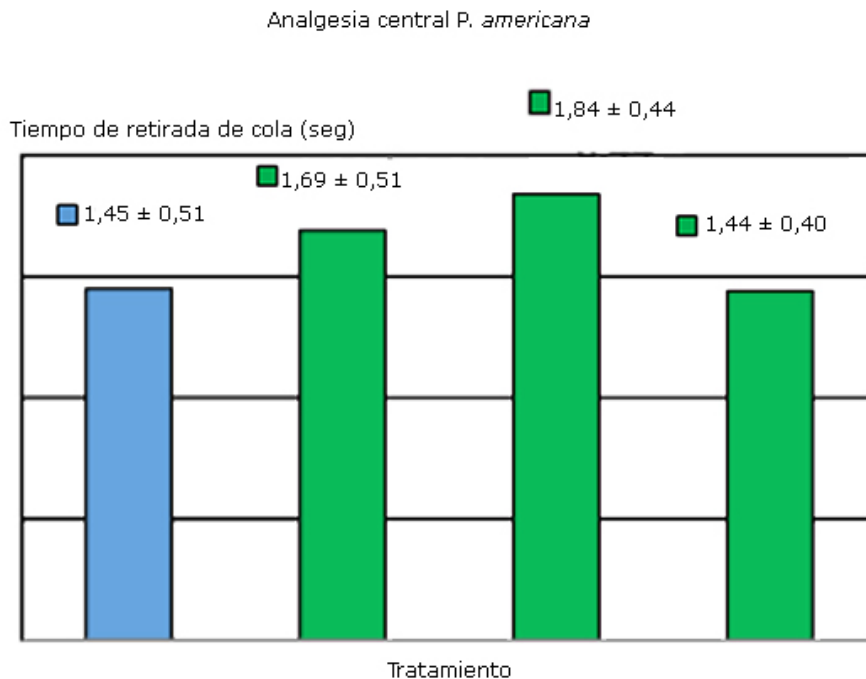
Fig. 1. Efecto de la decocción (30 %) de hojas frescas de *P. americana* en las contorsiones inducidas por ácido acético (0,75 % ip) en ratones.



media ± desviación estándar (* = $p < 0,05$) (F=5,637, $p=2,842e-03$)

Fig. 2. Efecto de la decocción (30 %) de hojas frescas de *M. paradisiaca* en las contorciones inducidas por ácido acético (0,75 % ip) en ratones.

La decocción al 30 % de hojas frescas de *P. americana* en el *tail flick* tuvo una respuesta significativa (F=9,194 $p=0,0268^*$) no dosis dependiente a (5g/kg) con una (t=2,5786 y $p=7,018e-03$), las otras dosis estudiadas, así como la decocción al 30 % de *M. paradisiaca* no tuvieron respuesta significativa (F=4,720 $p=0,1935$). (Figuras 3 y 4).



media ± desviación estándar (* = $p < 0,05$)

(F=9,194 $p=0,0268$) no dosis dependiente a (5g/kg) con una (t=2,5786 y $p=7,018e-03$),

Fig. 3. Efecto de la decocción (30 %) de hojas frescas de *P. americana* en el tiempo (seg) de retirada de la cola en ratones.

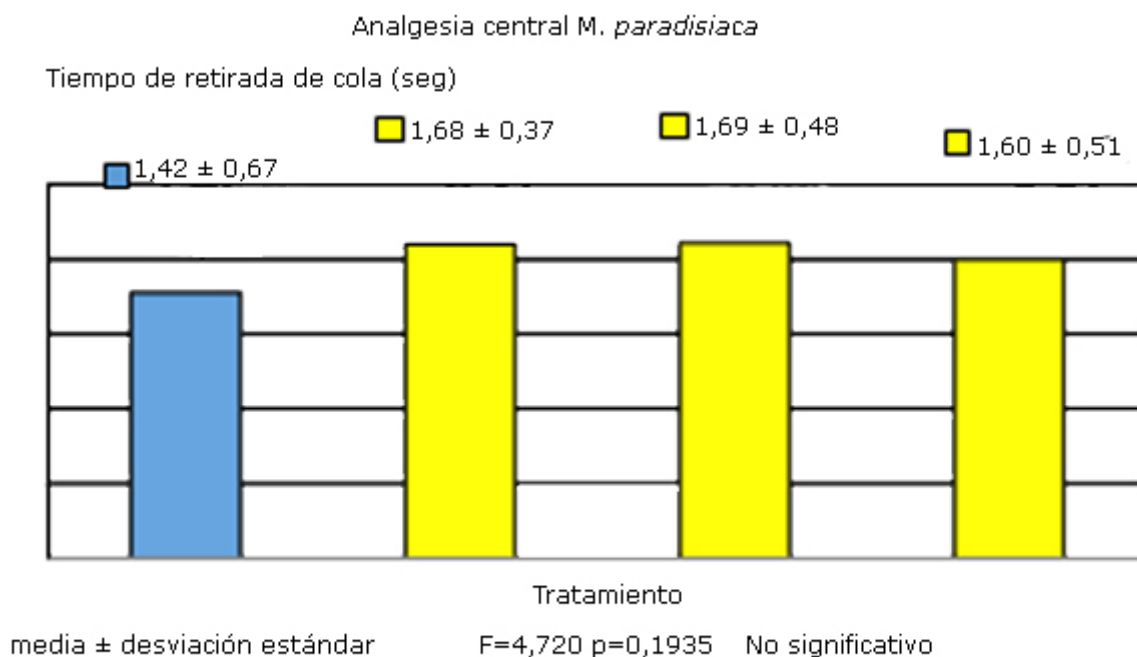


Fig. 4. Efecto de la decocción (30 %) de hojas frescas de *M. paradisiaca* en el tiempo (seg) de retirada de la cola en ratones.

DISCUSIÓN

El estudio de las plantas medicinales en relación a su composición química, toxicidad, y actividades biológicas, en ensayos preclínicos y clínicos, aporta evidencia científica para validar los usos tradicionales.

Desde el punto de vista neurofisiológico, la percepción del dolor precisa de la participación del sistema nervioso central (SNC) y del sistema nervioso periférico (SNP). El dolor desencadena una serie de reacciones en ambos sistemas que permite la percepción del mismo, con la finalidad de disminuir la causa y limitar las consecuencias. Los mensajes nociceptivos son transmitidos, modulados, e integrados en diferentes niveles del sistema nervioso, que van desde la periferia por vía medular a centros superiores (tálamo, córtex).¹¹

En nuestra investigación evaluamos la actividad analgésica periférica y central preclínicas de las decocciones al 30 % hojas frescas de *P. americana* y *M. paradisiaca* en el *Writhing test* donde se administra ácido acético intraperitoneal que produce dolor por la liberación de neurotransmisores como la serotonina, histamina, prostaglandinas, bradiquininas y sustancia P, al estimular terminaciones nerviosas, receptores locales del peritoneo y determina la actividad analgésica periférica¹² comparable a los analgésicos-antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Las decocciones de *P. americana* y *M. paradisiaca* inhibieron de forma significativa a las dosis estudiadas la respuesta dolorosa inducida por ácido acético, mostrando actividad analgésica periférica, en correspondencia con el efecto analgésico de característica similar al que producen los AINE, que pueden tener actividad sobre la respuesta dolorosa tanto periférica como central, pero preferentemente, a nivel periférico por la inhibición de la enzima ciclooxigenasa(COX), lo que impide la síntesis de prostaglandinas, prostaciclina, y otros eicosanoides con los que se obtiene alivio sintomático del dolor.¹³ Esta investigación coincide con otros estudios

en los que se reporta acción analgésica periférica y otras actividades biológicas en plantas medicinales como *Morinda citrifolia* L.,¹⁴ *Macrosiphonia velame*(A. St.-Hil.),¹⁵ *Dichrostachys glomerata* (Forssk.),¹⁶ y *Vernonia cinérea* Less¹⁷

El otro modelo experimental aplicado, el *Tail flick*, a partir de un estímulo térmico (noxa) que es detectado por los noniceptores, activa la vía del sistema nervioso central (SNC) a través de la médula espinal hacia centros superiores¹⁸ (tálamo, córtex) y evalúa la actividad analgésica central que es comparable a la analgesia de los opiodes. La decocción de *M. paradisiaca* no modificó la respuesta dolorosa en el modelo de retirada de la cola; lo que pudiera estar en relación con las dosis o su composición química, pues los fármacos analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos actúan a menores dosis en el modelo de contorciones y pueden inhibir la respuesta nociceptiva a dosis mucho más elevadas en el modelo de retirada de la cola.¹⁹ Un estudio con alcance similar fue el de *Discaria americana* Gillies & Hook.²⁰ Por otra parte la decocción de *P. americana* mostró actividad analgésica central dosis dependiente, lo que pudiera estar relacionada a la presencia en las hojas de metabolitos secundarios como flavonoides y cumarinas, de los cuales se reporta su actividad antiinflamatoria, antioxidante, y analgésica,^{21,22} lo que coincide con los estudios realizados a *Dichrostachys glomerata*(Forssk.).¹⁶

Los resultados obtenidos permiten realizar la validación preclínica de la actividad analgésica periférica de la decocción de hojas frescas *P. americana* (aguacate) y *M. paradisiaca* (plátano), así como de la actividad analgésica central de *P. americana*, lo que avala su uso tradicional. Además sirve de pauta para continuar las investigaciones de los compuestos responsables de esta actividad analgésica, así como dilucidar los mecanismos implicados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. TRAMIL. Farmacopea Vegetal Caribeña. 2da Ed. [CD-ROM]. León, Nicaragua: Editorial Universitaria UNAN-León; 2005 p. 486.
2. Missouri Botanical Garden – w3TROPICOS. *Persea americana* Mill. Nomenclatural Data Base. [en línea]. [citado 20 Jul. 2014]. Disponible en: <http://www.tropicos.org/Name/17801262>
3. Roig JT. Plantas Medicinales, Aromáticas y Venenosas de Cuba. 2da ed. La Habana: Editorial Científico-Técnica;1992 p.109-11.
4. TRAMIL. *Persea americana* Mill. Nomenclatural Data Base [en línea]. [citado 20 Jul. 2014]. Disponible en: http://www.tramil.net/fototeca/imageDisplay.php?id_elem=272
5. Missouri Botanical Garden – w3TROPICOS. *Musa x paradisiaca* L. Nomenclatural Data Base. [en línea]. [citado 20 Jul. 2014]. Disponible en: <http://www.tropicos.org/Name/21500456>
6. Roig JT. Plantas Medicinales, Aromáticas y Venenosas de Cuba. 2da ed. La Habana: Editorial Científico-Técnica;1992 p.768-69.
7. TRAMIL. *Musa x paradisiaca* L. Nomenclatural Data Base [en línea]. [citado 20 Jul. 2014]. Disponible en: http://www.tramil.net/fototeca/imageDisplay.php?id_elem=238

8. Cuba. Para la Protección de la Salud Pública. Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio no Clínico de Seguridad Sanitaria y Medioambiental: Regulación 39/2004. La Habana: El Buró Regulatorio; 2004.
9. EE.UU. National Research Council. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Washington DC: National Academy Press; 2001.p.21-79.
10. Lapa AJ, Monteiro de Lima TC. Métodos farmacológicos para el estudio de la actividad analgésica/antiinflamatoria. En: Lapa AJ, Souccar C, Lima-Landman MTR. Métodos de Evaluación de la Actividad Farmacológica de Plantas Medicinales. Sao Paulo: CYTED/CNPq; 2002. p. 60-71
11. Cerveró F. Neurobiología del dolor. Rev Neurol. 2006;30(6):551-555.
12. Mwonjoria JK, Kariuki HN, Waweru FN. The antinociceptive antipyretic effects of *Solanum incanum* (Linnaeus) in animal models. International Journal of Phytopharmacology. 2011;2(1):22-6.
13. Burke A, Smyth E, Fitzgerald GA. Analgesic-antipyretic agents; pharmacotherapy of gout. In: Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Ed; [CD-ROM]. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2006.
14. Sánchez N, Bu Wong M, Pérez-Saad H, Lara GI, Scull I. Efecto del zumo de *Morinda citrifolia* L. (noni) en modelos de analgesia. Rev Cubana Plant Med. [revista en la Internet]. 2012 Sep [citado 2014 Jul 30];17(3):213-16. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962012000300002&lng=es .
15. Vicente R, Matos R, Corsino J, Tabajara de Oliveira D. Antiinflammatory, antinociceptive and antipyretic effects of hydroethanolic extract from *Macrosiphonia velame* (A. St.-Hil.) M. Arg. in animal models. Braz. J. Pharm. Sci. [serial on the Internet]. 2010 Sep [cited 2014 July 24]; 46(3):515-23. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1984-82502010000300015&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S1984-82502010000300015> .
16. Atsang KG, Dzeufiet PD, Foyet S, Dimo T and Kamtchouing P. Analgesic and Anti-inflammatory Effect of the Aqueous Extract of *Dichrostachys glomerata* (Forssk.) Hutch Fruits. European Journal of Medicinal Plants. [serial on the Internet]. 2014 May [cited 2014 July 24]; 4(8):964-78. Available from: <http://www.sciencedomain.org/abstract.php?iid=519&id=13&aid=4759>
17. Bashar K, Ibrahim M, Sultana I, Hossain I, Tasneem Z, Kuddus R, et al. Preliminary Phytochemical Screenings and Antipyretic, Analgesic and Anti-inflammatory Activities of Methanol Extract of *Vernonia cinerea* Less. European Journal of Medicinal Plants. [serial on the Internet]. 2014 Jun [cited 2014 July 24]; 4(10):0-0 Available from: http://www.sciencedomain.org/abstract.php?iid=575&id=13&aid=5092#U9p5Fz_Mu00
18. Esther O, Oluwole A, Ajidahun A. Analgesic, anti-inflammatory and antipyretic effects of dried root ethanolic extract of *Strophanthus sarmentosus* p. DC (Apocynaceae). International Research Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2011;1(4):62-9.

19. Morón F, Victoria MC, Morejón Z, López M, García AI, Fuentes V, et al. Tamizaje fitoquímico, actividad analgésica y antiinflamatoria de decocción de *Costus pictus* D. Don. Rev Cubana Plant Med. 2008;13(4).

Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/pla/vol13_4_08/pla13408.htm

20. Regina E, Diedrich D, Bolzan C, Giacomelli SR. Toxicological and pharmacological evaluation of *Discaria americana* Gillies & Hook (Rhamnaceae) in mice. Braz. J. Pharm. Sci. [serial on the Internet]. 2012 June [cited 2014 July 24]; 48(2):273-280.

Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1984-82502012000200011&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S1984-82502012000200011>

21. Gemosén-Robineau L, Delens M, García-González M, Herrera J, Morón F, Sáenz-Campos D, Solís P, editores. *Matricaria recutita* L. Farmacopea Vegetal Caribeña 2da ed. [CD-ROM]. León (Nicaragua): Editorial Universitaria UNAN-León; 2005. p. 280-5.

22. Vanaclocha B, Cañigüeral S, Vila R, Risco E, Pérez F, Portillo A, et al. Ulmaria. Monografías de Plantas Medicinales. En: Vanaclocha B, Cañigüeral S, editores. Fitoterapia. Vademécum de Prescripción. 4ª ed. Barcelona: MASSON, S.A.; 2003. p. 487-8.

Recibido: 1 de agosto de 2014.

Aprobado: 4 de agosto de 2014.

MSc. Ana Ibis García Hernández. Laboratorio Central de Farmacología. "DrC. Francisco J. Morón Rodríguez", Facultad de C. Médicas "Dr. Salvador Allende", Carvajal entre Agua Dulce y A, Cerro, La Habana CP 12000.
Correo electrónico: anaibisgar@infomed.sld.cu