

COMPARACION DE LA EFICACIA DE LA SULFADIAZINA DE
PLATA VS QUITINA (ESTUDIO DOBLE CIEGO) EN EL TRATAMIENTO
DE ULCERAS DE MIEMBROS INFERIORES UTILIZANDO
BOTA DE UNNA MODIFICADA

Dr. Jaime Piquero Martín**
Dra. Elsy Cavallera***
Dra. María Teresa Rojas***
Dra. Lirio Camero****

Piquero M.I. Cavallera E, Rojas M.T, Camero L. **Comparación de la eficacia de la Sulfadiazina de Plata vs quitina (estudio doble ciego) en el tratamiento de úlceras de miembros inferiores utilizando Bota de Unna modificada.** Derm Venez 1955; 33:167-172

RESUMEN

Las úlceras de extremidades inferiores constituyen una patología muy común en la población, sobre todo en mujeres de edad avanzada, siendo su etiología en un alto porcentaje de origen vascular. Se demuestran los efectos de la quitina como agente cicatrizante contraponiéndola, en un estudio doble ciego (30 pacientes), a un agente tópico de uso frecuente en el manejo de esta etiología, la sulfadiazina de plata; paralelamente se propone rescatar un elemento que ha caído en desuso en el arsenal terapéutico dermatológico y que consideramos aún tiene vigencia: La Bota de Unna.

ABSTRACT

The ulcers of legs constitutes a frequent pathology in the population, mainly in the elder women, being its most usual etiology of vascular origin. We studied the (beneficia) effects of chitin as a cicatrizant agent compared with silver sulphadiazine in a double blind study (30 patients). Also, we proposes to rescue an important element in Dermatology, currently in disuse: the Boot of Unna.

INTRODUCCION

Las úlceras de las extremidades inferiores constituyen una patología muy común en la población, sobre todo en personas de edad avanzada. Afectan en mayor proporción a mujeres que sufren enfermedad venosa.

La etiología de las úlceras en miembros es multifactorial, sin embargo, el 95% de éstas es de origen

vascular, correspondiendo en un 80-90% a enfermedad venosa y un 5-10% a enfermedad arterial. El 5% restante corresponde a múltiples enfermedades: metabólicas, traumáticas, infecciosas, neuropáticas, neoplásicas y hemoglobinopatías, entre otras.

Todas ellas constituyen un problema social importante, ya que incapacitan a un gran porcentaje de los pacientes y generan prolongadas hospitalizaciones, además de tratamientos que en muchos casos resultan ineficaces.

Se han empleado numerosos medicamentos en función de lograr una rápida y adecuada cicatrización de las úlceras.

Un elemento indispensable en el tratamiento de la insuficiencia venosa de miembros inferiores es el uso de vendaje compresivo; este método se opone al reflujo venoso y restaura la insuficiencia valvular produciendo una mejor circulación. El uso de compresión permanente del miembro inferior con insuficiencia venosa, utilizando la bota de Unna, se remonta a principios de siglo cuando el Profesor Herr Paul Gerson Unna de Hamburgo, propone el uso de una pasta de gelatina que contiene: Oxido de Zinc, Glicerina y agua, la cual se extiende entre tiras de un lienzo y luego se coloca en el miembro afectado a manera de bota semi-rígida, ello produce una protección oclusiva en el medio externo y un apoyo mecánico

* Dermatólogo adjunto del Instituto de Biomedicina. Hospital Vargas. Consultante del Hospital José Gregorio Hernández, IVSS
** Residente del Postgrado de Dermatología del Instituto de Biomedicina.
*** Farmacéutica, Profesora de la Cátedra de Tecnología Farmacéutica y Coordinadora del Postgrado de Farmacia Comunitaria de la Facultad de Farmacia, UCV.

La gran ventaja de la utilización de los vendajes compresivos en el manejo de las úlceras de miembros inferiores es evitar la incapacidad total del paciente, ya que él puede retomar sus labores habituales.

La quitina es un polímero natural que forma parte de la cubierta de animales y plantas menores, para protegerlas del medio ambiente. Esta sustancia es un derivado de la celulosa pues se trata de un polisacárido que contiene aminoazúcares constituidos por cadenas no ramificadas de enlaces B-1-4 con unidades 2 acetamida 2 dexsoxi D glucosa (N-cetil-D-glucosamida) ⁽¹⁻²⁾.

Por su estructura, similar a la de los glicosaminoglicanos, se le considera un biocomponente de las células cutáneas, lo cual permite su compatibilidad tisular.

Con el desarrollo de una tecnología que permitió la obtención de polvo de quitina suficientemente puro, a partir del exoesqueleto de la langosta, la Facultad de Farmacia y Alimentos de la Universidad de La Habana hizo posible su aplicación clínica en diversas afecciones de la piel, con resultados exitosos sobre todo en pacientes quemados ^(3,4,5,9).

En la cátedra de Tecnología Farmacéutica IV de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela se logra incorporar esta sustancia a diversos excipientes, presentándolos bajo diferentes formas galénicas y confirmando su eficacia en quemaduras y otras patologías de piel ⁽¹²⁾.

La sulfadiazina de plata es un agente antibacteriano tópico de amplio espectro que combina las propiedades antibacterianas del ion plata y

de la sulfadiazina, efectiva contra bacterias gram-positivas y gram-negativas, especialmente *Pseudomona aureoginosa* y hongos ⁽⁶⁻⁷⁾.

Ha representado una efectiva modalidad terapéutica en el manejo de úlceras de miembros inferiores de diferentes etiologías, revelando un efecto beneficioso en el manejo de éstas al disminuir la secreción, lo cual favorece la cicatrización de las mismas ⁽¹⁴⁾.

En este trabajo hemos explorado la posibilidad de que la quitina ejerza un efecto cicatrizante beneficioso en el tratamiento de úlceras de miembros inferiores ⁽¹³⁾.

Escogimos realizar el estudio sobre este tipo de patología por ser una de las más comunes e incapacitantes en el campo de la dermatología. Decidimos contraponer en un estudio doble ciego a la sulfadiazina de plata, agente de uso frecuente en el manejo de estas lesiones; paralelamente, nos propusimos rescatar un elemento que ha caído en desuso dentro del arsenal terapéutico dermatológico por considerar que tiene aún plena vigencia: la Bota de Unna.

MATERIALES Y METODOS ETAPA I – FASE 1

A los fines de determinar un posible efecto irritante de la quitina y, con el propósito de brindar toda la seguridad posible a los pacientes, dado que por primera vez se utilizaría en humanos en Venezuela, se decidió realizar antes la prueba de irritación dérmica primaria en conejos conocida como *Prueba de Draíze* ⁽¹¹⁾, modificada por el Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel.

FASE 2 - Polvo de quitina

La quitina sin procesar se redujo a grado extremo de finura, a objeto de

alcanzar un alto nivel de tolerancia tisular en las lesiones tratadas.

Finalizando el proceso de pulverización se procedió a esterilizar el polvo mediante calor seco en estufa a 120°C por 2 horas y, adicionalmente, se sometió a luz ultravioleta por 30 minutos. Por último, se envasó bajo campana de flujo laminar, en papeletas de 5g aproximadamente.

A pesar de que los carapachos (exoesqueletos) de estos crustáceos son sometidos, durante el proceso de obtención de la quitina, a mecanismos de despigmentación, la coloración no es siempre la misma, por lo que se decidió rotular las papeletas con diferentes letras según la tonalidad del polvo, a los fines del estudio clínico doble ciego.

La hidrofiliidad de la quitina y el tamaño de las partículas logrado permitieron cubrir totalmente las áreas lesionadas, ya fueran éstas de superficie cóncava o convexa y además facilitó la eliminación de exudados por absorción de los mismos.

FASE 3 - Sulfadiazina de Plata

El tratamiento control con sulfadiazina de plata se realizó mediante la aplicación del producto PROTO-SULFIL*, en su presentación polvo producido por Laboratorios Protón, E.F. #25.491, cuya composición corresponde a 100% de polvo de sulfadiazina de plata finamente dividido en envases de 15 g.

FASE 4 - Bota de Unna - (Gelatina de zinc USP)

La composición de la Bota de Unna original corresponde a la siguiente fórmula:

Rp./	Gelatina	15 g
	Oxido de zinc	10 g
	Glicerina	40 g
	Agua	35 g

Por las razones siguientes decidimos modificar la fórmula original ideada por Unna:

1. Asepsia

La gelatina dispersa en medio acuoso constituye un buen medio de cultivo para hongos y bacterias.

2. Vida útil

La preparación original es estable por un período aproximado de un mes a bajas temperaturas (por debajo de 15°C) por lo que se recomienda conservarla en nevera. Usando la fórmula original se presenta el inconveniente adicional de que al fundirla a temperaturas mayores de 60°C, para poder aplicarla sobre las vendas, se corre el riesgo de disminuir o anular el poder coagulante de la gelatina que es lo que le comunica a la preparación la elasticidad requerida.

Por el contrario, la venda ya impregnada en la preparación modificada, envuelta en papel parafinado para retener su humedad y protegida externamente contra la luz y el calor con papel de aluminio, es estable, a temperatura ambiente, desde el punto de vista físico, químico y microbiológico, hasta por 6 meses.

3. Comodidad

Consideramos mucho más conveniente disponer de las vendas ya impregnadas en la mezcla.

ETAPA II

Se escogieron 30 pacientes de las consultas de Dermatología del Hospital Vargas de Caracas y del Hospital José Gregorio Hernández (IVSS) con úlceras de miembros inferiores y según los siguientes criterios de inclusión: adultos, de cualquier sexo, piernas sin signos clínicos de obstrucción circulatoria y no incapacitados físicamente.

Los pacientes fueron tratados con polvo de quitina o sulfadiazina de plata en forma aleatoria y mediante un diseño doble ciego. Para ello se utilizó papeletas de polvo que contenían uno u otro producto.

Los pacientes fueron hospitalizados o manejados en forma ambulatoria con la finalidad de asegurar la asistencia a la citas controles.

Con cada paciente se siguieron los siguientes pasos:

Primera Consulta: Se seleccionó al paciente y se tomó muestra de la secreción de su lesión para cultivo-antibiograma. En ese momento se indicó limpieza con agua y jabón, así como remoción de detritus celulares y secreciones mediante compresas humedecidas con solución fisiológica o con ácido acético al 2,5%.

Segunda Consulta: Los pacientes sin infección fueron incluidos en el proyecto.

Se realizó historia "Ad hoc", y se dibujó la lesión según el método del papel celofán, calcando la úlcera siguiendo sus bordes y trasladando luego el calcado a un papel milimetrado.

Se limpió la úlcera con agua y jabón.

Se colocó al azar una película de Quitina o de Sulfadiazina de plata según la numeración asignada.

Se colocó un apósito de gasa que cubría la úlcera hasta un centímetro por fuera de los bordes de la misma.

Se colocó la bota de Unna, comenzando desde el pie y ascendiendo progresivamente con una presión moderada en gradiente hasta llegar al tercio superior de la pierna.

Tercera Consulta: A los siete días se removió la bota, se hicieron anotaciones sobre sintomatología existente (dolor, prurito) y se registraron los signos clínicos presentes (secreción, profundidad, tamaño, región periuclerosa y apreciación general del tratamiento). Luego se dibujo y calcó la lesión como ya fue explicado y se colocó una nueva bota después de una nueva aplicación del tratamiento correspondiente.

Cuarta Consulta: A los siete días se repitió el procedimiento anterior.

Quinta Consulta: A los siete días se retiró la bota definitivamente, se efectuó la última observación y registro de los resultados del tratamiento.

En algunos pacientes se tomó fotografía de la lesión antes y después del tratamiento para ilustrar el proyecto.

Todos los datos fueron sistemáticamente ordenados y evaluados desde el punto de vista estadístico según el método de chi cuadrado con un grado de libertad. Un valor de $p < 0.05\%$ se consideró significativo estadísticamente.

RESULTADO

ETAPA 1

El tamaño de las partículas de polvo de quitina finalmente obtenidas corresponde a la denominación de polvo muy fino (< 177 micras). El rango de tamaño de las partículas resultantes está comprendido entre 62 y 105 micras.

En cuanto a la Bota de Unna, la fórmula que finalmente utilizamos fue la siguiente:

Rp./

Gelatina	15 g
Oxido de zinc	10 g
Glicerina	20 g
Alcohol cetílico	15 g
Cera de abejas	2 g
Lauril sulfato de sodio	2 g
Metil parabeno	0,18 g
Propil parabeno	0,02 g
Agua destilada csp	100 g

La técnica de elaboración fue la siguiente;

- Se levigó el óxido de zinc con la glicerina (fase 1).
- Se disolvió la gelatina en la mitad del agua caliente (fase 2).
- Se fundieron la cera de abejas y el alcohol cetílico (fase 3) en orden descendiente según su punto de fusión.
- Se agregaron los preservativos en la otra mitad del agua junto con el agente emulsificante (lauril sulfato de sodio) (fase 4).
- Se llevaron a la misma temperatura las fases 3 y 4 ($T = 60^{\circ}\text{C}$), se mezclaron hasta lograr la emulsión y se dejó reposar hasta alcanzar la temperatura ambiente.
- Se incorporó la fase 2 sobre la fase 1 con agitación constante y, por último, se incorporó la emulsión mezclando hasta completa homogeneización.
- Se recortaron tiras de gasa estéril según las medidas indicadas, las cuales se extendieron sobre papel parafinado, se les aplicó la mezcla con una espátula e inmediatamente se las enrolló sobre sí mismas. Se envolvieron en papel parafinado y luego con papel de aluminio.

ETAPA 11

El universo evaluado fue de 30 pacientes (15 con quitina y 15 con

sulfadiazina de plata), de ellos concluyeron las tres semanas de evaluación 24 pacientes (13 que usaron quitina y 11 sulfadiazina de plata).

La distribución por sexo fue la siguiente:

8 pacientes masculinos, de los cuales 7 recibieron el tratamiento con quitina y 1 con sulfadiazina de plata.

22 pacientes femeninos, de los cuales 8 fueron tratados con quitina y 14 con sulfadiazina de plata.

La edad de los pacientes escogidos estuvo entre los 32 y los 85 años, siendo el promedio para los que recibieron quitina de 63 años y 59 años para los tratados con sulfadiazina de plata.

Seis pacientes fueron excluidos del protocolo debido a condiciones indeseables. Cuatro pacientes que recibían sulfadiazina de plata no concluyeron el tratamiento completo, 1 por dolor, 1 por olor desagradable y 2 por dermatitis por contacto. Dos pacientes tratados con quitina fueron excluidos del estudio, 1 por dolor y mal olor y 1 por dolor.

La mayoría de las úlceras se localizaron en el tercio medio e inferior de ambas piernas y tenían un tiempo de evolución variable:

TIEMPO DE EVOLUCION	QUITINA	SULF. DE PLATA
Menor a 6 meses	18	7
6 meses a 1 año	1	1
1 año a 2 años	2	5
2 años y más	2	2

DISCUSION

Nuestra investigación fármaco-clínica aportó interesantes respuestas a

algunas interrogantes que nos habíamos planteado:

1. Pudimos comprobar la validez de una nueva terapia tópica para el tratamiento de miembros inferiores utilizando quitina, sustancia obtenida del exoesqueleto de la langosta, ensayada con éxito por investigadores cubanos. Este polímero de origen natural es completamente inocuo sobre las áreas a tratar como lo demostramos con la prueba de Draize, la cual arrojó resultados (en piel de conejo intacta y abrasionada) iguales a cero, valor éste mucho menor que el límite aceptado por el Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel de Venezuela que es de 2.5 tanto para la cuantificación de eritema-escara como de edema.

La aplicación tópica de quitina no produjo ningún tipo de irritación en la piel de conejo intacta y tampoco en la piel abrasionada, ni a las 24 horas ni a las 72 horas de contacto con la misma, tal y como se demuestra en los cuadros 1 y II.

Los promedios de eritema-escara y edema resultaron iguales a cero, bastante menores que el límite aceptado por el Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel de Caracas; 2.5 para ambos casos.

Estos resultados se contraponen a lo que reporta la literatura para sulfadiazina de plata, sustancia que puede causar diferentes efectos adversos o indeseados, entre los cuales destacan: leucopenia, reacciones exantemáticas y de fotosensibilidad, anemia hemolítica, cristaluria, metahemoglobinemia, necrosis epidermicotóxica, alteraciones hepatorenales y reacciones de hiperosmolaridad.

Lo descrito anteriormente se compagina con nuestros hallazgos clíni-

CUADRO I

PORCENTAJE DE DISMINUCION DEL AREA DE LAS ULCERAS DE MIEMBROS INFERIORES PARA PACIENTES HOSPITALIZADOS O AMBULATORIOS TRATADOS CON QUITINA O SULFADIAZINA DE PLATA

	< 50%		> 50%		
	HOSP.	AMBUL.	HOSP.	AMBUL.	TOTAL
QUITINA	3	2	2	6	13
SULFADIAZINA DE PLATA	1	2	2	6	11
TOTAL	4	4	4	12	24

No existen diferencias significativas en el porcentaje de disminución del área de las úlceras entre los pacientes hospitalizados ($\chi^2=0$, $p>0.05$), y pacientes ambulatorios ($\chi^2=0$, $p>0.05$).

CUADRO II

INFLUENCIA DE LA DEAMBULACION EN LA CICATRIZACION DE ULCERAS DE MIEMBROS INFERIORES

PORCENTAJE DE REDUCCION DEL DIAMETRO DE LA ULCERA	HOSPITALIZADO	AMBULATORIO	TOTAL
< 50%	3	4	7
> 50%	5	12	17
TOTAL	8	16	24

El efecto de la deambulacion se presenta en el cuadro III en donde se demuestra que no existe diferencia estadísticamente significativa entre los resultados obtenidos para pacientes hospitalizados y ambulatorios ($\chi^2=0.02$, $p>0.05$) con respecto al porcentaje de reducción del diámetro de la úlcera.

cos, ya que cuatro pacientes tratados con sulfadiazina de plata presentaron signos de dermatitis, incluso, dos de ellos se vieron obligados a abandonar el protocolo.

Sin embargo, no podemos aseverar que el problema de dermatitis por nosotros observado se deba al uso de la sulfadiazina de plata, puesto que también un paciente tratado con quitina presentó signos parecidos; aparte de que es necesario considerar la influencia de la colocación de la Bota de Unna.

2. Otra variable interesante que aportó nuestra investigación es la depuración de la quitina y el logro de un polvo muy fino, lo cual aunado a

su hidrofiliidad permitió un preparado de alto poder absorbente.

En el Servicio de Elaboración y dispensación de Fórmulas Magistrales de la Facultad de Farmacia de la UCV se han continuado las investigaciones utilizando otras formas de dosificación de la quitina para diversas afecciones en las cuales se desea una mayor acción cicatrizante o epitelizante.

3. En la presente investigación nos dispusimos a rescatar un elemento del antiguo arsenal dermatológico, la Bota de Unna, con la finalidad de conseguir que nuestros pacientes no se incapacitaran durante el tiempo que duró el tratamiento. El reposo del

miembro enfermo es una de las condiciones indispensables para lograr el éxito en cualquier tratamiento que se desee instaurar para una úlcera de la pierna. Con Bota de Unna logramos la condición de reposo, sin recluir al paciente en una casa (hospitalaria o domiciliaria). Con este vendaje oclusivo y semirrígido no sólo aportamos al miembro una compresión permanente que se opone al reflujo venoso, sino que ofrecemos una efectiva acción anti-inflamatoria y emoliente.

En nuestra casuística, aunque a todos los pacientes se les colocó la bota (hospitalizados y ambulatorios) pudimos observar que no hubo diferencias con respecto a la cicatrización (tabla 1 y II) entre los pacientes encamados y los que se trataron por consulta externa.

Algunos pacientes se quejaron del mal olor que desprendía la bota, incluso, dos de ellos abandonaron el proyecto por esta causa. A la fórmula original de Unna se hicieron modificaciones a los fines de lograr un preparado más maleable y estable. Posterior a este estudio, la Cátedra de Tecnología Farmacéutica IV de la Facultad de Farmacia de la UCV se encuentra ensayando otras presentaciones que permitirán eliminar el mal olor, mejorar la manipulación y lograr un vendaje más suave, que no necesite ser embebido en agua tibia antes de su colocación y que pueda secarse con mayor rapidez.

4. Nuestra investigación no arrojó resultados concluyentes en relación a que uno u otro de los tratamientos comparados fuese mejor o peor en cuanto a su acción cicatrizante, ya que no se observaron diferencias significativas entre ellos, como se mostró en el cuadro III.

CUADRO III

PORCENTAJE DE DISMINUCION DEL AREA DE LAS ULCERAS

	< 50%>	50%	TOTAL
QUITINA	4	9	13 (*)
SULFADIAZINA DE PLATA	3	8	11 (**)
TOTAL	7	17	24

(*) Dos pacientes no concluyeron el protocolo.

(**) Cuatro pacientes no concluyeron el protocolo.

Como claramente se muestra en el cuadro III, no se evidenció diferencia estadísticamente significativa entre los efectos cicatrizantes de ambos productos con respecto a la disminución del área de las úlceras ($\chi^2=0,007, p>0.05$).

Nueve de quince pacientes tratados con quitina, comparados con ocho de quince tratados con sulfadiazina de plata lograron una disminución del área de la úlcera en más de un 50% después de tres semanas de tratamiento; ello hace que el procedimiento en ambos casos tenga una alta efectividad.

5. Los mejores resultados logrados con ambos productos se encontraron en aquellos pacientes que presentaban insuficiencia venosa sin patología local y sistémica asociada.

6. Con respecto a los signos y síntomas encontrados, no pudimos dilucidar si los hallazgos evaluados (dolor, prurito, secreción, región periulcerosa) se debieron al uso de los productos ensayados o a la Bota de Unna, ya que al respecto no obtuvimos diferencias estadísticamente significativas.

CONCLUSIONES

1. Comprobamos que la quitina en polvo es un producto tan efectivo como agente cicatrizante como la

sulfadiazina de plata, natural, de bajo costo e inocuo.

2. Comprobamos que la Bota de Unna sigue siendo un efectivo método de tratamiento para manejar úlceras de miembros inferiores en forma ambulatoria. Obviamente esto se traduce en un incremento de la disponibilidad de los recursos hospitalarios, aparte de reducir sensiblemente el costo del tratamiento por paciente.
3. A la luz de estos hallazgos consideramos importante evaluar universos mayores y continuar las investigaciones clínicas con este promisor agente cicatrizante.

BIBLIOGRAFIA

1. Farr W.K.: "Enciclopedia de Química". Quitina (Chitin). Ediciones Omega S.A. Barcelona, España, 1961; pp 1164-1165.
2. Foster A.B., Webber J.M. "Chitin". Adv. in carb. Chem 15. Academic Press, N.Y. and London, 1960; pp. 371-393.
3. Henriques R.D., Nieto O.M.: Patnte No. 34222, Boletín Oficial de la Oficina Nacional de Investigación. Información téc

nica y marcas. No. 62. La Habana, Cuba, 1976.

4. Nakajima M., Atsumi K., Hifunes K.: "Chitin, Chitosan and related enzymes", J P Zilakia, Academic Press Inc. Part IV, 1984; pp 407-410.
5. alassa L.L., Prudden J.F.: "Aplications of chitin and chitosan in wound healing acceleration". Proced. of let int. Conference on chitin/chitosan, (Muzzarelli R.A.A. Pariser, E.R.; edic.).1978; pp 296-305.
6. Gross P. Konrad E. Mager H., Parfuem kosmet. July 1983; 64:367-371.
7. awayanagi Y., Nambu N., Nagai T.: Chem Pharm Buji, Aug. 1982; 30:29352940.
8. Magdassi S., Neuroukh Z. Journal Disper Scient Tech. January 1990; 11:69-74.
9. Nieto O.M., Obtención y rasgos fisiológicos de la Quitina aislada de carapachos de crustáceos, 1977, reportado en "Crema de Quitina, nuevo tratamiento para la reconstrucción tisular en tejidos dañados", presentado en el X Congreso Latinoamericano e Ibérico de Químicos Cosméticos, Venezuela.
10. Urech, C.: "El depósito hidroactivo de la piel". revista Ciencia y Cosmética. Año 4 No. 8, 1993.
11. Drayze y col.: Método descrito para pruebas de parche, 1944. Modificado por el Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel.
12. Trabajo presentado en el XI Congreso Latinoamericano e Ibérico de Químicos Cosméticos. Montevideo, Uruguay, como parte de un proyecto de investigación subvencionado por la Fundación para la Protección Institucional de la Universidad (FUNDAPRIU).
13. ublicación de lab. ERON, S.A. La Habana-Cuba, 1993.
14. Drug information for the Health Care Professional. USP. Di, 1 la. ed., 1991, citado por García Calama, E. en: "Terapéutica tópica del enfermo quemado. Panorama actual". Revista Farmacia Hospitalaria, vol. 16, No. 1, Enero-Febrero 1992; pp. 13.