

Evaluación gastroprotectora del extracto hidroalcohólico de hojas de *Guilleminea densa* (Hum. Bonpl. ex Willd.) Moq. (Sanguinaria) en úlceras inducidas con etanol

Palomino Pacheco Miriam¹, Huamán Gutiérrez Óscar Gustavo¹,
Béjar Camarena Elsa¹, Jurado Texeira Bertha², Palomino Pacheco Christian²

Resumen

Objetivo: Evaluar el grado de protección del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Guilleminea densa* (Sanguinaria) en estómago de ratas inducidas por etanol al 80%. Evaluar la mucosa gástrica determinando la concentración de los grupos sulfhidrilos no proteicos (GS-NP) y producción de mucus, estudio histopatológico de cortes de mucosa gástrica y análisis fitoquímico del extracto.

Metodología: Para evaluar el efecto gastroprotector se administró las siguientes sustancias: Grupo A (suero fisiológico), grupo B (ranitidina 50 mg/kg), grupo C (sucralfato 500 mg/kg), grupo D (extracto 200 mg/kg), grupo E (400 mg/kg) y grupo F (600 mg/kg) vía peroral; el método utilizado fue el descrito por Robert en 1979. Para el análisis de los GS-NP se empleó el método de Sedlak y Lindsay; y el método modificado de Corne para determinar moco. El tejido fue conservado en formol al 10%. La identificación de metabolitos secundario del extracto se realizó con reactivos específicos.

Resultado: Los resultados encontrados en la evaluación gastroprotectora fueron expresadas por índice de lesión: A, $55 \pm 6,16$; B, $100 \pm 15,82$; C, $6,17 \pm 2,93$; D, $1,67 \pm 11,36$; E, $22,67 \pm 8,24$ y F, $9,5 \pm 2,95$. Se observó un mayor efecto a la dosis de 400 y 600 mg/kg siendo significativo ($p < 0,01$). En el análisis de los GS-NP ($\mu\text{g GS-NP} / \text{mL} / \text{g tejido}$) se obtuvo: A, $66,16 \pm 22,7$; B, $50,93 \pm 16,46$; C, $57,84 \pm 6,99$; D, $57,62 \pm 16,00$; E, $65,42 \pm 17,30$ y F, $62,26 \pm 15,24$. Se observó que el tratamiento con extracto no indujo a la producción de GS-NP. En el análisis de mucus ($\mu\text{g AB} / \text{mL} / \text{g tejido}$) gástrico se observó: A, $66,28 \pm 13,76$; B, $43,09 \pm 9,19$; C, $58,69 \pm 13,55$; D, $80 \pm 9,82$; E,

$132,61 \pm 39,08$ y F, $118,34 \pm 38,94$. A dosis de 400 y 600 mg/kg se obtiene un incremento significativo de mucus ($p < 0,01$) y ($p < 0,05$), respectivamente. En el estudio histopatológico se observa ausencia de infiltración inflamatoria aguda y hemorragia focal en el grupo C y F. Los metabolitos secundarios encontrados fueron: flavonoides, taninos, alcaloides, esteroides y glucósidos.

Conclusión: El extracto hidroalcohólico de *Guilleminea densa* posee efecto gastroprotector frente al etanol 80% a dosis de 400 y 600 mg/kg.

Palabras clave: *Guilleminea densa*, mucosa gástrica; GS-NP.

Introducción

Existe un balance entre las fuerzas agresoras y los mecanismos protectores que se encargan de mantener la integridad de la mucosa gástrica. El epitelio gástrico está continuamente expuesto a sustancias oxidantes generadas, por la ingesta de alimentos, bacterias, humo del cigarrillo, alquitrán, agentes químicos, estrés, agentes agresores endógenos tales como las enzimas proteolíticas, células mucosales descamadas.

Los mecanismos protectores de la mucosa gástrica están dados a nivel de varios estratos o capas, siendo la primera defensa la capa pre-epitelial que contiene el moco gástrico y el bicarbonato; la segunda línea de defensa es la capa epitelial, con células epiteliales apicales muy unidas entre sí; y la tercera línea es la capa sub-epitelial en donde se hallan los vasos sanguíneos, el sistema inmune y el nervioso^(1,2).

¹ Centro de Investigación de Bioquímica y Nutrición, UNMSM.

³ Facultad de Farmacia y Bioquímica, UNMSM.

A nivel molecular la citoprotección gástrica está mediada principalmente por dos mecanismos: el de las prostaglandinas (PG) a través de la estimulación del moco gástrico, del flujo sanguíneo hacia la mucosa gástrica y otras actividades como la conjunción de las uniones estrechas intercelulares, y el tripéptido glutation (GSH) que actúa como un antioxidante endógeno.

La gastritis y las úlceras son desórdenes frecuentes observados en la mucosa gástrica; en estos estados fisiopatológicos prevalecen estrechamente procesos inflamatorios que alteran la citoarquitectura del tejido gástrico, causando procesos oxidativos descontrolados ⁽³⁾.

El tratamiento convencional de estos desórdenes comprende un descanso adecuado, antiácidos, diversos fármacos y evitar el consumo de agentes ulcerogénicos, tales como el café, tabaco y alcohol. Los fármacos empleados en la terapia incluyen inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de receptores H₂ (ranitidina), antiácidos, citoprotectores (sucralfato) y anticolinérgicos.

En nuestro país y en el mundo entero, desde tiempos ancestrales el empleo de plantas con propiedades medicinales forma parte de la medicina tradicional o folklórica. De las interrelaciones del hombre con su entorno vegetal surge el aprendizaje de los beneficios que las plantas le proporcionan como alimento o por sus propiedades curativas.

Las plantas medicinales han sido estudiadas desde el punto de vista de su composición química, hallándose a los principales metabolitos secundarios: taninos, cumarinas, flavonoides y esteroides, responsables de la acción cicatrizante, astringente, antimicrobiana, antimicótica y antiinflamatoria principalmente ^(4, 5, 6). Es por ello que el presente proyecto tiene como finalidad validar el uso ancestral del extracto hidroalcohólico de hojas de *Guilleminea densa* (sanguinaria); esta especie vegetal pertenece a la División Magnoliophyta, Clase Magnoliopsida, Orden Liliales, Familia Amarillidaceae, Género *Guilleminea*. Es una pequeña planta rastrera de 10 a 80 cm de largo que se encuentra sobre todo en lugares pisados, campos de cultivo,

poblaciones, terrenos baldíos, orillas de caminos, entre las grietas de los empedrados y se encuentra en floración prácticamente todo el año. Tiene utilidad terapéutica muy variada, se emplea en infusión para el tratamiento de diversas afecciones como aquellas producidas por úlcera gástrica; y debido a su gran poder floculante sobre el plasma sanguíneo se utiliza como antihemorrágico y para el tratamiento de los cólicos menstruales.

Metodología

El diseño de la presente investigación es básico, prospectivo, analítico-experimental y transversal. La muestra fue recolectada en la provincia General Sánchez Cerro, distrito de Quinistaquillas, región de Moquegua y clasificada por el Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos como: *Guilleminea densa* (Hum.Bonpl.ex Willd.) Moq.

Para la obtención del extracto las hojas fueron secadas, molidas y maceradas en una solución hidroalcohólica de etanol al 80% durante 7 días en un frasco de color ámbar a temperatura ambiente, con movimiento rotatorio de forma manual por 15 minutos al día. Después del mismo la solución se filtró con papel filtro, el extracto se colocó en una estufa a 40°C para eliminar el etanol y luego se liofilizó. La muestra liofilizada se guardó en un frasco de color ámbar con tapa a una temperatura de 4°C con desecador, hasta el momento de su utilización.

Para demostrar el efecto protector del extracto, se siguió la técnica utilizada por Robert y colaboradores ⁽¹⁾, para lo cual se empleó 36 ratas machos de raza Holtzman, de un peso de 220 g ± 17,1; que tuvieron un tiempo de adaptación de 10 días, a una temperatura de 20 a 22°C, dieta balanceada y agua *ad libitum*. Las ratas fueron sometidas a un ayuno de 24 horas previo a la prueba, con solución de dextrosa 5% *ad libitum* y se distribuyó de forma aleatoria en 6 grupos (6 ratas cada uno).

Los fármacos y el extracto fueron disueltos en suero fisiológico, para ello se utilizó 200 µL Tween 80, para un volumen de 15 mL de solución; las dosis

administradas fueron las siguientes: Grupo A suero fisiológico, grupo B ranitidina 50 mg/kg, grupo C sucralfato 500 mg/kg, grupo D extracto 200 mg/kg, grupo E extracto 400 mg/kg y grupo F extracto 600 mg/kg; se realizó el procedimiento siguiente: las sustancias indicadas anteriormente fueron administradas vía orogástrica con una cánula metálica, transcurrida una hora se administró por la misma vía, 1 mL de etanol al 80% a todos los grupos. Luego de una hora se les anestesió con vapores de éter dietílico, se realizó laparotomía para extraer el estómago, el cual fue abierto por la curvatura mayor sobre una placa de hielo, para su conservación y fijado en una plancha porosa con alfileres, para su evaluación macroscópica y microscópica; se extrajeron dos porciones de la parte glandular para cuantificar la producción de moco y GS-NP, el resto del tejido fue conservado en formol al 10% para su estudio histopatológico. Los resultados de la evaluación macroscópica fueron expresados en índice de lesiones (IL) promedio y porcentaje de inhibición, calculado según la fórmula: % de inhibición de lesiones gástricas = $(ILc - ILt) / ILc \times 100$.

De la porción glandular seccionada del estómago, se procedió a determinar moco gástrico por el método modificado de Corne⁽¹⁾ y grupos sulfhidrilos no proteicos por el método de Sedlak y Lindsay⁽¹⁾. Los resultados fueron expresados en % de incremento de moco (IM) e incremento de GS-NP (IGS) según fórmula: % de incremento de sustancia = $(It - Ic) / Ic \times 100\%$.

Se realizó un análisis fitoquímico para el reconocimiento de los metabolitos secundarios utilizando reactivos específicos: cloruro férrico para identificación de compuestos fenólicos, reactivo de Shinoda para flavonoides, reactivo de Dragendorff para alcaloides, reactivo de vainillina para glucósidos, reactivo de gelatina para taninos y Liebermann-Burchard para esteroides. También se realizó la prueba de solubilidad del extracto en solventes polares y apolares⁽⁷⁾. El estudio histopatológico fue realizado por tinción de hematoxilina-eosina. Los análisis fueron expresados como promedio \pm desviación estándar, análisis de varianza (ANOVA); para el estudio se utilizó un $p < 0,01$ y/o $p < 0,05$.

Resultados

El grupo control presentó un índice de lesión de $55 \pm 6,16$, observándose lesiones hemorrágicas en la mucosa glandular consistentes en bandas alargadas, usualmente paralelas al eje mayor del estómago, pérdidas de pliegues y desprendimiento de moco. Algunos de ellos presentaron mucosa decolorada e hiperémica.

Como se observa en la tabla 1, el efecto protector del extracto es dosis dependiente, apreciándose un incremento en la inhibición de las lesiones a las diferentes dosis del extracto, siendo esta diferencia estadísticamente significativa a dosis de 400 y 600 mg/kg del extracto, en comparación con el grupo control ($p < 0,01$).

Sin embargo, el tratamiento con ranitidina a la dosis indicada no inhibió el daño gástrico inducido por etanol al 80%, por el contrario el tratamiento con sucralfato reduce el índice de lesiones hemorrágicas.

Tabla 1. Efecto gastroprotector del extracto en la mucosa gástrica

Grupos	Índice de lesión	% de inhibición de lesiones gástricas
Control	$55 \pm 6,16$	—
Ranitidina 50 mg/kg	$100 \pm 15,82$	-81,80
Sucralfato 500 mg/kg	$6,17 \pm 2,93^a$	88,78
Extracto 200 mg/kg	$51,67 \pm 11,36$	6,05
Extracto 400 mg/kg	$22,67 \pm 8,24^a$	58,78
Extracto 600 mg/kg	$9,5 \pm 2,95^a$	82,72

(a) $p < 0,01$

El pretratamiento orogástrico con el extracto revertió de manera notable la depleción del moco producido por el etanol al 80% de manera significativa a las dosis de 400 mg/kg ($p < 0,01$) y 600 mg/kg ($p < 0,05$).

El tratamiento con ranitidina y sucralfato no incrementa la producción de la barrera mucoprotectora; por el contrario en estos grupos se obtiene los promedios más bajos en comparación con el grupo control, tal como se aprecia en el gráfico 1.

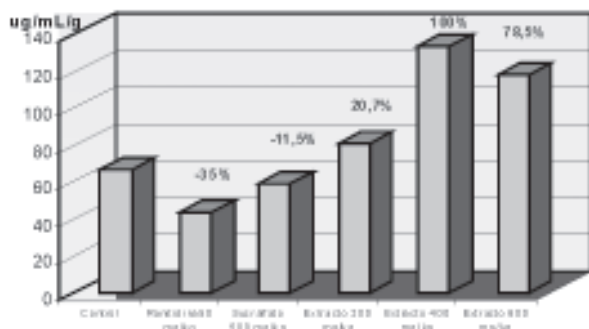


Gráfico 1.
Inducción de moco gástrico

En relación a los grupos sulfhidrilos no proteicos, se observa que el tratamiento con los extractos a diferentes dosis, ni los fármacos de referencia modificaron la producción mucosal de grupos sulfhidrilos no proteicos (tabla 2).

Tabla 2. Producción de GS-NP en el tejido gástrico en ratas

Grupos	GS-NP µg GS-NP/mL/g tejido	% de incremento de GS-NP
Control	66,16 ± 22,70	—
Ranitidina 50 mg/kg	50,93 ± 16,46	-23,02
Sucralfato 500 mg/kg	57,84 ± 6,99	-12,58
Extracto 200 mg/kg	57,62 ± 16,00	-12,90
Extracto 400 mg/kg	65,42 ± 17,30	-1,12
Extracto 600 mg/kg	62,26 ± 15,24	-5,89

El estudio histopatológico de los estómagos revelaron la presencia de gastritis erosiva en los grupos tratados con ranitidina y extracto 200 y 400 mg/kg, a diferencia de los grupos que recibieron sucralfato y extracto 600 mg/kg, que no presentaron erosiones gástricas. En todos los grupos se observó congestión vascular.

Se encontró mayor presencia de úlceras en el grupo que recibió el extracto 200 mg/kg; sin embargo, en los grupos tratados con sucralfato y extracto 600 mg/kg no se observó úlceras en las muestras. En la prueba de solubilidad se determinó que el extracto es soluble en agua y solventes hidrofílicos como el metanol, etanol, ácido acético y butanol.

A través de un análisis fitoquímico se identificó la presencia de los metabolitos secundarios siguientes: compuestos fenólicos (+++), taninos (++) , flavonoides (+++), glicósidos (+++), alcaloides (Dragendorff +++ , Mayer ++) y esteroides (++) .

Discusión

El extracto hidroalcohólico de hojas de *Guilleminea densa* (Hum. Bonpl. ex Willd.) Moq. (Sanguinaria) reduce significativamente la formación de lesiones gástricas en ratas inducidas por el etanol al 80%; la administración del extracto ejerce un efecto inhibitorio en un 58,78 y 82,72% a dosis de 400 y 600 mg/kg, respectivamente, observándose que dicho efecto es dosis dependiente. Similar efecto se halló en los estudios de: *Croton palanostigma*, *Buddleia globosa*, *Bixa orellana*, *Jungia paniculata*, las cuales usaron el mismo agente ulcerogénico, en el caso de *Hemidesmus indicus* empleó AAS y *Quassia amara*; *Bidens pilosa* utilizó indometacina⁽⁸⁻¹⁴⁾. Podemos indicar que los extractos demostraron ser efectivos como inhibidores de lesiones gástrica inducida ya sea por indometacina, etanol o estrés por inmovilización en frío y antisecretora por el modelo de ligadura pilórica.

Si se compara el tratamiento del extracto a dosis de 600 mg/kg con el grupo que recibió el sucralfato (500 mg/kg), se puede observar que ambos prácticamente presentan el mismo grado de inhibición de lesiones (88,78%). Sin embargo, el tratamiento con ranitidina (50 mg/kg) vía peroral no produjo protección alguna; este resultado también fue encontrado en otros estudios^(8, 15-19). Los resultados corroboran una vez más que los mecanismos de defensa de ambos fármacos son diferentes; en el caso del sucralfato mejora la calidad de la mucosa gástrica al actuar como barrera protectora que estimula la cicatrización de la úlcera, posiblemente al estimular la producción de prostaglandinas. El sucralfato parece tener también efectos tróficos sobre la mucosa ulcerada, tal vez mediante unión a los factores de crecimiento y su concentración en el lugar de la úlcera. En cambio, la ranitidina no tiene acción farmacológica sobre la mucosa gástrica sino inhibe la secreción de jugo gástrico al ser antagonista de los receptores H₂.

En este estudio también evaluamos el incremento del moco gástrico; a las dosis de 200, 400 y 600 mg/kg hallamos un incremento de 20,7%, 100% y 78,54%, respectivamente, lo que demuestra un efecto marcadamente inductor de la barrera protectora de la mucosa. Esta respuesta inductora también se ha encontrado en otras fito-investigaciones^(12,13,18,19), sin embargo hay que tener en cuenta que en otros estudios⁽¹¹⁾ a pesar de ser inhibidores de lesiones no inducen esta barrera protectora, lo cual demuestra que no todas las especies poseen la propiedad de estimular dicha barrera fisiológica, ya que probablemente depende de la cantidad y calidad de los metabolitos secundarios presentes en los extractos.

Los grupos tratados con ranitidina y sucralfato no evidenciaron un incremento significativo del moco gástrico; este resultado estaría reafirmando que en el caso de la ranitidina su mecanismo de acción es a nivel de receptores H₂ de las células gástricas y el sucralfato es un fármaco que actúa como un citoprotector^(12,13,17). Por el contrario, se evidencia una depleción de dicha barrera en ambos fármacos, resultados también reportados en otros estudios⁽¹¹⁾.

Se demostró que el extracto hidroalcohólico de hojas de *Guilleminea densa*, no induce la producción de GS-NP en el tejido gástrico; el mismo resultado se halla en otros estudios^(13, 18), a diferencia de lo hallado por Badilla⁽⁹⁾ y Huamán⁽¹²⁾ que sí induce de forma significativa. El tratamiento con sucralfato o ranitidina no incrementó los GS-NP; el resultado de este último también se reporta en otros estudios^(17, 18-21). En estos casos el agente lesionante fue el alcohol. Szabo y col. demostraron que no solo la administración peroral de etanol disminuye los niveles de glutatión con el desarrollo concomitante de lesiones gástricas, sino también aquellos fármacos que contienen sulfhidrilo son bloqueados por el etanol⁽²²⁾; se ha demostrado que éste ocasiona una depleción de GSH, el componente mayoritario de los compuestos con grupo sulfhidrilo no proteico. Victor y col. demostraron que son las prostaglandinas PGE₂ las que elevan los niveles de GS-NP siendo el GSH el mayor componente; además es responsable de la protección de la mucosa durante las primeras horas de agresión⁽²³⁾.

En el estudio anatomopatológico de la mucosa del estómago se observó que a dosis de 600 mg/Kg no se evidenció presencia de úlceras, gastritis erosivas, infiltración de inflamación aguda, hemorragia focal y solo hubo dos casos de infiltración inflamatoria crónica, comprobándose su efecto gastroprotector.

Los metabolitos secundarios encontrados en el extracto hidroalcohólico fueron: flavonoides, taninos, mucílagos, etc., los cuales presentan efectos terapéuticos en el hombre; muchos de estos compuestos son solubles en soluciones alcohólicas y/o acuosas, como es el caso de los compuestos anteriormente mencionados, de los cuales en varios de ellos se ha comprobado su efecto gastroprotector, antisecretor, antiinflamatorio, inhibidor de la migración de células inflamatoria y actividad antirradicalaria.

En muchos de los compuestos fenólicos se ha comprobado la acción protectora de la mucosa gástrica como es el caso de quercetina y rutina, los cuales son considerados cito protectores frente a los rayos ultravioletas, virus, etc. También se ha comprobado que el tratamiento con una fracción enriquecida de flavonoides induce al incremento de la producción de prostaglandinas, somastostatina y la reducción de gastrina que participan en el mecanismo bioquímico de protección a la mucosa gástrica al inhibir la secreción del ácido clorhídrico y estimular la producción de mucus.

Por lo tanto, en nuestro estudio hemos demostrado la presencia de compuestos fenólicos (flavonoides y taninos), alcaloides y esteroides; el tratamiento con extracto a dosis de 600 mg/kg reduce significativamente el índice de lesiones gástricas; un mecanismo de protección es el incremento de moco gástrico a la dosis de 400 mg/kg; sin embargo, el tratamiento con extracto a diferentes dosis no indujo producción de los GS-NP y a nivel histológico se comprueba la ausencia de úlceras a dosis de 600 mg/kg.

El extracto de *Guilleminea densa* se comporta como un agente que, de forma dependiente de la dosis, protege la mucosa gástrica contra estímulos

inductores de lesiones, además de inducir la producción de moco gástrico. Los resultados no pueden ser atribuidos a ninguna de las sustancias presentes en el extracto, hasta no llevar a cabo fraccionamientos del extracto que permitan hacer esta afirmación. Por otro lado, los resultados avalan el uso tradicional de esta planta como protectora de la mucosa gástrica y plantean la necesidad de continuar con estudios clínicos, pues los mecanismos sugieren un uso prometedor.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CYTED/CNP 2001 Metodos de Avaliação da atividade farmacológica de plantas medicinais. 2da. ed. Brazil p. 28-29.
2. Atuma Ch. Gastrointestinal mucosal protective mechanisms. Acta Universitatis Upsaliensis. Uppsala 2000.
3. Piñol F, Paniagua M. Mediadores bacterianos de la inflamación en la gastritis crónica por *Helicobacter pylori*. Rev Cubana Med 1999; 38(4): 276-83
4. Martínez-Flórez S, Gonzales Gallegos J, Culebras J, Muñon N. Los flavonoides: propiedades y acción antioxidantes, Nutr. Hosp 2002; XVII (6): 271-278.
5. Pérez Trueba G. Los flavonoides: antioxidantes o prooxidantes. Rev Cubana Invest Biomed 2003;22(1).
6. Sannomiya M. Flavonoids and antiulcerogenic activity from *Birsonia crassa* leaves extracts. Journal of Ethnopharmacology 2005;97:1-6.
7. Lock O. Investigación fitoquímica métodos en el estudio de Productos Naturales. 1era ed. Lima-Perú: Fondo Editorial PUCP; 2001.
8. Ayala S, Sandoval M, Huaman O. Efecto protector de *Croton palanostigma* y *Aloe vera* frente a injuria aguda de mucosa gástrica inducida por etanol en ratas. Anales de la Facultad de Medicina UNMSM 1999;60(1): 22-29.
9. Badilla B, Miranda T, Mora G, Vargas K. Actividad gastrointestinal del extracto acuoso bruto de *Quassia amara* (Simarubaceae). Rev Biol Trop 1998;46(2):203-210.
10. Placencia M. Evaluación farmacológica de *Buddleia globosa* (Matico) en el tratamiento de úlcera gástrica inducida en animales de experimentación [tesis para magíster]. Lima - Perú:UNMSM; 2001.
11. Álvarez A, Montero J, Pomar F, Sánchez E. Actividad antiulcerosa de un extracto etanólico de *Bidens pilosa* L var. *Radiata* Schult. Bip. en ratas. Rev Cubana Plant Med 1988;3(3): 12-7.
12. Huamán O. Evaluación farmacológica y bioquímica del efecto protector del extracto hidroalcohólico de hojas de *Bixa orellana* en úlcera inducida en animales de experimentación [tesis para magíster]. Lima - Perú:UNMSM; 2007.
13. Huamán O, Béjar E, Sandoval M, Chávez J. Efecto inductor del moco gástrico por el extracto acuoso de hojas de *Jungia paniculata* DC. Gray «matico serrano» en úlceras inducidas por etanol 75%. Rev Anales de la Facultad de Medicina 2007;67 Supl 1-S26: 314 - 320.
14. Anoop A, Jegadeesan M. Biochemical studies on the anti-ulcerogenic potential of *Hemidesmus indicus* R.Br. var. *indicus*. Journal of Ethnopharmacology 2003;84: 149-156.
15. Bighetti AE, Antônio MA, Kohn LK, Rehder VLG, Foglio MA, Possenti A, et al. Antiulcerogenic activity of a crude hidroalcoholic extract and coumerin isolated from *Mikania Schultz Bip*. Phytomedicine 2005;12: 72-77.
16. González Y, Peña M, Sánchez R, Santana J. Taninos de diferentes especies vegetales en la prevención del fotoenvejecimiento. Rev Cubana Invest Biomed 2001;20(1):16-20.
17. Hiruma-Lima C, Calvo T, Rodrigues C, Pezzuto F, Vilegas W, Souza A. Antiulcerogenic activity of *Alchornea castaneafolia*: Effects on somastostatin, gastrin and prostaglandin. Journal of Ethnopharmacology 2006;104: 215-224.
18. Sandoval M, Ayala S, Oré R, Arroyo J. Inducción de la formación de moco gástrico por sangre de grado (*Croton palanostigma*). Rev Anales de la Facultad de Medicina 2002; 63(4): 251-256.
19. Sandoval M, Ayala S, Oré R, Ricra V, Ugarte G. Incremento del Moco gástrico y reducción de grupos sulfhidrido no proteicos por estimulación con sangre de grado de *Croton palanostigma*. Rev Anales de la Facultad de Medicina 2004;65 Supl 1:21.
20. Hiraishi H, Shimada T, Ivey K, Terano A. Role of antioxidant defenses against ethanol-induced damage in cultured rat gastric epithelial cells. Journal of pharmacology and experimental therapeutics- JPET 1999; 289:103-109.
21. Donadle O, Guerreiro E, Marí A. Gastric cytoprotective activity of ilicic aldehyde: Structure-activity relationships. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2005;15: 3457-3550.
22. Szabo S, Trier J, Frankel P. Sulfhydryl compounds may mediate gastric cytoprotection. Science 1981;241:200-202.
23. Victor B, Schmidt K, Smith G. Prostaglandin-induced gastric mucosal protection against stress injury. Ann Surg 1989; 209(3): 289-296.