



***Rhizophora mangle* L. (mangle rojo): Una especie con potencialidades de uso terapéutico**

[*Rhizophora mangle* L. (red mangrove): A species with potential therapeutic uses]

Ada I. Regalado, Luz M. Sánchez, Betty Mancebo

Departamento de Química Farmacología Toxicología. Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA). PO Box 10, San José de las Lajas, Mayabeque, CP 32700, Cuba.

*E-mail: adi@censa.edu.cu

Abstract

Check the properties attributed to medicinal plants is of vital importance as an alternative in the medical therapy and as a source of development of new drugs. Medicinal plants offer a path with great possibilities, an encouraging alternative for the control of various diseases in man. Mangroves are a resource of great significance for Cuba and the world, mangrove vegetation is represented in this country for four tree species, where *Rhizophora mangle* L. also known as red mangrove, is now the dominant species. Due to the pharmacological results found in this species as healing, antiseptic, antimicrobial, anti-ulcer, treatment of open wounds, anti-inflammatory, antioxidant, antidiarrheal, insecticide, larvicide among others; it could be an important source of new products aimed at solving health problems of great current relevance, but using this species for drug development has been limited by the damage it can cause to the ecosystem over-exploitation of mangroves. The objective of this scientific review is to show the benefits and therapeutic potential of *R. mangle* from a review of existing information and the main results in the researches on this species.

Keywords: Mangroves; *Rhizophora mangle* L.; therapeutic properties.

Resumen

Comprobar las propiedades que se atribuyen a las plantas medicinales reviste una importancia trascendental como alternativa en la terapéutica médica y como fuente de obtención de nuevos fármacos. Las plantas medicinales brindan un camino con grandes posibilidades, una alternativa alentadora para el control de diferentes enfermedades en el hombre. Los manglares constituyen un recurso de gran significación para Cuba y el mundo; la vegetación de manglar está representada en este país por cuatro especies arbóreas, donde *Rhizophora mangle* L., también conocido como mangle rojo, es en estos momentos la especie dominante. Debido a los resultados farmacológicos encontrados en esta planta como cicatrizante, antiséptico, antimicrobiano, antiulceroso, tratamiento de heridas abiertas, antiinflamatorio, antioxidante, antidiarreico, insecticida, larvicida entre otros, podría constituir una fuente importante de nuevos productos destinados a solucionar problemas de salud de gran relevancia actual. Pero el uso de esta especie para la elaboración de medicamentos ha estado limitado por los daños que puede causar la explotación desmedida de los manglares al ecosistema. El objetivo de esta revisión científica es mostrar los beneficios y las potencialidades terapéuticas de *R. mangle* a partir de una revisión de la información existente y los principales resultados en las investigaciones realizadas sobre esta especie.

Palabras Clave: Manglares; propiedades terapéuticas; *Rhizophora mangle* L.

ARTICLE INFO

Received | Recibido: October 9, 2015.

Received in revised form | Recibido en forma corregida: December 23, 2015.

Accepted | Aceptado: December 9, 2015.

Available Online | Publicado en Línea: January 11, 2016.

Declaration of interests | Declaración de Intereses: The authors declare no conflict of interest.

Funding | Financiación: The authors confirm that the project has not funding or grants.

Academic Editor | Editor Académico: Marisela Valdés.

INTRODUCCIÓN

La naturaleza ha sido una fuente de agentes medicinales por millares de años y un número impresionante de sustancias activas modernas se han aislado de fuentes naturales empleadas tradicionalmente para fines medicinales (Newman y Cragg, 2012).

Los productos naturales ofrecen una gran diversidad química, incomparable desde el punto de vista de complejidad estructural y potencia biológica. Ocupan una región complementaria en el campo de la química farmacéutica comparada con los compuestos de origen sintético. Además de que los productos naturales pueden ser utilizados como medicamentos o plantillas para la producción de medicamentos, también tienen una gran utilidad en el estudio de los blancos moleculares y fisiopatologías de diferentes enfermedades (Estrada et al., 2011).

Los manglares

Los manglares son bosques que marcan la transición entre el mar y tierra, son ecosistemas abiertos, con un constante flujo de materia y energía; de forma general, se identifica por “manglar” a la vegetación boscosa que constituye parte de estos sistemas ecológicos. Las especies arbóreas que conforman los bosques de mangles poseen características muy especializadas de adaptación al ambiente donde se desarrollan por ser órganos especiales de respiración y sostén, con metabolismo adaptado a altas concentraciones de sal, viviparidad y largo poder germinativo. Estas adaptaciones tanto fisiológicas como morfológicas le permiten vivir en condiciones extremas, como lo es un medio acuático y salino (Chapman, 1976; Mepham y Mepham, 1985).

Los manglares conforman extensas áreas de bosques costeros localizados en las zonas tropicales y subtropicales del planeta; estos ecosistemas se desarrollan principalmente donde existen deltas importantes de ríos que desembocan en el mar, produciéndose acumulaciones de fango como sustrato y variaciones permanentes de salinidad. A nivel mundial, los bosques de manglares están formados por numerosas especies vegetales, conformados por más de 50 especies pertenecientes a

12 familias botánicas (Chapman, 1976). Según Mepham y Mepham (1985), existen cerca de 100 especies botánicas de mangle en el sureste asiático. Se conocen más de 69 especies catalogadas como manglares, de ellas tres son helechos, una palma y 65 entre árboles y arbustos, agrupados en 24 géneros y 19 familias botánicas. Sin embargo, para los manglares de las Américas sólo se reportan 11 especies de plantas, de las cuales, cuatro pertenecen al género *Rhizophora*, y cuatro al de las *Avicennia*, una a cada uno de los géneros *Laguncularia*, *Pelticiera* y *Conocarpus* (Menéndez et al., 2006).

Ecosistema de manglar en Cuba

En Cuba, dada su condición de insularidad, el ecosistema de manglar tiene una gran trascendencia económica, ecológica y estratégica, que ocupa aproximadamente 5% de la superficie del país (Menéndez y Prieto, 1994). Las áreas de mayor abundancia de los bosques de mangles se localizan en los tramos de Cabo de San Antonio a Bahía Honda y de Península de Hicacos a Bahía de Nuevitás, en la costa norte, y de Cabo Cruz a Casilda y de bahía de Cochinos a Cayo Francés, en la costa sur (Menéndez et al., 2006).

Los manglares cubanos ocupan, de manera general, las costas biogénicas, acumulativas, cenagosas y con esteros, donde el efecto de mareas y escurrecimientos de agua dulce determinan su presencia, y constituyen una reserva forestal muy valiosa. También representan el 26% de la superficie boscosa del país conformando extensas masas boscosas (Menéndez y Prieto, 1994).

La vegetación de manglar está representada en nuestro país por cuatro especies arbóreas, *Rhizophora mangle*, *Avicennia germinans*, *Laguncularia racemosa* y *Conocarpus erectus*, catalogada esta última como pseudo mangle o especie periferal. Dentro de estas, *R. mangle* es en estos momentos la especie dominante y ocupa la primera franja de la costa, también se localiza en los bordes de los canales y lagunas costeras (Menéndez y Prieto, 1994).

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE *R. mangle*

R. mangle pertenece al reino *Plantae*; clase: *Magnoliopsida*; orden: *Malpighiales*; phylum: *Tracheophyta*; familia: *Rhizophoraceae*; género: *Rhi-*

zophora; nombre común: *Mangle rojo*. Esta familia cuenta con alrededor de 120 especies distribuidas en 16 géneros; es un arbusto o árbol con corteza astringente, que alcanza una altura de 10 m o más, forma matorrales impenetrables por medio de radículas del embrión grandemente alargadas y las numerosas raíces; tiene hojas opuestas, enteras, de 5 - 15 cm de largo, coriáceas, elípticas o ovoides, obtusas, estípulas alargadas, interpeciolares y caducas, con peciolo de 0,5 - 1,5 cm de largo; pedúnculos de 1 - 4 cm de longitud; 2 - 3 flores, pedicelo de 5 - 10 mm de largo, bractéolas escamiformes; con tubo del cáliz corto, carnoso, adherido a la base del ovario turbinado o campanulado. Tiene cuatro lóbulos, sépalos lanceolados, involutos, aquillados en la cara interna; además presenta cuatro pétalos emarginados, coriáceos amarillo-pálido, lineales o casi lineales, hendidos en la punta, involuto por encima del medio, aracnoides a lo largo de los bordes; 4 - 12 amontonadas alrededor del estilo; ovario 2-locular, medio inferior que se prolonga en un cono carnoso, fruto péndulo, coriáceo, 1-locular de 2 - 3 cm de largo, encorvado. La radícula se prolonga como un cuerpo colgante estrechamente claviforme; sus semillas son solitarias y germinan en el fruto persistente, la radícula es alargada y a veces llega hasta el suelo antes de que el fruto caiga, endospermo nulo (Roig, 1974).

EMPLEO DE LA ESPECIE *R. mangle* EN LA MEDICINA TRADICIONAL

Dentro de las especies vegetales que habitan en los manglares y que se destaca por sus propiedades etnobotánicas se encuentra *R. mangle*, de amplia distribución en aguas de mareas del trópico y del

subtrópico de diferentes partes del mundo. Esta especie cumple funciones naturales en el ecosistema, y posee propiedades etnofarmacológicas expresadas por el uso que la población le adjudica fundamentalmente a sus cortezas como astringente, hemostático, febrífugo, antifúngico, antiinflamatorio, antidiarreico; también se emplea contra la angina de pecho. Su corteza se emplea en forma de cocimiento para el tratamiento de enfermedades de la garganta y la tuberculosis. El cocimiento de la corteza y las raíces se usa en la curación de la lepra y el asma. La decocción de las hojas se emplea en personas afectadas por envenenamientos con pescados contaminados, en el tratamiento de úlceras externas e internas, trastornos digestivos, infecciones de la piel y enfermedades venéreas. Se incluye además dentro de las plantas americanas con actividad antifúngica (Roig, 1988; Cáceres et al., 1993; Menéndez y Prieto, 1994; Scull et al., 1998).

FITOQUÍMICA

Los metabolitos secundarios producidos por las plantas constituyen una importante fuente de sustancias bioactivas. Sánchez et al. (1998) llevaron a cabo la caracterización química del extracto acuoso de cortezas de *R. mangle*. Este presenta una composición química variada y compleja, caracterizada por la presencia de polifenoles de bajo peso molecular: ácidos gálico, elágico y clorogénico; catequina y epicatequina (Fig. 1). Además, se encontraron galotaninos, elagitaninos, taninos condensados, fitoesteroles, carbohidratos libres y enlazados, ácidos grasos de cadena larga saturados e insaturados, compuestos volátiles y aceites esenciales no volátiles.

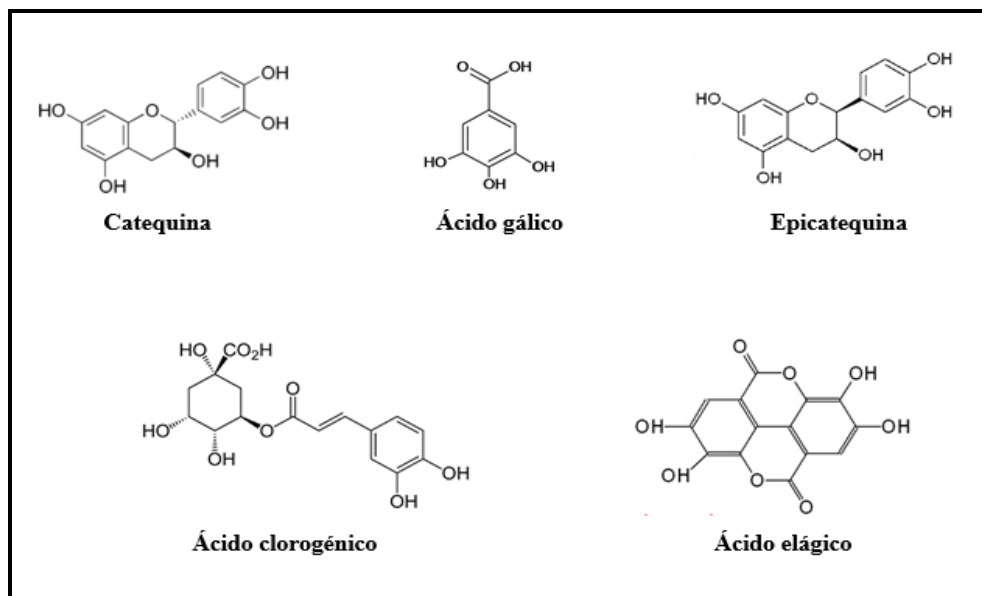


Figura 1. Polifenoles de bajo peso molecular presentes en *Rhizophora mangle* L.

Actividades biológicas de los compuestos polifenólicos presentes en *R. mangle*

Los polifenoles son un conjunto heterogéneo de moléculas que comparten la característica de poseer en su estructura varios grupos bencénicos sustituidos por funciones hidroxílicas. En la actualidad, las investigaciones de estas sustancias fitoquímicas o alimentos funcionales, se centran en los posibles efectos beneficiosos para la salud humana, al ser capaces de capturar radicales libres y aumentar la actividad antioxidante (Hernández y Prieto, 1999).

Los polifenoles presentan una amplia gama de actividades biológicas, que incluyen la actividad anticancerígena, antiinflamatoria, antihipertensiva, estrogénica, antioxidante, así como efectos protectores contra enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo II. Especialmente, estos componentes pueden ejercer efecto antioxidante como son el secuestro de radicales libres, donan moléculas de hidrogeno, barren moléculas de superóxido, quelan metales de transición; estas propiedades se atribuyen principalmente al grupo hidroxilo presente en su anillo estructural (Muñoz y Ramos, 2007).

Específicamente, la presencia de los ácidos clorogénico y elágico está asociada a la prevención de diabetes tipo II y al tratamiento de enfermedades cardiovasculares. El ácido elágico, presenta propiedades antioxidantes, anti-inflamatorias, es antidia-

bético, anticancerígeno y antimutagénico (Vattem y Shetty, 2005; Malini et al., 2011), puede inhibir enlaces de ADN de ciertos compuestos cancerígenos (Madal et al., 1988; Naranjo et al., 2011), es eficaz en la reducción de la disfunción eréctil inducida por diabetes (Goswami et al., 2014). Las catequinas se asocian con la inhibición de la trombosis arterial, la reducción del colesterol total y lipoproteína de baja densidad; se les ha atribuido entre otras propiedades la actividad antiinflamatoria, antioxidante y anticancerígena (Aron y Kennedy, 2008). Los galotaninos han demostrado tener actividad antioxidante y antibacteriana, y se consideran prometedores productos para su uso como aditivos naturales en la elaboración de alimentos (He et al., 2006). Los elagitaninos se encuentran principalmente en frutas como el mango y las bayas; además de su actividad antioxidante *in vitro*, han demostrado actividad antibacteriana (Clifford y Scalbert, 2000).

El efecto preventivo atribuido a los polifenoles es amplio (Fig. 2) y existe un sinnúmero de investigaciones realizadas sobre las actividades fisiológicas de estos componentes funcionales tanto de plantas como de animales. Los polifenoles, al exhibir una gama de cualidades beneficiosas para la salud, pueden incluirse entre los productos de origen natural con aplicaciones valiosas en la medicina (Muñoz y Ramos, 2007).

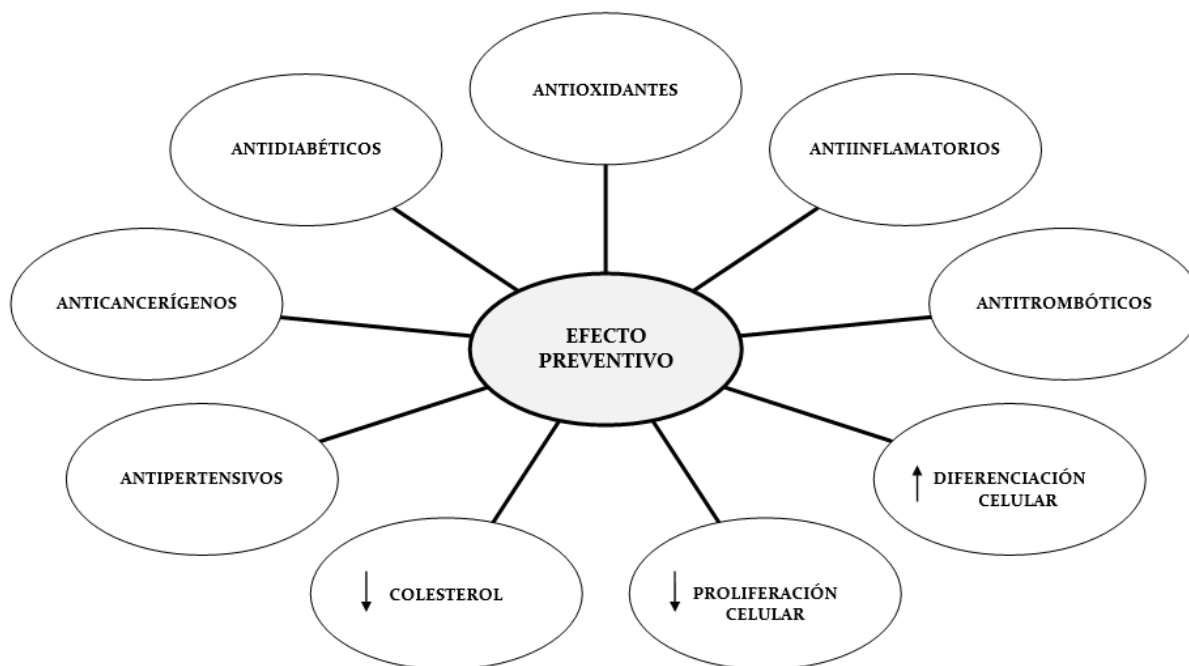


Figura 2. Mecanismos biológicos preventivos de los polifenoles.

POTENCIALIDADES DE *R. mangle* COMO FUENTE DE NUEVOS PRODUCTOS DE USO TERAPÉUTICO

Existen muchos reportes de estudios científicos en la literatura sobre las potencialidades de la especie *R. mangle* como agente de posible uso terapéutico y específicamente en el Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA), La Habana, Cuba se han desarrollado numerosas investigaciones a lo largo de los años con esta especie.

Actividad insecticida

Los taninos son compuestos polifenólicos que desempeñan acciones defensivas en las plantas frente a los insectos (Sánchez et al., 2008). El fenómeno de la resistencia de las plantas al ataque de insectos se rige en gran medida por los factores químicos presentes en ellas. El aislamiento de estos factores químicos es importante en la comprensión de los procesos evolutivos y ecológicos de la interacción planta-insecto y en la búsqueda de la aplicación práctica de estas moléculas. Así, la interacción planta-herbívoro forma la base para la

exploración de las plantas como plaguicidas de productos naturales activos suplentes de los homólogos sintéticos (Williams, 1999). En este sentido, Williams (1999) informó sobre el aislamiento y caracterización química de dos triterpenoides, el taraxerol y el cinnamoyllupeol aislados de las hojas y los tallos de *R. mangle*, y demostró la actividad insecticida del extracto etanólico crudo, de las fracciones hexano y acetato de etilo, así como de los dos triterpenoides aislados; sobre *Cylas formicarius* (Summers), una de las plagas más destructivas de la batata (*Ipomea* spp.).

Actividad antimicrobiana

Rojas y Coto (1978) demostraron el efecto que ejercen los extractos acuosos y alcohólicos de hojas, tallos y raíces del mangle rojo sobre bacterias, hongos y levaduras (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Corynebacterium*, *Pseudomonas* y *Mycoplasma*). Por otra parte, Armenteros (1998) indicó que el extracto acuoso de la corteza presentó actividad antimicrobiana contra las principales bacterias productoras de mastitis bovina, uno de los problemas más importantes en la ganadería lechera a escala mundial

(Armenteros y Ginorio, 1999). Otros estudios realizados por Sánchez et al. (2000) demostraron el efecto antimicrobiano (bacteriostático) de los grupos químicos fundamentales, presentes en el extracto acuoso de la corteza de *R. mangle*, frente a *Staphylococcus aureus* y *Bacillus subtilis*. Posteriormente, Melchor et al. (2001) demostraron que el extracto acuoso de la corteza inhibe siete bacterias comunes en las heridas infectadas: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter cloacae*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* y *Salmonella enteritidis*, y que este efecto se debe probablemente a los constituyentes polifenólicos. Sánchez et al. (2008) informaron la composición de los grupos químicos polifenólicos y fitosteroles presentes en el extracto acuoso de la corteza con propiedades antibacterianas.

Relación zona geográfica – actividad antimicrobiana

Sánchez et al. (2005) demostraron la influencia que tiene la zona geográfica sobre la actividad antimicrobiana resultante, mediante el estudio de materias primas procedentes de tres zonas geográficas de Cuba: denominadas 1, 2 y 3 (1 y 2 procedentes de zonas occidentales, 3 procedente de una zona central). Se consideró por estos resultados, que desde el punto de vista de actividad biológica, todas estas materias primas pueden ser empleadas en la preparación de medicamentos. Escobar et al. (2007) llevaron a cabo un estudio donde evaluaron la corteza de *R. mangle* con fines biomédicos procedentes de la zona occidental de Cuba. Todas las zonas estudiadas en la región occidental mostraron valores de sólidos solubles totales >14.5 mg/mL; ceniza <12%; taninos totales >6 mg/mL y porcentaje de compuestos polifenólicos polimerizados >90%. De acuerdo a este estudio, la corteza de *R. mangle* puede recolectarse en cualquier época del año y es estable por más de un año cuando se almacena en sacos de polietileno en un lugar fresco a temperatura ambiente ($25 \pm 5^\circ\text{C}$) con una humedad relativa entre 70 - 90%.

Actividad cicatrizante

Varios resultados demuestran los efectos beneficiosos del extracto acuoso de la corteza de *R. mangle* en la curación de heridas de la piel. Figueroa et al. (1995) demostraron el efecto

cicatrizante de una solución de mangle rojo en la cicatrización de heridas experimentales en conejos. Posteriormente Melchor (1999) demostró el efecto cicatrizante y antiséptico de un extracto de *R. mangle*, con acciones farmacológicas independientes, propiedad muy favorable para el desarrollo de medicamentos novedosos. Bulnes et al. (2001) evaluaron el efecto cicatrizante del extracto acuoso de la corteza mangle rojo en heridas abiertas asépticas en un modelo *in vivo*, donde el extracto aceleró la curación de las heridas a la dosis de 20 y 40 mg/kg, al tener en cuenta la reducción del área de la herida, el cierre más rápido de los bordes, el proceso inflamatorio menos grave y la formación más rápida de costra. Las heridas tratadas con el extracto a estas concentraciones tuvieron una mejor respuesta en la dermis y en la epidermis con 82,5 y 80% de los signos del proceso de curación definitiva, respectivamente. Por otro lado, no se observaron signos que podrían indicar efectos adversos secundarios.

Actividad antiinflamatoria

La ciclooxigenasa y la lipoxigenasa, así como la fosfolipasa-A₂ son enzimas clave en la inflamación y son consideradas como dianas farmacológicas en la búsqueda de nuevos compuestos terapéuticos, ya que son responsables de la formación de prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos (Manev et al., 2011). Debido al uso tradicional de *R. mangle* como antiinflamatorio, Marrero et al. (2006) evaluaron la actividad inhibitoria *in vitro* de la ciclooxigenasa-2 y fosfolipasa-A₂, donde la fracción polifenólica mostró el 84% de inhibición de la enzima ciclooxigenasa-2, mientras que el extracto acuoso de la corteza y la fracción polifenólica mostraron una actividad inhibitoria dependiente de la dosis de la secreción de fosfolipasa-A₂. Estos resultados constituyen una evidencia directa del mecanismo antiinflamatorio de esta especie sobre la cascada de eicosanoides.

Actividad antioxidante

Los antioxidantes naturales, tienen un papel importante en la salud humana ya que se consideran moléculas que ejercen efectos protectores contra el estrés oxidativo, envejecimiento y las enfermedades degenerativas. Los antioxidantes son sus-

tancias capaces de retardar o prevenir la formación de radicales libres, y su uso en farmacología se estudia de forma intensiva, particularmente como tratamiento para accidentes cerebrovasculares y enfermedades neurodegenerativas, así como en la prevención del cáncer y la cardiopatía isquémica. Las plantas que contienen compuestos antioxidantes como los carotenoides, tocoferoles, ascorbatos y fenoles pueden atenuar el daño oxidativo ya sea de manera indirecta, al activar las defensas celulares, o directa, al eliminar los radicales libres (Ogbunugafor et al., 2011).

En relación con esto, Sánchez et al. (2005) demostraron la actividad antioxidante de esta especie por el efecto inhibitorio de la peroxidación lipídica en cerebro de rata y reducción del riesgo de hemólisis de los eritrocitos expuestos a condiciones de estrés oxidativo. Por otra parte Sánchez et al. (2006) usaron el ensayo de desoxirribosa para evaluar la actividad antioxidante del extracto acuoso de la corteza y la fracción polifenólica de alto peso molecular, donde ambos mostraron propiedades antioxidantes *in vitro*, evidenciadas por el secuestro de radicales hidroxilos y la actividad quelante de iones de hierro. Según Singh et al. (2009), entre los compuestos con potencial antioxidante, ya sea por la actividad de captación de radicales libres o por la capacidad de formación de quelatos de iones metálicos, se encuentran el ácido gálico y el ácido elálgico, ambos identificados en el extracto acuoso de la corteza de *R. mangle* (Sánchez et al., 1998).

Sánchez et al. (2009) demostraron las propiedades antioxidantes *in vivo* del extracto acuoso y su fracción polifenólica mayoritaria en un modelo de curación de heridas abiertas asépticas en ratas. Durante el proceso de reparación de las lesiones se incrementaron los indicadores antioxidantes: superóxido dismutasa, catalasa, glutatión reducido y redujo los biomarcadores prooxidantes: malonil-dialdehído. Sánchez et al. (2010) determinaron que el extracto acuoso posee una potente actividad antioxidante, alcanzado por la capacidad de eliminación de los radicales DPPH y aniones superóxido. Posteriormente, Sánchez et al. (2011) informaron el efecto protector de los polifenoles de *R. mangle* sobre el daño oxidativo a proteínas y ADN, evidenciado por la inhibición de la pérdida de grupos sulfidrilos en la albúmina de suero bovino y la dismi-

nución de la degradación del ADN, lo cual sugiere que los compuestos polifenólicos presentes en el extracto fueron los principales responsables de los efectos antioxidantes observados en dicho estudio. Después se demostró la actividad antioxidante del extracto acuoso de *R. mangle* a nivel celular, evidenciada por la reducción del estrés oxidativo en macrófagos RAW 264.7 mediante la inhibición de la producción de anión superóxido. A su vez, se demostró que los compuestos polifenólicos presentes en el extracto fueron los principales responsables de los efectos antioxidantes observados en este estudio (Sánchez et al., 2012).

Actividad antiulcerosa

Cuevas et al. (1976) informaron, por primera vez, la propiedad curativa del mangle rojo en modelos experimentales de úlceras en ratas. Sánchez et al. (2001) estudiaron los efectos del extracto acuoso liofilizado de la corteza en la ulceración gástrica inducida por etanol-ácido clorhídrico en ratas. El nivel de protección gástrica más alto se obtuvo con 500 mg/kg de peso corporal, también aumentó el contenido de moco y fue acompañado por un aumento proporcional en las proteínas. Sánchez et al. (2004) evaluaron, en un modelo de úlcera crónica, la capacidad del extracto acuoso liofilizado de la corteza, para inhibir la secreción gástrica y para proteger la mucosa gastroduodenal contra la lesión de diferentes agentes. Estos resultados revelaron las propiedades curativas de estas preparaciones liofilizadas sobre la pared gástrica debido, posiblemente, a los taninos condensados e hidrolizables como los principales principios activos y se demostró que este extracto liofilizado tiene una actividad antisecretora, y citoprotectora significativa sobre las lesiones gástricas (Sánchez, 1998).

Berenguer et al. (2006) estudiaron el efecto gastroprotector en un modelo de úlceras inducidas por diclofenaco en ratas, así como los mecanismos de acción implicados. En este estudio, *R. mangle* indujo una recuperación de las concentraciones de PGE₂ que habían sido agotadas por diclofenaco. La dosis más alta del extracto provocó, además, un marcado aumento en la actividad de la enzima glutatión peroxidasa y superóxido dismutasa, que fue comparable al omeprazol.

Actividad larvicida

La presentación de resistencia a los antihelmínticos es especialmente elevada en el ganado ovino y caprino. El rápido desarrollo de resistencia a los antihelmínticos, asociados con el alto costo de la disposición de los fármacos antihelmínticos, limita el éxito de productos en el control de nematodos gastrointestinales en el ganado ovino y, por tanto, incrementa los intereses en el estudio de plantas bioactivas como fuente alternativa de antihelmínticos (Githiori et al., 2005). Los polifenoles de las plantas, constituyen una de las posibles alternativas para el control de estas parasitosis y como parte del empleo de algunas plantas en fitoterapias antiparasitarias.

En este sentido, Alemán et al. (2011) evaluaron la actividad *in vitro* de *R. mangle*, sobre el desarrollo larvario exógeno de estrongílicos gastrointestinales de ovino, para lo que se utilizaron tres extractos: dos de ellos procedentes del residual obtenido de lixiviación de la corteza como subproducto en la producción de medicamentos registrados (acuoso y metanólico) y un extracto acuoso total de *R. mangle* (extracción directa de las cortezas). Cada extracto se evaluó en tres niveles de concentraciones (5, 25 y 50 mg/mL), sobre larvas de miembros de ese orden, donde primaba *Trichostrongylus* spp. Los resultados demostraron que los tres extractos, a concentraciones de 50 mg/mL, redujeron significativamente ($p < 0.05$) el desarrollo de la L₃ al cuarto día de experimento (sexto día de vida larvaria); con una media de efectividad de 64.12%. Estos resultados evidenciaron que los extractos en estudio presentaron actividad larvicida sobre los estrongílicos gastrointestinales de ovino.

Actividad antidiarreica

La diarrea es una patología que afecta a un número considerable de personas en el mundo. Esta es una de las causas más comunes de enfermedad en pediatría y la segunda causa de muerte infantil en el mundo. Múltiples procesos se ven afectados simultáneamente, dando lugar a un aumento neto en frecuencia de las deposiciones, un aumento en volumen de las heces, y/o una disminución de la consistencia fecal. La diarrea se considera como una consecuencia de las alteraciones de

la motilidad y la acumulación de fluido en el tracto intestinal. Agentes que reducen la motilidad intestinal y la secreción poseen actividad antidiarreica (DiCarlo et al., 1994).

Sánchez et al. (2009) demostraron que el extracto acuoso liofilizado posee efecto antidiarreico, ya que redujo significativamente la acumulación de fluido inducido por aceite de ricino en ratas. La represión de la acumulación de fluido intestinal por el extracto sugiere que puede inhibir la función gastrointestinal, y favorecer su efecto antidiarreico.

Posteriormente, Wendel et al. (2013) evaluaron el efecto antidiarreico del extracto liofilizado de la corteza de *R. mangle* en dosis de 125, 250 y 500 mg/kg en ratones, donde se obtuvo un retraso significativo de la motilidad gastrointestinal ($p < 0.001$) a la dosis de 500 mg/kg. El extracto mostró una respuesta inhibitoria dependiente de la dosis en el rango de 125 - 500 mg/kg en la diarrea inducida por aceite de ricino, demostrando así que el extracto acuoso de la corteza de *R. mangle* produjo un efecto inhibitor en las funciones intestinales, y que su acción está mediada, al menos en parte, a través del sistema β -adrenérgico y de los canales de calcio, ya que propranolol y verapamilo disminuyeron significativamente el retardo de tránsito intestinal inducido por el extracto en los ratones.

Actividad antiviral

De Armas et al. (2012) evaluaron el efecto antiviral del extracto acuoso de la corteza de *R. mangle* en un modelo de ectima contagioso en carneros. Se realizaron escoriaciones lineales de 3 cm de longitud en la cara interna de las patas traseras ($n = 3$). El extracto se aplicó de forma tópica cuatro días después de la infección durante cuatro días. Además, se determinó la presencia de eritema, vesículas y/o pústulas y costras al asignar (0 - 2) según su magnitud. Diariamente se monitorearon las lesiones y se midieron parámetros clínicos. El grupo tratado con el extracto acuoso de la corteza de *R. mangle* disminuyó las diferencias de longitud de las lesiones respecto al día cero comparado al grupo infectado pero no tratado ($p < 0.05$), así como de los signos clínicos. Los autores concluyeron que el uso tópico del extracto natural resulta prometedor en el tratamiento del ectima contagioso en ovinos y caprinos.

FORMULACIONES OBTENIDAS A PARTIR DEL EXTRACTO ACUOSO DE LA CORTEZA DE *R. mangle*

Formas farmacéuticas líquidas con actividad antiséptica y cicatrizante

Los estudios realizados demuestran, de forma general, las propiedades farmacológicas del extracto acuoso de la corteza de *R. mangle*, que posteriormente dieron lugar al desarrollo de tres productos registrados cuyos principios activos son obtenidos a partir de este, como el UDERTAN[®], desinfectante mamario post-ordeño y CIKRON[®], antiséptico y cicatrizante para uso veterinario; así como CIKRON-H[®], para uso en humanos.

Investigaciones desarrolladas por Armenteros et al. (1998), mostraron la eficacia del UDERTAN[®] en la prevención de la mastitis bovina. También se demostraron las propiedades antimicrobianas en estudios *in vitro* para el producto CIKRON[®] (Melchor et al., 2001; Montes de Oca et al., 2001). Resultó ser eficaz en la prevención de las infecciones umbilicales en perros, ovinos (Solano et al., 2000) y en terneros neonatos (Gutiérrez et al., 2001), así como en el tratamiento de la sarna y la tiña del conejo (Melchor et al., 2004). En infecciones uterinas en bovinos resultó exitoso tanto el empleo del extracto acuoso de *R. mangle* como el CIKRON[®] (Agüero, 2004). Posteriormente, Agüero et al. (2005) llevaron a cabo un ensayo de irritabilidad vaginal a un producto natural, obtenido a partir de *R. mangle* destinado al tratamiento de infecciones uterinas, donde los índices de irritabilidad fueron de 4,0; 3,1; 2,3 y 0,5 para las concentraciones de 16, 24, 32 y 100 mg/mL, respectivamente. El producto no fue irritante para la mucosa vaginal y se observó una disminución del indicador en la medida que se incrementa la concentración de la formulación.

Melchor et al. (2001) demostró las propiedades antisépticas *in vivo* del CIKRON-H[®] en un modelo de curación de heridas en la piel. Este experimento mostró que sólo una aplicación del CIKRON-H[®] fue suficiente para obtener el efecto antiséptico deseado en comparación con el mercurocromo utilizado como control positivo, donde fueron necesarias dos aplicaciones. Se mostró la primera ventaja del CIKRON-H[®] como un producto antimicrobiano. Los autores concluyeron que los polifenoles presentes

en la formulación fueron los responsables de los efectos observados. Posteriormente, Fernandez et al. (2002) llevaron a cabo un ensayo clínico comparativo para evaluar el efecto de esta formulación líquida, en la curación de heridas quirúrgicas abiertas en pacientes humanos operados de quiste pilonidal y fístulas, donde se demostró el efecto beneficioso del CIKRON-H[®] como antiséptico; así como un efecto promotor de la curación de lesiones, además ningún caso mostró signos de efectos adversos y no se observaron infecciones secundarias por lo que fue posible recomendar su uso en el tratamiento de heridas de la piel. De Armas et al. (2005) llevaron a cabo un estudio para evaluar la eficacia del extracto acuoso de la corteza de *R. mangle* en el tratamiento de úlceras aftosas orales. Ese ensayo clínico demostró que el extracto redujo el tiempo para reparar el tejido de la mucosa, eritema, ardor y la persistencia del dolor, y no mostró evidencia de efectos adversos.

Estudios de estabilidad de las formulaciones de *R. mangle*

Múltiples son los factores que influyen en la estabilidad de un producto farmacéutico, entre los que se encuentran los factores ambientales, tales como la temperatura, la humedad y la luz; así como los factores relacionados con el producto, entre los que sobresalen las propiedades fisicoquímicas del principio activo y de los excipientes, la forma farmacéutica, su composición, los procesos de fabricación y la naturaleza y propiedades del envase utilizado (Regulación 23, 2000).

Melchor et al. (2000) evaluaron la caducidad y vida media del CIKRON-H[®], donde se estableció un período de validez de dos años cuando el producto fue sometido a un estudio de envejecimiento acelerado evaluando los indicadores de halo de inhibición, pH y características organolépticas (color, transparencia y presencia de sedimentos). Posteriormente, Escobar et al. (2008) llevaron a cabo el estudio estabilidad a tiempo real o vida de estante del CIKRON-H[®] durante 12 meses en dos presentaciones (frascos de polietileno de alta densidad con capacidad para 30 y 500 mL), y concluyeron que no existen diferencia en las dos presentaciones, que al año de producidos los lotes mantienen su eficacia al compararse con un lote nuevo (dos meses de

producidos) en el estudio *in vivo* para la evaluación de la actividad antimicrobiana y el efecto acelerador en el proceso de curación de heridas, y que los tres lotes cumplen sus especificaciones de calidad estableciendo un período de validez de 12 meses para el producto. En ese mismo año, Escobar et al. (2008) evaluaron la estabilidad del CIKRON-H® en condiciones drásticas, y demostraron que los indicadores que mejor reflejaron la degradación del componente activo mayoritario en el producto fueron los taninos totales, el porcentaje de compuestos fenólicos polimerizados y su perfil cromatográfico, los que constituyen una alternativa en la evaluación de la estabilidad del producto en condiciones de anaquel.

Esta formulación líquida para uso tópico CIKRON-H®, registrada en el Centro para el Control Estatal de Medicamentos (CECMED), presentó limitaciones en su aplicación debido al escurrimiento del producto en las heridas, por lo que se hizo necesario el desarrollo de un nuevo producto semisólido en forma de gel tópico, mejorando así la presentación del producto final.

Los geles pueden formar una película fácilmente lavable en la piel debido a sus propiedades no grasas. Además, debido a su comportamiento reológico, pueden adherirse a la superficie de aplicación por un periodo suficientemente amplio, que ayuda a prolongar la liberación del fármaco en el sitio de aplicación (Gupta et al., 2010).

Soler et al. (2011) llevaron a cabo un estudio para evaluar la estabilidad acelerada de un gel elaborado a partir del extracto acuoso de la corteza de *R. mangle* para heridas y quemaduras en dos condiciones de almacenamiento. Se almacenaron tres lotes pilotos a dos temperaturas: 40 ± 2 °C durante 3 meses y 25 ± 2 °C durante seis meses. Se realizó una evaluación de indicadores de estabilidad físico-química y microbiológica a tiempo 0, 1, 2 y 3 meses y a tiempo 0, 1, 2, 3 y 6 meses para cada una de las dos condiciones ensayadas, respectivamente. Todos los lotes almacenados en ambas temperaturas mostraron estables las características organolépticas y la extensibilidad, el pH estuvo entre 6 y 7 y la reología confirmó un fluido no newtoniano del tipo Herschel Bulkley en los tiempos evaluados. La concentración mínima inhibitoria permaneció entre 8 y 10 mg/mL y la concentración de taninos entre 13 a

30 mg/g, todos los lotes se mantuvieron dentro del límite microbiano, por lo que el gel demostró tener buena estabilidad en condiciones aceleradas de temperatura.

Posteriormente, Soler et al. (2012) llevaron a cabo un estudio para evaluar la estabilidad en anaquel del gel, donde los tres lotes pilotos se almacenaron a temperatura de refrigeración (5 ± 3 °C) durante 12 meses. Se realizó una evaluación físico-química y microbiológica a tiempo inicial y a los 3, 6, 9 y 12 meses. Todos los lotes mantuvieron una apariencia de geles homogéneos, viscosos, libres de grumo, brillantes y de un color pardo-rojizo oscuro y mostraron amplias áreas de extensibilidad, el pH estuvo entre 6 y 7 y la reología fue característica de un fluido no newtoniano del tipo Herschel Bulkley. Los tres lotes cumplieron el límite microbiano establecido, así como la concentración mínima inhibitoria que estuvo entre 8 y 10 mg/mL y la concentración de taninos entre 13 a 30 mg/g. Se demostró que todos los lotes del gel fueron estables durante el período de estabilidad en anaquel, por lo que se propone que se almacene de 2 - 8 °C durante un año.

Pérez et al. (2012) evaluaron la estabilidad en anaquel (segundo año) del gel. Estos estudios de larga duración constituyen un factor fundamental para obtener un producto de calidad, más aún en los productos naturales pues son a menudo propensos al deterioro, especialmente durante el almacenamiento. En este estudio se evaluó la estabilidad de los lotes pilotos almacenados a temperatura de refrigeración (5 ± 3 °C) durante el segundo año. Se evaluaron los indicadores físico-químicos y microbiológicos a los 24 meses de almacenamiento y se compararon con los obtenidos a tiempo inicial y a los 12 meses. Todos los lotes mostraron estables sus propiedades organolépticas, pH de 6 a 7, área de extensibilidad de 30 - 50 cm², límite microbiano $<10^2$ UFC/g, actividad antimicrobiana entre 8 - 10 mg/g y comportamiento reológico de un fluido no newtoniano del tipo Herschel Bulkley, sin diferencias significativas con los tiempos anteriores. La concentración de taninos totales presentó variación en el tiempo, no obstante este indicador estuvo dentro del límite de aceptación para la formulación de 13 - 30 mg/g, por lo que se propuso un per-

íodo de validez del producto de dos años almacenado en refrigeración de 2 – 8°C.

Escobar et al. (2011) llevaron a cabo la validación de un método de cromatografía líquida de alta resolución (CLAR), empleando como marcador la epigallocatequina galato (EGCG) para evaluar la calidad de esta formulación semisólida, con el objetivo de establecer un marcador químico de polifenoles. El método analítico validado para el estudio de la estabilidad de formulaciones semisólidas de *mangle* empleando la EGCG como marcador químico, resultó ser específico, lineal, preciso y exacto en el rango de 0-15 µg/mL, por lo que resulta confiable para el control de calidad del producto evaluado. Travieso et al. (2011) demostraron la validez de un método para la determinación cuantitativa de taninos totales para el control de calidad de formulaciones semisólidas obtenidas a partir de extracto acuoso de la corteza de *R. mangle*, que resultó confiable para la evaluación de estos compuestos en la formulación semisólida estudiada.

Forma farmacéutica sólida con actividad anti-ulcerosa

Los estudios farmacológicos que demuestran la actividad de esta especie para el tratamiento de las úlceras gastroduodenales dieron lugar al desarrollo de una forma farmacéutica sólida (tabletas).

Se conoce que en el tratamiento de las úlceras se presentan varios problemas como son: la posibilidad de los fármacos anti-ulcerosos de interactuar con otros principios activos y alimentos, además de los efectos no deseados que se presentan; los tratamientos de triples y cuádruples terapias que constituyen una limitante para el paciente por el gran número de medicamentos a administrar y el actual incremento de la resistencia antibiótica (Regalado et al., 2012). Esta forma farmacéutica sólida ofrecería amplias ventajas a la sociedad, ya que al manifestar el extracto acuoso de la corteza de *R. mangle* diversos mecanismos de acción: citoprotector, anti-secretor (Sánchez et al., 2001; 2004; 2010), inhibidor de la disminución de prostaglandina PGE₂ (Berenguer et al., 2006) y antibacteriano (datos no publicados), se podrían eliminar o disminuir las triples y cuádruples terapias que se emplean en la actualidad para lograr la curación total de las úlceras, constituyendo así las tabletas de *R. mangle* un can-

didato promisorio a medicamento en el campo de los anti-ulcerosos.

Sánchez et al. (2010) llevaron a cabo la validación de un método para la determinación cuantitativa de catequina como sustancia marcador en las tabletas obtenidas a partir del extracto seco de las cortezas de *R. mangle*. El método resultó ser lineal, preciso, sensible y exacto, lo que resulta confiable para el control de calidad del producto evaluado.

Utilidad del producto residual del *mangle* a partir de la producción de medicamentos

Por otra parte, es importante destacar que durante el proceso de producción de medicamentos a partir de *R. mangle* se obtiene un producto residual que conserva sus propiedades farmacológicas.

Rodríguez et al. (2009) informaron que este co-producto residual posee efecto supresor de *Meloidogyne incognita* Kofoid y White (Chitwood). En otro estudio Gómez et al. (2011), confirmaron este efecto y demostraron además, que cuando se utiliza este como biodesinfectante del suelo estimula la fauna de nematodos saprófitos y aumenta el contenido de materia orgánica del suelo. Sin embargo, estos autores no recomendaron su uso en la práctica social. Se observó un pobre crecimiento de *Solanum lycopersicum* L. var. Campbell-28, que podría estar relacionado con el método de aplicación del co-producto o con la formación de compuestos fitotóxicos liberados en el proceso de descomposición del material orgánico en el suelo. Posteriormente, Gómez et al. (2012) evaluaron el efecto de la biodesinfección de suelos con el co-producto de CIKRON-H[®] sobre el crecimiento de los cultivos de *Lactuca sativa* var BSS y *Solanum lycopersicum* L. var. Campbell-28, plantados en sucesión en macetas de 5 L de capacidad. Cuando se realizó la biodesinfección del suelo infestado por *Meloidogyne incognita*, utilizando co-producto de CIKRON-H[®], a la dosis de 3 kg/m² de suelo y se extendió el tiempo para el trasplante de los cultivos por una semana, se logró eliminar el efecto fitotóxico y se mantuvo la supresividad sobre las larvas del nematodo. Este resultado crea nuevas perspectivas para la optimización de la dosis de aplicación del co-producto con vistas a su utilización en los programas de manejo de nematodos agalleros.

Ayala (2014) evaluó el co-producto residual de la producción de medicamentos a partir de *R. mangle* para su empleo en la prevención de las diarreas post-destete en cerdos y determinó su efecto sobre los indicadores productivos. Se demostró que el residual de mangle es eficaz en el tratamiento preventivo de las diarreas del cerdo al destete, aplicado desde el primer día post-destete y mantenido por 15 días, a una concentración de 600 mg/kg. Se evidenció además, un comportamiento positivo en los indicadores productivos del cerdo al destete, al aplicar este residual de mangle para la prevención de las diarreas.

TOXICOLOGÍA

Los polifenoles presentan una amplia gama de actividades biológicas; sin embargo, también se describe en la literatura la capacidad de estos compuestos de poseer efectos tóxicos. Se plantea que la toxicidad de los polifenoles es baja en principio, pero pueden ocasionar intolerancias gástricas y estreñimiento. La ingestión de grandes cantidades de taninos puede causar efectos adversos a la salud; sin embargo, el consumo de pequeñas cantidades de algunos de ellos puede ser beneficioso (Fuentes et al., 2006). Los taninos hidrolizables son los que inducen mayor toxicidad, su mecanismo de acción puede estar relacionado con su capacidad para inactivar adhesinas microbianas, enzimas, proteínas transportadoras en la célula y formar complejos con la pared celular, entre otros. También pueden ligar las proteínas de la piel y de la mucosa, las cuales se transforman en sustancias insolubles (Ross y Kasum, 2000). Bajo ciertas condiciones (altas concentraciones de antioxidantes fenólicos, elevado pH y presencia de hierro) los antioxidantes fenólicos pueden iniciar procesos de autooxidación y comportarse como prooxidantes (Halliwell, 2008). Es por esto que se hace necesario, una vez comprobados los efectos farmacológicos, verificar su seguridad.

En la literatura se describen estudios preclínicos realizados para estudiar el potencial toxicológico de formulaciones para uso tópico del extracto acuoso de *R. mangle*, las cuales han mostrado un amplio margen de seguridad. De esta forma, se evidencian los resultados obtenidos a partir del desarrollo de los protocolos sobre la seguridad general del UDERTAN®, medicamento para uso veteri-

nario como desinfectante mamario post-ordeño, los que no mostraron ningún daño en la piel intacta y dañada de conejos albinos, ni tampoco en los ensayos de sensibilidad cutánea en cobayos. Los estudios de toxicidad aguda dérmica concluyeron que el producto no resultó tóxico por esta vía a la dosis de 2000 mg/kg de masa corporal en conejos. Tampoco se evidenciaron efectos genotóxicos en los ensayos *in vivo* de aberraciones cromosómicas ni de micronúcleos en la médula ósea de ratón. Ambos ensayos se realizaron por la vía intraperitoneal. En el primero se evaluaron dosis de 24, 48 y 72 mg/kg de peso corporal, y en el segundo una dosis única de 48 mg/kg. Los ensayos de irritabilidad realizados en vacas lecheras, con ubre y pezones totalmente sanos, no mostraron ningún daño con la aplicación sistemática del producto (Armenteros et al., 1998). Por otra parte, la evaluación toxicológica de las formulaciones cicatrizantes de mangle rojo (CIKRON® y CIKRON-H®) confirmó la ausencia de toxicidad aguda dérmica y de irritación dérmica y ocular al no observarse alteraciones de la piel en el área tratada ni en los ojos de los animales de experimentación utilizados en cada estudio (Sánchez et al., 1998). Esta formulación se clasificó como sensibilizante débil al ser evaluada por el método descrito por (Guillot y Gonnet, 1985; Sánchez et al., 1998).

Años más tarde, Sánchez et al. (2008) llevaron a cabo el estudio de toxicidad aguda y subaguda oral del extracto acuoso liofilizado, este estudio permitió clasificar al extracto acuoso de *R. mangle* como no tóxico por la vía oral en ratas. Se planteó que los compuestos presentes en la corteza de esta planta no producen toxicidad por esta vía y que la dosis tóxica del extracto fue superior a 2 000 mg/kg en el estudio de dosis única y no fue tóxico a dosis repetida en la dosis máxima terapéutica durante un período de 14 días, por lo que se garantiza un amplio margen de seguridad. Por otra parte, Carnesoltas et al. (2010) llevaron a cabo la evaluación genotóxica del extracto acuoso del mangle rojo, con el objetivo de determinar si alguno de los componentes del extracto tenía la capacidad para producir efectos genotóxicos en células germinales de ratones NMRI al emplear dosis de 500, 1000, y 2000 mg/kg, en tres series, en intervalos de 24 h por cinco días consecutivos, para lo que utilizaron el ensayo de determinación de anormalidades de la cabe-

za de espermatozoides, donde no se observó efecto citotóxico en ninguna de las tres series ni los niveles de dosis evaluados.

En la literatura algunos artículos se refieren a que el alto potencial antioxidante de los polifenoles, también presentes en el extracto acuoso de *R. mangle*, facilita su acción como antimutagénico, mediante el secuestro de radicales libres, y contribuye de esta forma a mantener la estabilidad celular. Malini et al. (2010) demostraron la actividad antimutagénica de un extracto acuoso de *R. mangle* frente a agentes mutagénicos como el metilmetanosulfonato y la doxorubicina mediante el ensayo *in vivo* de la cepa *Allium* y la prueba *in vitro* de micronúcleos en células de ovario de hámster chino (CHO-K1), por los cuales se infiere que la presencia de fitoconstituyentes como los polifenoles son los responsables de estas respuestas, sobre la base de que los polifenoles presentes sean los promotores de dichas propiedades. Posteriormente, Mancebo (2013) demostró, utilizando el ensayo cometa, que el extracto acuoso de *R. mangle* no presenta actividad inductora de daño primario al ADN por ruptura de cadenas en hepatocitos de ratón. Para evaluar este efecto, el daño molecular al ADN en el grupo control positivo fue inducido por el metilmetanosulfonato, el cual es un agente alquilante monofuncional, con la capacidad de generar especies metiladas y etiladas capaces de interactuar con macromoléculas como el ADN.

Otros autores han informado una posible relación entre las propiedades antioxidantes de algunos polifenoles y su capacidad antimutagénica y protectora sobre el ADN. En tal sentido, se publicó un estudio donde el extracto de semillas de la uva, en el que se destaca la presencia de compuestos polifenólicos como: catequina, epicatequina, ácido gálico (presentes también en el extracto acuoso de *R. mangle*) y trans-resveratrol, disminuyó la actividad mutagénica de la bleomicina en la cepa TA102 de *Salmonella typhimurium* (Stagos et al., 2006). Al emplear esta misma cepa como modelo de estudio, otros investigadores concordaron que el mecanismo que explica la actividad antimutagénica de los polifenoles es su capacidad secuestradora de radicales libres (Edenharder y Grunhage, 2003). Otros científicos encontraron una buena correlación entre la actividad antioxidante de la catequina, la epicate-

quina y un extracto de té verde, determinada por sus propiedades secuestradoras de radicales DPPH, $O_2\cdot^-$ y H_2O_2 , y su acción antimutagénica (Geetha et al., 2004). Coincidiendo con estos hallazgos, Sánchez et al. (2011) demostraron el efecto protector de los polifenoles de *R. mangle* sobre el daño oxidativo a proteínas y ADN, lo cual sugiere que los compuestos polifenólicos presentes en el extracto fueron los principales responsables de los efectos antioxidantes observados en dicho estudio.

RESERVA FORESTAL

Los manglares desempeñan una función clave en la protección de las costas contra la erosión eólica y por oleaje; poseen una alta productividad; alojan gran cantidad de organismos acuáticos, anfibios y terrestres; son hábitat de los estadios juveniles de cientos de especies de peces, moluscos y crustáceos y por ende desempeñan un papel fundamental en las pesquerías litorales y de la plataforma continental; son hábitat temporal de muchas especies de aves migratorias septentrionales y meridionales; representan un recurso insustituible en la industria de la madera (maderas pesadas, de gran longitud, de fibra larga y resistentes a la humedad) y de los taninos empleados en curtimbres y tintorería.

Los manglares constituyen un recurso de gran significación para Cuba, por la relevancia que tienen para el ecosistema, pero al mismo tiempo pueden constituir una fuente importante para solucionar problemas de salud de gran relevancia actual en la sociedad. Los bosques de manglar tienen mucho potencial para ser usados en distintas actividades. Se trata entonces de convertir este ecosistema en un "agroecosistema", para buscar mediante la artificialización, una mayor producción neta. Esta artificialidad deberá basarse en un modelo de producción y aprovechamiento sostenido.

No es un secreto el interés científico y terapéutico que actualmente han despertado en el país y en el resto del mundo los medicamentos de origen natural. Estos brindan un nuevo camino con grandes posibilidades, una alternativa alentadora para el control de diferentes enfermedades en el hombre.

CONCLUSIONES

Los estudios farmacológicos realizados con *R. mangle* indican el inmenso potencial de esta especie en el tratamiento de varias enfermedades. Si se consideran todos estos antecedentes, la especie *R. mangle* es una posible elección en el tratamiento de diversas patologías, por lo que se hace necesario implantar una estrategia de manejo agroecológico sostenible que permita el desarrollo de la industria farmacéutica desde la base de la conservación y manejo sostenible del manglar, se deberá fundamentar en el establecimiento de un equilibrio de aspectos biológicos y ecológicos del ecosistema y de rentabilidad de la obtención de medicamentos exigidos por la sociedad como usuarios de estos recursos.

CONFLICTO DE INTERÉS

Las autoras declaran que no existen conflictos de interés.

REFERENCIAS

- Agüero F (2004) Evaluación de un producto natural, a base de *Rhizophora mangle* L. en la terapia de la endometritis bovina. Tesis doctoral, Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria, Universidad Agraria de La Habana, Cuba.
- Agüero F, Bulnes C, Durand R, García L (2005) Ensayo de irritabilidad vaginal a un producto natural, obtenido a partir de *Rhizophora mangle* L. destinado al tratamiento de infecciones uterinas. *Rev Electrón Vet* 6: 1-8.
- Alemán Y, Sánchez LM, Pérez T, Rodríguez Y, Olivares J, Rodríguez J (2011) Actividad larvicida de extractos de *Rhizophora mangle* L. contra estrongílidos gastrointestinales de ovinos. *Rev Salud Anim* 33: 111-115.
- Armenteros M (1998) Evaluación de un desinfectante mamario post-ordeño de origen natural. Tesis doctoral, Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria, Universidad Agraria de La Habana, Cuba.
- Armenteros M, Ginorio MC (1999) Determination of the minimum inhibitory concentration of *Rhizophora mangle* L. (Red mangrove) against different microorganisms. *Rev Salud Anim* 21: 135.
- Armenteros M, Ginorio MC, Peña J, Rubio L, Marrero E, Rivero R (1998) Eficacia del UDERTAN® como desinfectante mamario post-ordeño. *Rev Salud Anim* 20: 73-79.
- Aron PM, Kennedy JA (2008) Flavan-3-ols: Nature, occurrence and biological activity. *Mol Nutr Food Res* 52: 79-104.
- Ayala J (2014) Eficacia del residuo de *Rhizophora mangle* L. en la prevención de las diarreas post-destete porcinas. *Rev Salud Anim* 36: 71-71.
- Berenguer B, Sánchez LM, Quílez A, López-Barreiro M, de Haro O, Gálvez J, Martín MJ (2006) Protective and antioxidant effects of *Rhizophora mangle* L. against NSAID-induced gastric ulcers. *J Ethnopharmacol* 103: 194-200.
- Bulnes C, Fernández O, Navarro D, Marrero E, Rueda D, Figueroa O, Melchor G, Proenza T (2001) Healing effect of a red mangrove extract on open aseptic wounds in rats. *Rev Salud Anim* 23: 102-108.
- Cáceres A, Fletes L, Aguilar L, Ramirez O, Figueroa L, Taracena AM, Samayoa B (1993) Plants used in Guatemala for the treatment of gastrointestinal disorders. 3. Confirmation of activity against enterobacteria of 16 plants. *J Ethnopharmacol* 38: 31-38.
- Carnesoltas D, Izquierdo Y, Frías AI, Domínguez A, González JE, Sánchez LM, García N (2010) Genotoxic assessment of aqueous extract of *Rhizophora mangle* L. (mangle rojo) by spermatozoa head assay. *Rev Cubana Plant Med* 15: 18-26.
- Clifford MN, Scalbert A (2000) Ellagitannins—nature, occurrence and dietary burden. *J Sci Food Agric* 80: 1118-1125.
- Chapman VJ (1976) Mangrove vegetation. J. Cramer ed., Nueva Zelanda 58: 477.
- De Armas E, Oliva Y, Pérez Z, Ayala J, Martínez N, Fernández O, Faure R, Barreras M, Alfonso P, Marrero E (2012) Extracto acuoso de la corteza de *Rhizophora mangle* (RMABE) en un modelo de ectima contagioso en carneros infectados experimentalmente. *Rev Electrón Vet* 13(6).
- De Armas E, Sarracent Y, Marrero E, Fernández O, Branford-White C (2005) Efficacy of *Rhizophora mangle* aqueous bark extract (RMABE) in the treatment of aphthous ulcers: a pilot study. *Curr Med Res Opin* 21: 1711-1715.
- DiCarlo GD, Mascolo N, Izzo AA, Caparso F, Autore G (1994) Effect of quercetin on the gastrointestinal tract in rats and mice. *Phytother Res* 8: 42-45.
- Edenharder R, Grunhage D (2003) Free radical scavenging abilities of flavonoids as mechanism of protection against mutagenicity induced by tert-butyl hydroperoxide or cumene hydroperoxide in *Salmonella typhimurium* TA102. *Mutat Res* 540: 1-18.
- Escobar A, Faure R, Sosa D, Bueno T, Rodríguez Y, Soler DM (2011) Validación de un método de cromatografía líquida de alta resolución (CLAR), empleando como marcador la epigallocatechingalato, para evaluar la calidad de una formulación semisólida obtenida de *Rhizophora mangle* L. *Rev Salud Anim* 33: 161-169.
- Escobar A, Fragas I, Sánchez LM, Pérez T, Riverón Y, Marrero E (2007) Evaluation of *Rhizophora mangle* bark coming from the western area of Cuba for biomedical destination. *Rev Salud Anim* 29: 53-57.
- Escobar A, Pérez T, Riverón Y, Melchor G, Sánchez LM, Fernández O, Marrero E (2008) Estabilidad en vida de estante del CIKRON-H. *Rev Salud Anim* 30: 32-38.
- Escobar A, Pérez T, Riverón Y, Sánchez LM, Fernández O, Marrero E (2008) Estabilidad en condiciones drásticas del CIKRON-H. *Rev Salud Anim* 30: 25-31.
- Estrada HAG, Ruiz KNG, Medina JD (2011) Actividad Antiinflamatoria de Productos Naturales. *Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat* 10: 182-217.
- Fernandez O, Capdevila JZ, Dalla G, Melchor G (2002) Efficacy of Cikron® (a formulation of *Rhizophora mangle* bark extract) in the healing of open surgical wounds. *Fitoterapia* 73: 564-568.

- Figuroa O, Figueredo JM, Rodríguez A, Pérez P (1995) Efecto de una solución de mangle rojo en la cicatrización de heridas experimentales en conejos. *Rev Salud Anim* 17: 96-99.
- Fuentes JL, Cuetara EB, Sanchez A, Santana JL, Llagostera M (2006) Tannins from barks of *Pinus caribaea* protect *Escherichia coli* cells against DNA damage induce by α -rays. *Fitoterapia* 72: 116-120.
- Geetha T, Garg A, Chopra K, Kaur I (2004) Delineation of antimutagenic activity of catechin, epicatechin and green tea extract. *Mutat Res* 556: 65-74.
- Githiori JB, Hoglund J, Waller PJ (2005) Ethnoveterinary plant preparation as dewormers: practices, popular beliefs, pitfalls and prospects for future. *Anim Health Res Rev* 6: 91-103.
- Gómez L, Rodríguez MG, Enrique R, Hernández D, Rodríguez Y, Lorenzo A, Díaz L (2011) Evaluación del co-producto de CIKRON-H para la biodesinfección de suelos. Efecto nematocida. *Rev Protección Veg* 26: 149-155.
- Gómez L, Rodríguez MG, Enrique R, Hernandez D, Rodríguez Y, Sánchez LM, Lorenzo A, Díaz L (2012) Biodesinfección de suelos con co-productos de CIKRON-H. Efecto sobre el cultivo. *Rev Protección Veg* 27: 33-38.
- Goswami SK, Vishwanath M, Gangadarappa SK, Razdan R, Inamdar MN (2014) Efficacy of ellagic acid and sildenafil in diabetes-induced sexual dysfunction. *Pharmacogn Mag* 10: 581.
- Guillot JP, Gonnet JF (1985) The epicutaneous maximization test. *Curr Probl Der* 14: 220-247.
- Gupta A, Mishra AK, Singh AK, Gupta V, Bansal P (2010) Formulation and evaluation of topical gel of diclofenac sodium using different polymers. *Drug Invent Today* 2: 250-253.
- Gutiérrez M, Melchor G, Sánchez LM (2001) Comparación de la eficacia del CIKRON como preventivo de infecciones umbilicales de terneros neonatos (Ensayo Clínico Fase III). *Rev Salud Anim* 23: 32-36.
- Halliwell B (2008) Are polyphenols antioxidants or prooxidants? What do we learn from cell culture and in vivo studies? *Arch Biochem Biophys* 47: 107-112.
- He Q, Shi B, Yao K (2006) Interactions of gallotannins with proteins, amino acids, phospholipids and sugars. *Food Chem* 95: 250-254.
- Hernández M, Prieto EA (1999) Plantas que contienen polifenoles: Antioxidantes dentro del estilo de vida. *Rev Cubana Invest Biomed* 18: 12-14.
- Madal S, Shivappurkar M, Galati A, Stoner GD (1988) Inhibition of N-nitrosobenzylmethylamine metabolism and DNA binding in cultured rat esophagus by ellagic acid. *Carcinogenesis* 9: 1313-1316.
- Malini M, Morales MA, Mantovani MS, Jamal CM, Nati N, Silva TD, Matsumoto ST (2010) Determination of the antimutagenicity of an aqueous extract of *Rhizophora mangle* L. (Rhizophoraceae), using *in vivo* and *in vitro* test systems. *Genet Mol Biol* 33: 176-181.
- Malini P, Kanchana G, Rajadurai M (2011) Antidiabetic efficacy of ellagic acid in streptozotocin induced diabetes mellitus in albino wistar rats. *Asian J Pharm Clin Res* 4: 124-128.
- Mancebo B (2013) Estudios toxicológicos del extracto acuoso seco de corteza de *Rhizophora mangle* L. *Rev Salud Anim* 35: 216-216.
- Manev H, Chen H, Dzitoyeva S, Manev R (2011) Cyclooxygenases and 5-lipoxygenase in Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35: 315-319.
- Marrero E, Sánchez J, de Armas E, Escobar A, Melchor G, Abad MJ, Bermejo P, Villar AM, Megías J, Alcaraz MJ (2006) COX-2 and sPLA2 inhibitory activity of aqueous extract and polyphenols of *Rhizophora mangle* (red mangrove). *Fitoterapia* 77: 313-315.
- Melchor G (1999) Efectos cicatrizante y antiséptico del extracto y de una forma farmacéutica obtenida a partir de *Rhizophora mangle* L. Tesis doctoral, Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria, Universidad Agraria de La Habana, Cuba.
- Melchor G, Armenteros M, Fernández O, Linares E, Fragas I (2001) Antibacterial activity of *Rhizophora mangle* bark. *Fitoterapia* 72: 689-691.
- Melchor G, Fernández O, Alvarez E, Fragas I, Lobo E (2001) Evaluación del efecto antiséptico *in vivo* del CIKRON-H. *Rev Mex Ciencias Farmac* 32: 25-30.
- Melchor G, Fernández O, Camargo M (2004) Evaluación de la eficacia de CIKRON en el tratamiento de la sarna y la tiña del conejo. Estudio preliminar. *Rev Salud Anim* 26: 128-131.
- Melchor G, Sánchez LM, Armenteros M (2000) Caducidad y vida media del CIKRON mediante estudio de envejecimiento acelerado. *Rev. Salud Anim* 22: 9-12.
- Menéndez L, Guzmán JM, Priego A (2006) Manglares del Archipiélago Cubano: Aspectos Generales. Ecosistema de Manglar en el Archipiélago Cubano, La Habana, Cuba: 17-27.
- Menéndez L, Prieto A (1994) Los manglares de Cuba: ecología. Ecosistemas de manglar en América Latina y la cuenca del Caribe: su manejo y conservación (D. Suman, ed.). Resentiel School of Marine and Atmosphere Science, University of Miami and The Tinker Foundation, New York: 64-75.
- Mephram RH, Mephram JS (1985) The flora of tidal forests: a rationalization of the use of the term mangrove. *S. Afr. J. Bot* 51: 77-99.
- Montes de Oca N, Riverón Y, González R (2001) Evaluation of antimicrobial activity of different extracts of *Rhizophora mangle* L using five methods. *Rev Salud Anim* 23: 1-7.
- Muñoz AM, Ramos F (2007) Componentes fenólicos de la dieta y sus propiedades biomedicinales. *Horiz Med* 7: 23.
- Naranjo M, Vélez LT, Rojano BA (2011) Actividad antioxidante de café colombiano de diferentes calidades. *Rev Cubana Plant Med* 16: 164-173.
- Newman DJ, Cragg GM (2012) Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. *J Nat Prod* 75: 311-335.
- Ogbunugafor HA, Eneh FU, Ozumba AN, Igwo MN, Okpuzor J, Igwilo IO, Adenekan SO, Onyekwelu OA (2011) Physico-chemical and antioxidant properties of *Moringa oleifera* seed oil. *Pak J Nutr* 10: 409-414.
- Pérez T, Soler DM, Rodríguez Y, Escobar A, Riverón Y, Morales I, Pérez Z, Llanes M (2012) Estabilidad en anaquel (se-

- gundo año) de un gel de *Rhizophora mangle* L. Rev Salud Anim 34: 178-183.
- Regalado AI, Sánchez LM, Mancebo B (2012) Tratamientos convencionales y medicina alternativa de la úlcera péptica. Rev Cubana Farm 46: 127-137.
- Regulación 23 (2000) Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos farmacéuticos nuevos y conocidos. CECMED, Cuba.
- Rodríguez Y, Gómez L, Pérez T, Rodríguez MG, Sánchez LM, Soler DM (2009) Effect of soil biofumigation using the solid residue of CIKRON-H on nematode populations. Rev Protección Veg 24: 66.
- Roig JT (1974) Medicinal, aromatic and dangerous plants from Cuba. Editorial Revolución y Progreso, La Habana. Cuba. 745.
- Roig JT (1988) Plantas medicinales, aromáticas y venenosas de Cuba. Editorial Científico-Técnica, La Habana. Cuba.
- Rojas N, Coto O (1978) Propiedades antimicrobianas de extractos de *Rhizophora mangle* L. Rev Cubana Med Trop 30: 181-187.
- Ross JA, Kasum CM (2000) Dietary flavonoids: Bioavailability, metabolic effects, and safety. Annu Rev Nutr 22: 19-34.
- Sánchez J, Faure R, Martínez G, Vega E, Fernández O (2009) Propiedades antioxidantes de *Rhizophora mangle* L. y su relación con el proceso de curación de heridas en ratas. Rev Salud Anim 31: 170-175.
- Sánchez J, Faure R, Mitjavila MT (2010) 1, 1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl radical and superoxide anion scavenging activity of *Rhizophora mangle* (L.) bark. Pharmacogn Res 2: 279.
- Sánchez J, Faure R, Mitjavila MT (2012) Efecto de *Rhizophora mangle* L. sobre la producción de anión superóxido en macrófagos murinos RAW 264.7. Rev Cubana Plant Med 17: 223-232.
- Sánchez J, Martínez G, Faure R (2011) Efecto protector de los polifenoles de *Rhizophora mangle* L. sobre el daño oxidativo a proteínas y ADN. Rev Cubana Plant Med 16: 1-12.
- Sánchez J, Melchor G, Martínez G, Escobar A, Faure R (2006) Antioxidant activity of *Rhizophora mangle* bark. Fitoterapia 77: 141-143.
- Sánchez J, Melchor G, Martínez G, Sánchez LM, Faure R, Vinardell M (2005) Protective effect of *Rhizophora mangle* bark on lipid peroxidation and erythrocyte hemolysis. Pharmacogn Mag 1: 101.
- Sánchez LM (1998) Composición química y actividad biológica de un extracto acuoso de cortezas de *Rhizophora mangle* L. Tesis doctoral, Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria, Universidad Agraria de La Habana, Cuba.
- Sánchez LM, Armenteros M, Varcárcel L (2000) Actividad antimicrobiana de los principales grupos químicos presentes en *Rhizophora mangle* L. Rev Salud Anim 22: 174-179.
- Sánchez LM, Batista NY, Rodríguez A, Farrada F, Bulnes C (2004) Gastric and duodenal antiulcer effects of *Rhizophora mangle* L. Pharm Biol 42: 225-229.
- Sánchez LM, Escobar A, Varcárcel L (2005) Caracterización preliminar de la materia prima de *Rhizophora mangle* L. en la obtención de productos farmacéuticos procedentes de tres zonas geográficas de Cuba. Rev Salud Anim 27: 115-123.
- Sánchez LM, Fraga I, Mancebo B, Miranda R (2008) Toxicidad aguda y subaguda oral del extracto acuoso liofilizado de *Rhizophora mangle* L. en ratas. Rev Cubana Plant Med 13: 1-13.
- Sánchez LM, Mancebo B, Faure R, Travieso M (2010) Validación de la técnica para la determinación de catequina en tabletas de *Rhizophora mangle* L. por CLAR. Rev Cubana Farm 45: 58-70.
- Sánchez LM, Mancebo B, Regalado AI, Pelzer L (2009) Intestinal absorption, anti diarrheic activity of freeze dried aqueous extract from *Rhizophora mangle* L. Cytoprotective activity of polyphenolic compounds fractions on experimental gastric ulceration. Phcog Res 1: 285-293.
- Sánchez LM, Melchor G, Álvarez S, Bulnes C (1998) Chemical and toxicological characterization of one wound healing formulation form *Rhizophora mangle* L. Rev Salud Anim 20: 69-72.
- Sánchez LM, Ruedas D, Gómez BC (2001) Gastric antiulcer effect of *Rhizophora mangle* L. J Ethnopharmacol 77: 1-3.
- Sánchez LM, Varcárcel L, Escobar A, Noa M (2008) Polyphenol and phytosterol composition in an antibacterial extract from *Rhizophora mangle* L. bark. J Herb Pharmacother 7: 107-128.
- Scull R, Miranda M, Infante RE (1998) Plantas medicinales de uso tradicional en Pinar del Río: Estudio etnobotánico I. Rev Cubana Farm 32: 57-62.
- Singh BN, Singh BR, Singh RL, Prakash D, Dhakarey R, Upadhyay G, Singh HB (2009) Oxidative DNA damage protective activity, antioxidant and anti-quorum sensing potentials of *Moringa oleifera*. Food Chem Toxicol 47: 1109-1116.
- Solano L, Figueredo J, Marrero F, Pérez I, Lima L, Gómez D (2000) Comparative study of the effectiveness of CIKRON and methyrosaniline for the prevention of umbilical infections in newborn dogs and ovines. Rev Salud Anim 22: 102-105.
- Soler DM, Rodríguez Y, Pérez T, Riverón Y, Gastón I (2011) Estabilidad acelerada de un gel de *Rhizophora mangle* L.(mangle rojo) para heridas y quemaduras. Rev Cubana Farm 45: 563-574.
- Soler DM, Rodríguez Y, Pérez T, Riverón Y, Morales IG (2012) Estabilidad en anaquel de un gel de *Rhizophora mangle* L.(mangle rojo) para heridas y quemaduras. Rev Cubana Farm 46: 446-456.
- Stagos D, Kazantzoglou G, Theofanidou D, Kakalopoulou G, Magiatis P, Mitaku S (2006) Activity of grape extracts from Greek varieties of *Vitis vinifera* against mutagenicity induced by bleomycin and hydrogen peroxide in *Salmonella typhimurium* strain TA102. Mutat Res 609: 165-175.
- Travieso MC, Betancourt A, Escobar A, Linares A, Rodríguez Y, Pérez T (2011) Validación del método de cuantificación de taninos totales en formulaciones semisólidas de *Rhizophora mangle* L.(mangle rojo). Rev Cubana Plant Med 16: 82-93.
- Vattem DA, Shetty K (2005) Biological functionality of ellagic acid: a review. J Food Biochem 29: 234-266.
- Wendel GH, Teves MR, Paredes JD, Sánchez LM, Pelzer LE (2013) Evaluation of the antidiarrheal activity of

Rhizophora mangle L. (Rhizophoraceae). Lat Am J Pharm
32: 128-131.

Williams LAD (1999) *Rhizophora mangle* (Rhizophoraceae)
Triterpenoids with insecticidal activity.
Naturwissenschaften 86: 450-452.
