

# Cirujano General

Volumen 27  
Volume 27

Número 2  
Number 2

Abril-Junio 2005  
April-June 2005

*Artículo:*

Modelo para la valoración cuantitativa de la cicatrización. Estudio piloto con miel de abeja

Derechos reservados, Copyright © 2005:  
Asociación Mexicana de Cirugía General, A. C.

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**edigraphic.com**

# Modelo para la valoración cuantitativa de la cicatrización. Estudio piloto con miel de abeja

*Model for the quantitative evaluation of cicatrization.  
Pilot study with bee honey*

Dr. M.C. César Gutiérrez Samperio,\* Claudia Castañón Garay, Alejandra Guiitrón Sánchez, Dr. Jesús A. Vega Malagón\*

## Resumen

En la cicatrización intervienen factores generales y locales. En el manejo de las heridas se utilizan diferentes procedimientos y sustancias, cuya utilidad es difícil de valorar.

**Objetivo:** Diseñar y elaborar un modelo para la evaluación cuantitativa de la cicatrización de las heridas superficiales. Validarlo mediante la comparación del efecto de la irrigación con solución fisiológica y la aplicación de la miel de abeja.

**Sede:** Facultad de Medicina.

**Material y métodos:** Se diseñó una cuadrícula milimétrica de 2 x 2 cm en el Programa Paint de Windows, a la que se superpusieron las fotografías digitales de las heridas, por medio del programa Microsoft Photo Editor; se hicieron coincidir los bordes de referencia de las heridas con los de la cuadrícula, para medir el área de la herida en las diferentes etapas. En 20 ratas Wistar se resecó del dorso un segmento de 2 x 2 cm, incluyendo piel y músculo, se realizaron curaciones cada 24 horas, en el grupo I (n=10) con solución fisiológica, en el grupo II (n=10) con miel de abeja. Se tomaron fotografías y se midió el área de la herida 0, 24, 48 y 72 h, 7 y 14 días después se compararon los resultados y se valoró la diferencia estadísticamente por medio de la Chi cuadrada.

**Resultados:** El modelo fue útil para medir en las fotografías el área de las heridas. En el estudio piloto se observó que con miel de abeja (grupo II) la disminución del tamaño de la herida fue más importante que con solución fisiológica (grupo I),  $P < 0.05$ . a las 24 y 72 h. A los siete días habían cicatrizado nueve de las heridas en el grupo II y ocho del grupo I.

## Abstract

**Introduction:** General and local factors mediate healing. Management of wounds uses different procedures and admixtures, whose efficacy is sometimes difficult to evaluate.

**Objective:** The purpose of this work was to design and create a model for the quantitative evaluation of superficial wound healing. To validate it through comparing the effect of physiologic saline solution irrigation versus the administration of bee honey.

**Setting:** School of Medicine

**Material and methods:** A 2 X 2 cm square milimetric scale was devised in the Paint program of Windows,<sup>®</sup> to where digital photographs of wounds were overlaid through the Photo editor of Microsoft.<sup>®</sup> Wound edges were lined up to those of the quadrangle scale in order to measure wound area at different intervals. A 2 X 2 cm piece of tissue, including skin and muscle, was excised on the back of 20 Wistar rats. Wound cleansing was performed with either saline solution in group I (n = 10), or bee honey in group II (n = 10). Photographs were obtained and wound area measured at 0, 24, and 72 hours; and at 7 and 14 days after the beginning of the experiment. Results were compared between both groups and statistical difference was evaluated through Chi Square.

**Results:** This model was useful to measure wound area in the photographs. This pilot study demonstrated that decrease in wound size was more important with bee honey (group II) than with physiologic solution (group I),  $p < 0.05$  at 24 and 72 hours. Nine wounds had healed at 7 seven days in group II and 8 wounds in group I.

Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Querétaro.

Recibido para publicación: 21 de abril de 2004.

Aceptado para publicación: 17 de mayo de 2005.

\* Miembro de la Asociación Mexicana de Cirugía General

Correspondencia: Dr. César Gutiérrez Samperio. Clavel No. 200, Prados de la Capilla. Santiago de Querétaro, Qro. CP 76170 Tel. 01-442 2161414

**Conclusión:** El modelo es factible, reproducible y confiable para valorar cuantitativamente la cicatrización de heridas superficiales, ésta fue mayor con miel de abeja en relación a la irrigación con solución fisiológica. Este modelo es útil para estudiar y comparar otros procedimientos y sustancias.

**Palabras clave:** Heridas, cicatrización, solución fisiológica, miel de abeja.

Cir Gen 2005;27:114-119

## Introducción

La respuesta del organismo vivo a una lesión se orienta a la restitución anatómica y funcional de los órganos y tejidos lesionados, la cual es casi completa cuando está conservado el estroma conectivo, como sucede en los traumatismos y abscesos hepáticos; en cambio la pérdida de células permanentes da lugar a sustitución del tejido especializado por tejido fibroso cicatrizal, como ocurre en las lesiones del sistema nervioso. En las heridas de partes blandas intervienen ambos mecanismos, el primero en piel y el segundo en músculo y fascia.<sup>1,2</sup>

La cicatrización de una herida en sus fases inflamatoria, proliferativa o de maduración depende de factores generales como el estado nutricional, respuesta neuroendocrina y los intermediarios de la inflamación, así como de factores locales como son la vascularización, infección o cuerpos extraños.<sup>1,2</sup> A través de los años se han utilizado diversos procedimientos en el manejo de las heridas, que van desde la limpieza seca, irrigación con solución fisiológica, lavado con agua y jabón, aplicación de antisépticos y fármacos en forma de solución, polvo o ungüento, o bien sustancias de origen natural, como sábila, árnica, miel de abeja o jalea real.<sup>3-6</sup>

La valoración del efecto benéfico o perjudicial de los procedimientos utilizados, medicamentos o sustancias naturales sobre la cicatrización, principalmente cuando ésta es de segunda intención, se basa en la apreciación personal del médico o del investigador, en la cual se toma en cuenta el tiempo y las características de la cicatrización.<sup>7</sup> Generalmente no se realiza una comparación con un estándar de oro, como podría ser la irrigación con solución fisiológica o el lavado con agua y jabón.<sup>8,9</sup> En los informes de trabajos clínicos y de investigación pocas veces se incluyen datos susceptibles de medición, para poder realizar una comparación confiable y establecer si realmente existe influencia de los métodos y sustancias usadas, o bien si hay diferencia entre los métodos convencionales, los productos farmacéuticos y la medicina tradicional.<sup>4,10</sup> En los últimos años han aparecido trabajos en los que se aplica el método científico para valorar a la medicina alternativa, en ellos se insiste en la necesidad de tener variables objetivas, susceptibles de medir y comparar, con el fin de obtener resultados y conclusiones confiables.<sup>5,10</sup>

La valoración macroscópica de la cicatrización de segunda intención se realiza mediante la observación y apreciación empírica, las fotografías seriadas permiten

**Conclusion:** This is a feasible, reproducible and reliable model to evaluate quantitatively superficial wound healing; which was better with honey in comparison with saline irrigation alone. This model may be useful to evaluate and compare other procedures and admixtures.

**Key words:** Wounds, healing, physiologic solution, bee honey.

Cir Gen 2005;27:114-119

tener un registro para revisiones posteriores, contar con opiniones de terceros y realizar nuevas evaluaciones, a lo anterior se agrega el análisis microscópico de biopsias de varios sitios de la herida tomadas en diferentes etapas de la evolución. Para dar un valor cuantitativo a las variables establecidas, habitualmente se les otorga un puntaje de uno a cuatro grados o cruces, pero este procedimiento tiene un gran componente de subjetividad, por lo que es difícil comparar el efecto de varios procedimientos o medicamentos, o valorar estadísticamente la diferencia que fundamentalmente una evidencia.<sup>7,8</sup> La medición de la reducción del tamaño de la herida tampoco es fácil, por la forma irregular que adquiere, al respecto algunos investigadores toman moldes de la herida y miden su superficie mediante un cuadriculado fino o planimetría.<sup>4,8</sup>

Cada vez se utiliza más la medicina naturista, en la que se usan diferentes sustancias de origen mineral y con mayor frecuencia de origen vegetal y animal, sobre la que existe una amplia información.<sup>11-15</sup> Se calcula que el sesenta por ciento de la población en Estados Unidos de Norteamérica utiliza la medicina alternativa,<sup>11,12</sup> en Europa se han informado cifras similares,<sup>13</sup> en nuestro país posiblemente se utilice con mayor frecuencia, pero no existen cifras confiables al respecto. Los investigadores interesados en este campo recomiendan que se lleven a cabo trabajos en los que se utilice el método científico, en los que se midan y estandaricen los materiales y sustancias utilizadas, así como las variables establecidas para valorar la evolución, con lo que será posible contar con información validada basada en evidencias.<sup>16,17</sup>

Para valorar el efecto sobre la cicatrización de productos de uso común en nuestro medio, como el árnica, la sábila, la miel de abeja y sus componentes,<sup>5,18</sup> no contamos con un método sencillo y confiable, en el que se evalúe cuantitativamente su efecto, susceptible de comparar con el de otras sustancias o medicamentos, por lo que consideramos que es necesario disponer de un modelo que permita el registro de la evolución macroscópica de la cicatrización, su evaluación cuantitativa, comparación y valoración estadística de los resultados. Este método debe cumplir con todos los requisitos de un modelo experimental en cirugía, ser sencillo, accesible y reproducible.<sup>19-21</sup>

El objetivo de este trabajo es diseñar un modelo experimental para la valoración cualitativa y cuantitativa

de la cicatrización de heridas superficiales. Validar el modelo mediante un estudio piloto, con la comparación del efecto de la irrigación con solución fisiológica y la aplicación de miel de abeja.

### Material y métodos

Trabajo prospectivo, longitudinal, experimental. En la primera fase se utilizó el Programa Paint de Windows para diseñar un cuadro de dos por dos centímetros, con una cuadrícula milimétrica en su interior de 400 mm<sup>2</sup>, su amplificación máxima al 800% no modifica la relación del cuadriculado y permite una mejor valoración de las 400 unidades de 1 mm<sup>2</sup>.

En la segunda fase se realizó un estudio piloto con 20 ratas Wistar de ambos géneros, con más de 250 g de peso, las que se manejaron de acuerdo con las Normas Internacionales para Animales de Laboratorio, se proporcionaron alimentación y agua a libre demanda. Bajo anestesia general con 35 mg por kg de peso de pentobarbital sódico por vía intraperitoneal, con técnica limpia se efectuó una herida cuadrangular en la región dorsal de dos por dos centímetros, para lo que se tomó como referencia una plantilla de plástico con las medidas antes mencionadas; se resecó piel, grasa subcutánea y músculo hasta descubrir la fascia, sin lesionarla. Los animales se dividieron en dos grupos: en el I la herida se manejó con irrigación diaria con solución fisiológica, en el grupo II la herida se cubrió con miel de abeja y, para asegurar su contacto con la superficie de la herida, se cubrió con un apósito limpio de gasa, la curación se llevó a cabo cada 24 h.

Se colocó la herida de la rata en el centro del soporte metálico de una cámara digital convencional, a una distancia de 30 cm sobre la herida se colocó una hoja de plástico, con un espacio hueco en el centro de 2 x 2 cm, para enmarcar la herida y servir como referencia. Se obtuvieron fotografías de la herida inmediatamente después de realizar la herida, a las 0, 24, 48 y 72 horas, 7 y 14 días después. Las fotografías se transfirieron al disco duro de la computadora, con el programa Microsoft Photo Editor.

Para medir el tamaño de la herida, las fotografías se cambiaron al programa Paint de Windows, para superponerlas a la cuadrícula milimétrica realizada en este programa, de manera que coincidieran los bordes de referencia de la herida con los bordes de la cuadrícula, para lo cual se utilizó un puntero en los ángulos de referencia de la herida, los que se arrastraban hasta hacerlos coincidir con los bordes de la cuadrícula.

El mismo procedimiento se llevó a cabo con las fotografías tomadas en los lapsos establecidos en el trabajo (0, 24, 48, 72 horas, 7 y 14 días), lo que permitió medir la reducción del tamaño de la herida, expresada en milímetros cuadrados. Durante el conteo de la cuadrícula sólo se incluyeron los cuadros milimétricos en los que la herida ocupaba el 50% o más de su superficie.

Los resultados se tabularon, se obtuvieron valores de tendencia central y el significado estadístico de la diferencia, por medio de Chi cuadrada.

### Resultados

El método propuesto por nosotros mostró ser sencillo, reproducible y de aplicación práctica, una vez elaborada la cuadrícula milimétrica y seleccionadas las fotografías para la medición, el procedimiento lo puede realizar cualquier persona siguiendo los pasos para la transferencia y empalme de las imágenes a los diferentes programas. El archivo de las imágenes permite seleccionar otras imágenes para corroborar la medición, volver a revisar las fotografías seleccionadas inicialmente para corroborar los resultados y, cuando se considere necesario, pedir la opinión de otros investigadores.

La cicatrización del grupo I se redujo como promedio de 400 mm<sup>2</sup> a 330 mm<sup>2</sup>, 257 mm<sup>2</sup>, 10 y 0, en los lapsos de observación establecidos. En el grupo II se redujo a 310 mm<sup>2</sup>, 184 mm<sup>2</sup>, 0 mm<sup>2</sup> y 0 mm<sup>2</sup> en los mismos lapsos. La diferencia entre los dos grupos fue estadísticamente significativa, P < 0.05 a las 24 y 72 horas; como se muestra en el cuadro I. A los siete días ya habían epitelizado nueve heridas del grupo II y ocho del grupo I.

En las ilustraciones (Figuras 1 a 4) se muestra en primer término el dorso de la rata con el cuadrado de referencia de 2 x 2 cm, para estandarizar el tamaño de

Cuadro I.

No.	Superficie de la herida (mm <sup>2</sup> )				
	24 h	48 h	72 h	7 días	14 días
1	335	279	227	26	-
2	322	294	209	-	-
3	341	303	216	-	-
4	337	285	206	-	-
5	325	276	204	-	-
6	329	266	198	-	-
7	334	273	216	-	-
8	342	301	234	38	-
9	338	287	216	-	-
10	344	293	212	-	-
Prom.	334.7	285.7	213.8	6.4	
Dst.	7.333	12.02	10.69		

Grupo II: Miel de abeja					
No.	24 h	48 h	72 h	7 días	14 días
1	333	265	199	-	-
2	328	259	186	-	-
3	324	257	192	-	-
4	329	265	191	-	-
5	334	269	206	-	-
6	326	270	189	-	-
7	329	270	193	-	-
8	336	272	198	23	-
9	328	271	189	-	-
10	325	262	183	-	-
Prom.	329.2	266	192.6	2.3	
D. St.	3.96	4.7	6.78		
P	P > 0.05	P = 0.05	P > 0.05		



Fig. 1. Rata con una referencia de plástico en el dorso de 2 x 2 cm para determinar el tamaño de la herida.



Fig. 2. Herida cuadrangular en el dorso de la rata y segmento de la pared extirpado.

la herida en todos los animales. En seguida se muestra la herida en el dorso de la rata y el segmento de pared extirpado, el que comprende piel, grasa y músculo, dejando la fascia indemne. En la tercera se muestra a la rata colocada al centro del soporte, 30 cm por abajo de la cámara digital utilizada para tomar las fotografías. En la cuarta se observa la herida de la rata superpuesta a la cuadrícula milimétrica para su medición.

## Discusión

El manejo de las heridas infectadas generalmente se lleva a cabo de la manera como se aprendió en la institución donde se efectuó el entrenamiento en cirugía, como se aprendió de los maestros o de acuerdo con la experiencia personal empírica. En raras ocasiones se basa en estudios clínicos controlados o en información basada en evidencias. Cuando se utilizan sustancias de origen vegetal o animal es frecuente que el médico lo oculte, por considerarlo contrario a la práctica científica de la medicina y de la cirugía, sin embargo, esta actitud está cambiando, como lo demuestra el interés cada vez mayor en esta área de investigadores de todo el mundo, así como

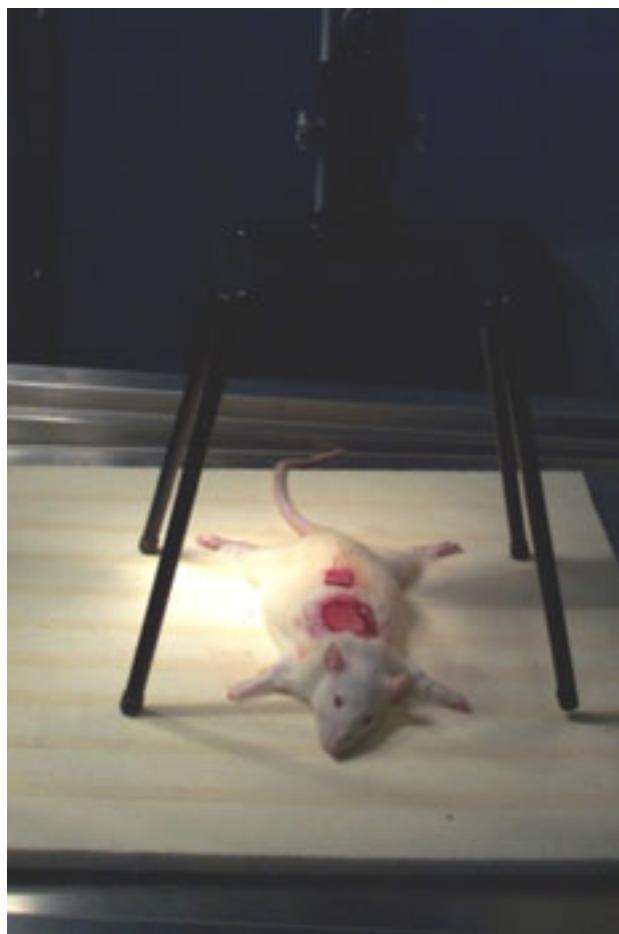


Fig. 3. Rata colocada 30 cm abajo del soporte de la cámara digital.



Fig. 4. Cuadrícula milimétrica superpuesta a la fotografía de la herida para la medición de su superficie.

las publicaciones que aparecen en revistas de reconocido prestigio. Archives of Internal Medicine dedicó un número en 1998 a la medicina alternativa,<sup>22-25</sup> cinco años después New England Journal of Medicine publicó en el número 25 de 2002 varios artículos sobre medicina herboraria.<sup>14,15,26</sup>

La mayor parte de los trabajos sobre cicatrización son informes de casos o estudios clínicos no controlados, en los que no existen variables objetivas susceptibles de medir, por lo que los estudios comparativos, analíticos son poco frecuentes y poco confiables, aunque la falta de variables de fácil medición, reproductibles y confiables también se observa en los estudios clínicos controlados y en los experimentales. Los investigadores interesados en este campo están realizando protocolos de investigación con todo el rigor del método científico, para dar a las diferentes sustancias y procedimientos su verdadero valor.<sup>25,27-29</sup>

La cicatrización de las heridas superficiales se evalúa por el tiempo que tardan en epitelizar, por el grado de reducción de su tamaño en diferentes lapsos, lo que conlleva la dificultad para medir con exactitud la superficie de las heridas, por lo cual es difícil de comparar cuantitativamente la cicatrización en diferentes grupos de estudio.<sup>27</sup> La comparación en las biopsias de los cambios inflamatorios, angiogénesis y fibrosis también ofrece dificultades, a pesar de que a la apreciación cualitativa de los anteriores cambios se les otorgue un valor, en una escala nominal: leve, moderado o severo, o bien se traduzca a una escala cuantitativa en grados o cruces.<sup>7</sup> De cualquier forma en este tipo de estudios también debe efectuarse la evaluación cualitativa de las características de las heridas, para lo que mucho ayudan las fotografías seriadas.<sup>30</sup>

Con el modelo utilizado en este trabajo es posible medir la superficie de la herida, a cuyo tamaño se le da un valor numérico en milímetros cuadrados, es posible obtener valores de tendencia central y de dispersión, se pueden comparar grupos de estudio en los que se utilicen en las curaciones diferentes procedimientos o sustancias, es posible saber si la diferencia de los resultados en los distintos grupos es estadísticamente significativa. La planimetría y el marcaje de los bordes de la herida con lápiz digital ofrecen más dificultades.<sup>22,27</sup>

La miel de abeja como medicina alternativa se ha utilizado desde hace muchos años en el tratamiento de las heridas infectadas, los informes de los buenos resultados se derivan de observaciones empíricas, estudios de casos o clínicos no controlados, en los que la disminución del edema, control de la infección y estímulo de la cicatrización se atribuye al aumento de la osmolaridad y propiedades específicas de sus componentes, aún no estudiadas por completo,<sup>4,5,9</sup> seguramente con la identificación y uso de sus principios activos se obtendrán mejores resultados. Con base en el efecto de la jalea real sobre el crecimiento de la abeja reina, también se ha estudiado su acción sobre las heridas, se ha observado que ayuda a controlar la infección y favorece la cicatrización, por lo que se han establecido prometedoras líneas de investigación para la identificación, separación y uso aislado de sus componentes.<sup>30</sup>

Por el elevado costo de los medicamentos de patente, podemos utilizar procedimientos y sustancias más baratas que ofrezcan los mismos beneficios, pero al mismo tiempo debemos exigir que sus efectos, sus posibles ventajas se hayan comprobado en estudios serios, que su acción en heridas infectadas sea igual o mejor que el tratamiento habitual con agua y jabón o con solución fisiológica, que se constituye en el estándar de oro, al respecto ya existen artículos y metaanálisis que proporcionan la evidencia de su utilidad.<sup>31-33</sup> Por medio de estudios comparativos entre los productos de la industria farmacéutica y la medicina alternativa, podemos conocer las ventajas y desventajas de ambos, o bien comparar varios productos farmacéuticos entre sí, con lo que se podrá contar con información cuantitativa, validada, para elegir el tratamiento más adecuado en beneficio de los enfermos y la sociedad.<sup>17,34,35</sup>

## Conclusión

Podemos concluir que el modelo diseñado por nosotros es factible, reproductible y confiable. Es útil para valorar cuantitativamente la cicatrización de las heridas superficiales. En el estudio piloto la cicatrización fue más rápida con la miel de abeja, en relación a la irrigación con solución fisiológica.

## Referencias

1. Barbul A, Reagan CM. Physiology of wound healing. In: Fisher EJ. *Surgical basic science*. St. Louis: Mosby; 1993: 67, 89.
2. Hunt KT, Mueller VR, Goodson HV. Cicatrización de las heridas. En: Way WL. *Diagnóstico y tratamiento quirúrgicos*. 7<sup>a</sup> ed. México: El Manual Moderno; 1995: 99.
3. Stone HH, Haney BB, Kolb LB, Geheber CE, Hooper CA. Prophylactic and preventive antibiotic therapy: timing, duration and economics. *Ann Surg* 1979; 189: 691-9.
4. Bergman A, Yanai J, Weiss J, Bell D, David MP. Acceleration of wound healing by topical application of honey. An animal model. *Am J Surg* 1983; 143: 74-6.
5. Oseguera RJ, Vega-Malagón G, Gutiérrez-Samperio C, Vega-Malagón AJ. Estudio comparativo entre la miel y dextranómeros en el manejo de las heridas abdominales infectadas. *Gac Med Qro* 2002; 11: 6.
6. Álvarez-Cordero R, Lúa-Rodríguez T, Ávila-Jiménez CR, Quijano-Orvañanos F, Robledo-Ogazón F, Sánchez-Muñoz M. Dextranómeros: un nuevo enfoque al tratamiento de las heridas infectadas. *Gac Med Mex* 1979; 115: 301-6.
7. Gutiérrez-Samperio C, Vera-García FJ, Figueroa-Cárdenas JD, Gallegos-Corona MA. Bioprótesis de pericardio bovino tratado con glutaraldehído (PBTG) en la reconstrucción de la pared abdominal. *Cir Cir* 2002; 70: 257-66.
8. Gutiérrez R, Ortiz I, Amancio O, Rodríguez A. Efecto de la miel aplicada tópicamente; sobre la cicatrización en heridas infectadas. Modelo experimental. *Rev Med Hosp Gen* 1995; 58: 101-4.
9. Cooper RA, Molan PC, Harding KG. Antibacterial activity of honey against strains of *Staphylococcus aureus* from infected wounds. *J R Soc Med* 1999; 92: 283-5.
10. Tonelli RM, Callahan CT. Why alternative medicine cannot be evidence-based. *Acad Med* 2001; 76: 1213-20.
11. Bloom SP. What is this nonsense that complementary and alternative medicine is not amenable to controlled investigation for population effect? *Acad Med* 2001; 76: 1221-3.
12. Mills EJ, Hollyer T, Guyatt G, Ross CP, Saranchuck R, Wilson K, et al. Teaching evidence-based medicine complementary

- and alternative medicine: 1. a learning structure for clinical decision changes. *J Altern Complement Med* 2002; 8: 207-14.
13. Puchalski CM. Reconnecting the science and art medicine. *Acad Med* 2001; 76: 1224-5.
  14. De Smet PA. Herbal remedies. *N Engl J Med* 2002; 347: 2046-56.
  15. Straus ES. Herbal medicines-what's in the bottle? *N Engl J Med* 2002; 347: 1997-8.
  16. Park CM. Diversity, the individual, and proof of efficacy: complementary and alternative medicine in medical education. *Am J Pub Health* 2002; 92: 1568-72.
  17. Kostoff R. The extraction of useful information from biomedical literature. *Acad Med* 2001; 76: 1265-70.
  18. Luengas MJ, Gallegos CMA, Chávez RA, Flores AD. Estudio comparativo del efecto antiinflamatorio del árnica y diclofenaco. Modelo experimental de inflamación. *Gac Med Qro* 1999; 9: 27.
  19. Gutiérrez-Samperio C. El modelo experimental en cirugía. Perspectiva histórica. *Cir Gen* 2000; 22: 272-8.
  20. Ávila-Jiménez CR. *Modelo experimental en animales para la producción de adherencias peritoneales. (Tesis)*. Querétaro (Mex): Universidad Autónoma de Querétaro; 2004.
  21. Holmdahl L, al- Jabreen M, Risberg B. Experimental models for quantitative studies on adhesions formation in rats and rabbits. *Eur Surg Res* 1994; 26: 248-56.
  22. Dalen EJ. "Conventional" and "unconventional" medicine: can they be integrated? *Arch Intern Med* 1998; 158: 2179-81.
  23. Gundling KE. When did I become "allopath"? *Arch Intern Med* 1998; 158: 2185-6.
  24. Winslow CL, Kroll DJ. Herbs as medicines. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2192-9.
  25. White AR, Resch KL, Ernst E. Randomized trial acupuncture for nicotine withdrawal. *Symptoms. Arch Intern Med* 1998; 158: 2251-5.
  26. Marcus DM, Grollman AP. Botanical medicines—the need for new regulations. *N Engl J Med* 2002; 347: 2073-6.
  27. Harlan WR Jr. Research on complementary and alternative medicine using randomized controlled trials. *J Altern Complement Med* 2001; 7 Suppl. 1: S45-52.
  28. Ernst E, Pittler MH. Alternative therapy bias. *Nature* 1997; 385: 480.
  29. Ernst E. Research into complementary/alternative medicine: an attempt to dispel the myths. *Int J Clin Pract* 2001; 55: 376-9.
  30. Verhoeff MJ, Casebeer AL, Hildesden RJ. Assessing efficacy of complementary medicine: adding qualitative research methods of the "Gold standard". *J Altern Complement Med* 2002; 8: 275-81.
  31. Adusumilli SP, Ben-Portat L, Peeira M, Roesler D, Leitman MT. The prevalence and predictors of herbal medicine in surgical patients. *J Ann Coll Surg* 2004; 198: 583.
  32. Villarejo-Díaz M, Arenas-Osuna J. Medicina tradicional y medicina basada en evidencias. *Educ Invest Clin* 2000; 1: 78-9.
  33. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson SW. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71-2.
  34. De Smet PA. Health risks of herbal remedies. *Drug Saf* 1995; 13: 81-93.
  35. Cassidy CM. Social science theory and methods in the study of alternative and complementary medicine. *J Altern Complement Med* 1995; 1: 19-40.

