

EFFECTO PROTECTOR DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE *Cenchrus echinatus* (CADILLO) SOBRE LAS LESIONES GÁSTRICAS INDUCIDAS POR INDOMETACINA Y ETANOL EN RATONES

PROTECTIVE EFFECTS OF AN ETHANOL EXTRACT *Cenchrus echinatus* (CADILLO) ON GASTRIC LESIONS INDUCED BY INDOMETHACIN AND ETHANOL IN MICE

Cisneros Hilario César Braulio¹, Córdova Cruz Edisberto Carlos¹

RESUMEN

El presente trabajo tuvo como finalidad demostrar el efecto protector del extracto etanólico de *Cenchrus echinatus* (cadillo) sobre las lesiones gástricas inducidas por indometacina y etanol en ratones. El diseño es un estudio pre-clínico, el cual se desarrolló en la Escuela de Farmacia y Bioquímica, Facultad de Medicina Humana. Se utilizó ratones albinos y extracto etanólico de cadillo. La muestra vegetal se recolectó en San José, distrito de Santiago de Cao, Provincia de Ascope, Departamento de la Libertad-Perú. La protección gástrica fue evaluada con indometacina y alcohol, considerando un grupo normal que recibe SSF, un grupo control con indometacina más etanol, y 3 grupos que reciben indometacina, alcohol y extracto en diferentes dosis. Las lesiones de la mucosa gástrica, como las bandas hemorrágicas e inflamación, se calificaron empleando la escala de puntaje observacional; y la úlcera, según la escala de Macallister modificado. Se cuantificó las úlceras, bandas hemorrágicas e inflamación gástrica. Los resultados indicaron 48,27% de efecto antiulceroso con el extracto de cadillo a dosis de 100 mg/kg ($p < 0,05$); disminución del número de bandas hemorrágicas en un 77,77% con extracto a dosis de 200 mg/kg ($p < 0,05$); disminución de la inflamación en un 30,43% con extracto a dosis de 100 mg/kg ($p < 0,05$). Se concluyó que a condiciones experimentales el extracto de cadillo fue efectivo como agente gastroprotector en ratones con inducción de lesiones gástricas con indometacina y etanol.

Palabras clave: Lesiones gástricas, Extracto etanólico, *Cenchrus echinatus*

ABSTRACT

This study was intended to demonstrate the protective effect of ethanol extract of *Cenchrus echinatus* (burdock) on gastric lesions induced by indomethacin and ethanol in mice. The design is a pre-clinical study, which was developed at the School of Pharmacy and Biochemistry, College of Human Medicine. Universidad San Pedro. For which we used albino mice and ethanol extract of burdock. The plant samples were collected in San José district of Santiago de Cao, Ascope Province, Department of Libertad-Perú. Gastric protection was evaluated with indomethacin and alcohol, whereas a normal group receiving SSF, a control group with indomethacin plus ethanol, and 3 groups receiving indomethacin, alcohol and extract in different doses. The gastric mucosal lesions such as bleeding and inflammation bands, were scored using the observational rating scale, and the ulcer, as amended Macallister scale. The Main outcome measures that were taken into account were the number of ulcerative lesions, bleeding and swollen gastric bands. The results showed 48.27% of antiulcer effect with burdock extract at doses of 100 mg / kg ($p < 0.05$) decrease in the number of bands in a 77.77% hemorrhagic extract at doses of 200 mg/kg ($p < 0.05$), decrease inflammation by 30.43% with extract a dose of 100 mg/kg ($p < 0.05$). We concluded that in experimental conditions, the burdock extract was effective as a gastroprotective agent in mice with gastric lesions induced by indomethacin and ethanol.

Keywords: Gastric injury, ethanol extract, *Cenchrus echinatus*

1. Facultad de Medicina Humana, braulioqf_7179@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Las lesiones gástricas como úlcera gástrica, inflamación gástrica y bandas hemorrágicas son enfermedades que una de cada ocho personas en el mundo la padecen, es decir que hay una prevalencia global del 10% de 15 a 30 casos por 1000 habitantes al año, por lo que la convierte en un problema de salud pública (Ramírez, 2007; Richard, 2004). En la actualidad los casos van en aumento, por el modo de vida moderno que acarrea grandes angustias y estrés, además del uso indiscriminado de los AINES (Ackerman, 1987; Soukup, 1970). Los tratamientos son muy variables de acuerdo al tipo de paciente, la edad, factores de modo de vida pero entre los más usados son los antagonistas histaminérgicos como la ranitidina, inhibidores de la bomba de protones, como el omeprazol, los antiácidos como el hidróxido de magnesio y los protectores de la mucosa gástrica como el bismuto coloidal (Cabrera, 1998; Vásquez, 1995).

En nuestro país, en un estudio realizado en el período 2000-2005, se comunicó una prevalencia de enfermedad de úlcera péptica de 83,09 por 1 000 pacientes sintomáticos, de los cuales la úlcera duodenal la más común. En los últimos años, la úlcera gástrica se ha ido incrementando, caracterizándose por presencia de hemorragia digestiva alta y dispepsia; además, la frecuencia de infección por *Helicobacter pylori* fue 65,3% en todas las úlceras pépticas, 74,3% en úlcera duodenal y 55,4% en úlcera gástrica (Ford, 2008).

En el Perú existe un gran número de especies vegetales utilizadas con fines medicinales, entre ellos *Buddleia globosa* (árbol bola naranja) (Placencia, 2001), *Piper angustifolium* (matico) (Placencia, 1997; Arroyo, 1998), *Crotón palanostigma* (sangre de grado) y *Aloe vera* (sábila) (Ayala, 1999) con efecto antiulceroso; además de *Cenchrus echinatus* L.(cadillo) (Soukup, 1970) el cual pertenece a la familia Gramineae y es utilizado para combatir problemas digestivos, genitourinarios, infecciones, problemas en el embarazo, parto y puerperio, dolores, inflamaciones, cicatrizar úlceras y verrugas (Ackerman, 1987; Cabrera, 1998; Vásquez, 1995; Carrizo, 2009).

La utilización de plantas medicinales o fitoterapia es una práctica desde tiempos inmemorables, debido a que las plantas medicinales fueron unos de los principales recursos que disponían los médicos, esto conllevó a la aplicación de varias especies medicinales desde los antiguos egipcios, griegos y romanos pasando a formar parte de la farmacopea medieval (Atal, 1982), actualmente los estudios epidemiológicos sostienen que el consumo de vegetales y de fruta fresca (fuentes importantes de flavonoides) tiene un efecto protector contra enfermedades cancerosas y cardíacas, así como un efecto positivo para la salud en general y un aumento de la resistencia frente a diversas enfermedades crónicas (Carhuapoma, 2008; García, 2000; kukoski, 2004). Los flavonoides comprenden un amplio grupo de compuestos fenólicos que aparecen de forma espontánea en casi todas las plantas superiores, están dotados de una baja toxicidad, presentan unas características idóneas para ser considerados como compuestos antiinflamatorios y cicatrizantes, entre ellas: Inhiben distintas enzimas cuya expresión y/o actividad se encuentran incrementadas en los procesos inflamatorios (Manthey, 2001; Middleton, 2000; Pelzer, 1998) y son compuestos que presentan propiedades antioxidantes in vitro (Asad, 2006).

De acuerdo a lo anterior expuesto se propuso que el extracto de *Cenchrus echinatus* (cadillo), tiene efecto protector gástrico, por lo tanto se postuló la hipótesis, que: La administración por vía oral del extracto etanólico de *Cenchrus echinatus* (cadillo), es protector contra lesiones gástricas inducidas por indometacina y etanol en ratones.

Además se plantearon los siguientes objetivos a investigar: 1) Recolectar la planta, obtener el extracto etanólico de *Cenchrus echinatus* (cadillo) y realizar el estudio fitoquímico cualitativo. 2) Demostrar el efecto protector del extracto de *Cenchrus echinatus* (cadillo) sobre las lesiones gástricas inducido en ratones con indometacina y etanol. 3) Observar un posible mecanismo del efecto protector del extracto de *Cenchrus echinatus* (cadillo) sobre las lesiones gástricas inducido con indometacina y etanol en ratones.

MATERIAL Y MÉTODO

Colecta de la planta e identificación taxonómica:

Las plantas de *Cenchrus echinatus* fueron recolectadas en San José, distrito de Santiago de Cao, Provincia de Ascope, Departamento de la Libertad-Perú; En los meses de enero a marzo del 2010, durante las mañanas. La identificación taxonómica fue realizada en el Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. La muestra vegetal (planta completa) fue estudiada y clasificada según el sistema de Cronquist (1988).

Obtención del extracto (CYTED, 1995).

Para la preparación del extracto alcohólico, las plantas de *Cenchrus echinatus* fueron lavadas y sometidas a deshidratación, a 40°C en horno con aire circulante, luego el material seco se trituró en un molino de mano, hasta obtener un polvo fino, siendo macerado con etanol de 96° a temperatura ambiente. Luego de 7 días se filtró y dicho filtrado se deseca a 40°C en estufa hasta peso constante, lo obtenido se conservó en frasco de color ámbar a 4°C, hasta su posterior reconstitución.

Estudio fitoquímico del extracto (Lock de Ugaz, 1994).

Dicho estudio se realizó en los laboratorios de la escuela de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad San Pedro, al cual se le practicó, las reacciones de Gelatina, tricloruro férrico, Dragendorff, Molisch, NaOH 10%, Vainillin sulfúrico, Liebermann, Shinoda y Ninhidrina, lográndose determinar cualitativamente la presencia y cantidad de metabolitos secundarios presentes en el extracto.

Determinación del efecto protector del extracto de *Cenchrus echinatus* (cadillo) sobre las lesiones gástricas inducida con indometacina y etanol en ratones (Djahanguiri, 1969).

Se utilizaron 50 ratones albinos cepa Balb/C, procedentes del bioterio del Instituto Nacional de Salud (Lima-Chorrillos), los cuales fueron distribuidos al azar en cinco grupos de diez ratones cada uno, de 25 ± 5 gr de peso corporal, se acondicionaron previamente 72 horas, con alimento balanceado y agua a libertad; 24 horas antes de la prueba se mantuvieron en ayuno con agua a libre acceso y en aulas anticoprogáicas, media hora antes de la experimentación se agruparon aleatoriamente a los ratones, aplicando el siguiente diseño experimental:

GRUPOS	TRATAMIENTOS			
	Inicio	30' después	30' después	60' después
Grupo I	SSF 5 mL/kg (VO)	SSF 5 mL/kg (VSC)	SSF 5 mL/kg (VO)	SSF 5 mL/kg (VO)
Grupo II	SSF 5 mL/kg (VO)	Indometacina 80mg/kg (VSC)	0.1 mL alcohol (VO)	SSF 5 mL/kg (VO)
Grupo III	Extracto cadillo 50 mg/kg (VO)	Indometacina 80mg/kg (VSC)	0.1 mL alcohol (VO)	Extracto cadillo 50 mg/kg (VO)
Grupo IV	Extracto cadillo 100 mg/kg (VO)	Indometacina 80mg/kg (VSC)	0.1 mL alcohol (VO)	Extracto cadillo 100 mg/kg (VO)
Grupo V	Extracto cadillo 200 mg/kg (VO)	Indometacina 80mg/kg (VSC)	0.1 mL alcohol (VO)	Extracto cadillo 200 mg/kg (VO)

Posterior a las cuatro horas de iniciada la experimentación, se eutanzaron a los especímenes con sobredosis de pentobarbital sódico (100 mg/kg), se retiraron, abrieron y expusieron los estómagos con alfileres en bases de poliuretano, y se procedió a registrar el número y tipo de lesiones como: inflamación, bandas hemorrágicas y ulceraciones, haciendo uso de una lupa, para el cual se utilizó la siguiente fórmula de Porcentaje de inhibición:

$$\% \text{ Inhibición} = \frac{(\text{Ind} - \text{Alcoh}) - \text{Tratamiento}}{(\text{Ind} - \text{Alcoh})} \times 100$$

Análisis de datos

La eficacia del extracto etanólico del *Cenchrus echinatus* (cadillo) fue evaluada por el análisis de varianza y comparación de medias de grupos; para los diferentes análisis se consideró p<0,05.

RESULTADOS

CUADRO N° 01
MARCHA FITOQUÍMICA DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE *Cenchrus echinatus*
(CADILLO)

Reacción	Metabolito Secundario	Cantidad
Gelatina	Taninos	+++
Tricloruro férrico	Compuestos Fenólicos	+++
Dragendorff	Alcaloides	+++
Mayer	Alcaloides	+++
Hidróxido de sodio	Quinonas	++
Alfa naftol	Glicósidos	++
Liebermann	Esteroides y triterpenos	-
Shinoda	Flavonoides	+++
Ninhidrina	Aminoácidos libres	+++

Leyenda: (+++) = Abundante cantidad, (++) = Regular cantidad o positivo, (+) = Poca cantidad.

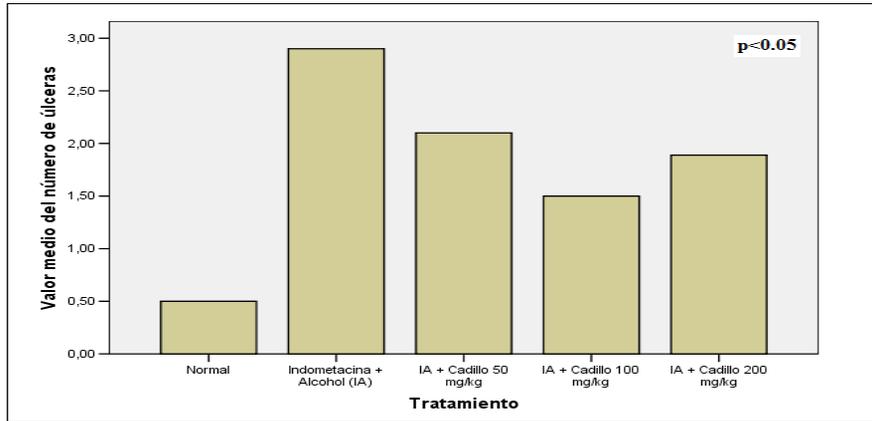


GRÁFICO N° 01. EFECTO DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE CADILLO SOBRE LAS ÚLCERAS EN RATONES CON INDUCCIÓN DE LESIONES GÁSTRICAS CON INDOMETACINA Y ALCOHOL

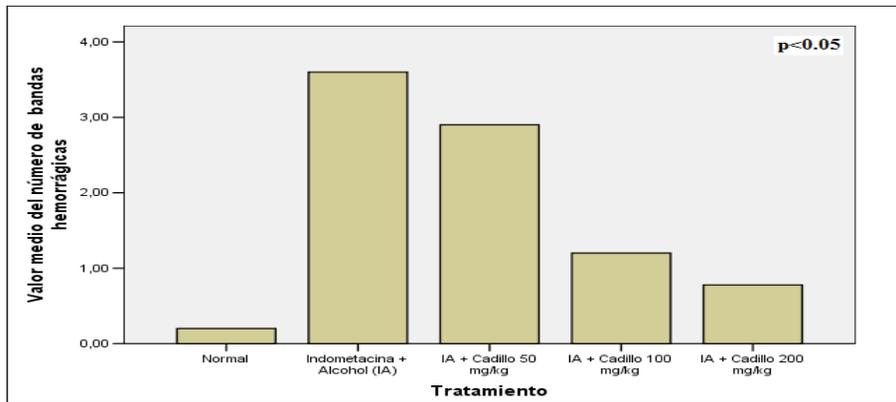


GRÁFICO N° 02. EFECTO DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE CADILLO SOBRE LAS BANDAS HEMORRÁGICAS EN RATONES CON INDUCCIÓN DE LESIONES GÁSTRICAS CON INDOMETACINA Y ALCOHOL

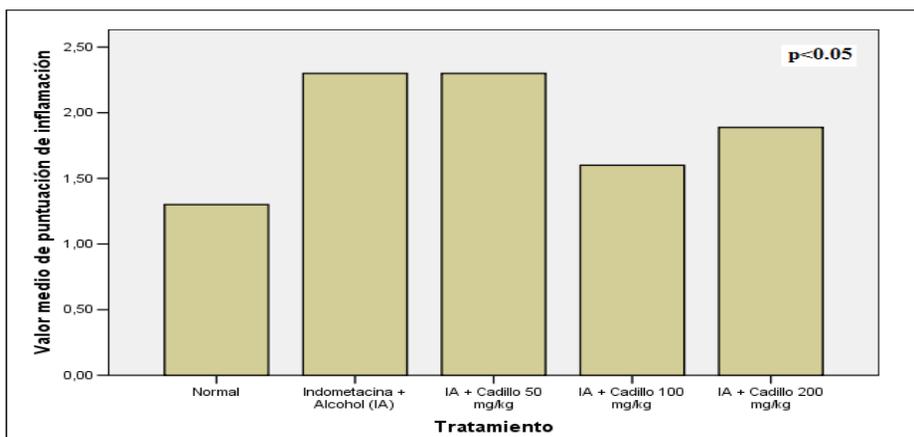


GRÁFICO N° 03. EFECTO DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE CADILLO SOBRE LAS INFLAMACIÓN EN RATONES CON INDUCCIÓN DE LESIONES GÁSTRICAS CON INDOMETACINA Y ALCOHOL

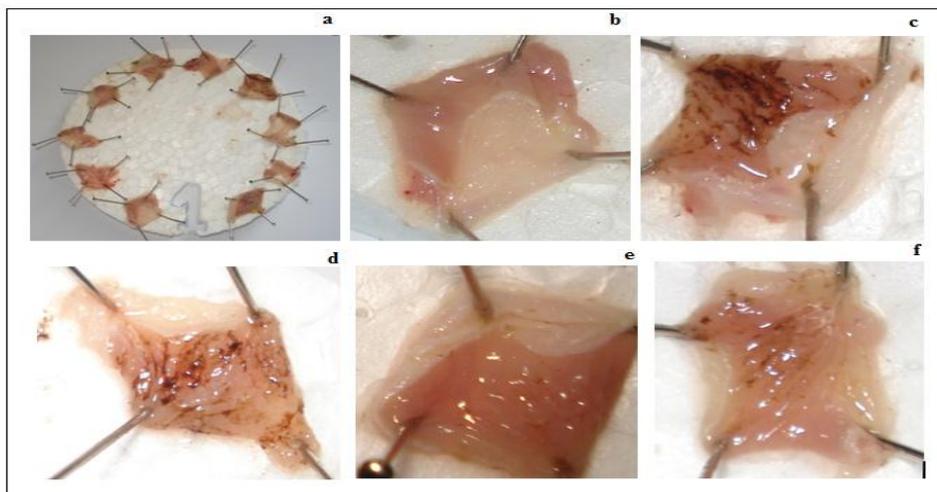


FIGURA N° 01. A (estómagos extendidos para evaluación de lesiones gástricas), B (grupo sf), C (grupo indometacina-alcohol), D (grupo cadillo 50 mg/kg), E (grupo cadillo 100 mg/kg), F (grupo cadillo 200 mg/kg)

DISCUSIÓN

Dentro de los componentes fitoquímicos del extracto etanólico de *Cenchrus echinatus L* (cadillo) se ha reportado la presencia de taninos, compuestos fenólicos, alcaloides, flavonoides y aminoácidos libres en mayor proporción (+++), pero en menor cantidad quinonas y glicósidos (++) (Cuadro N° 01), los cuales en forma conjunta tendrían implicancia sobre la disminución de las lesiones gástricas como: disminución de ulceraciones (48,27% a dosis de 100 mg/kg), disminución de bandas hemorrágicas (77,77% a dosis 200 mg/kg) y disminución de inflamación gástrica (30,43% a dosis de 100 mg/kg) (Gráfica 1, 2, 3 y Figura 1).

Los metabolitos secundarios presentes en las plantas, entre ellos: los terpenos, saponinas, ácidos fenólicos, flavonoides y taninos con los cuales se ha comprobado su efecto, como gastroprotector, antisecretor, antiinflamatorio, inhibidores de la migración de células inflamatorias y actividad contra los radicales libres (Shilpi et al, 2006; Sannomiya et al, 2005), otros estudios sostienen que el consumo de fruta fresca y vegetales (fuentes importantes de flavonoides) tiene un efecto protector contra el cáncer, la enfermedad cardíaca, la enfermedad coronaria y la apoplejía, así como un efecto positivo para la salud en general y un aumento de la resistencia frente a diversas enfermedades crónicas (Fotsis, 1997; Rice, 1998; Steinmetz, 1996). Se ha comprobado que los flavonoides, compuestos que además de estar dotados de una baja toxicidad, son considerados como compuestos antiinflamatorios y cicatrizantes, las cuales inhiben distintas enzimas cuya expresión y/o actividad se encuentran incrementadas en los procesos inflamatorios (Manthey, 2001; Middleton, 2000; Pelzer, 1998), protectoras de la mucosa gástrica (CYTED, 1995; Hiruma-Lima et al, 2006), debido a los flavonoides quercetina y rutina los cuales son considerados protectores celulares contra los rayos ultravioleta, virus, hongos, entre otros (Beil, 1995). A la vez, se conoce su actividad como atrapadores de radicales libres y antioxidante (Asad, 2006). También, se ha demostrado que con el tratamiento de una fracción enriquecida de flavonoides (Tarnawski, 1983) se induce un incremento en la producción de prostaglandinas (Álvarez, 1998) y somastostatina y la reducción de gastrina, que son algunos de los mecanismos de defensa de la mucosa gástrica, en ratas sin sometimiento a lesión (Beil, 1995).

Cabe resaltar que, en los métodos de inducción de úlceras gástricas, se emplea como agentes lesivos el etanol, la indometacina y el estrés, los que contribuirían al daño al incrementar los leucotrienos-C4, favorecer la vasoconstricción de vénulas submucosomales con subsecuente estasis del flujo sanguíneo en la microcirculación mucosal, así como la formación de edema (Santosa, 2008; Dajani, 1995). Por ello, la reducción de las lesiones gástricas podría deberse al incremento en la producción de moco gástrico y/o quizás posible antagonismo de los leucotrienos, los que podrían contribuir al efecto protector gástrico, el cadillo estaría modificando la secreción gástrica, al inhibir selectivamente la bomba de protones de las células parietales a nivel del estómago, reduciendo la secreción del ácido gástrico, por inhibición de la enzima H⁺/K⁺ ATPasa, por lo consiguiente incrementaría el pH gástrico (Santosa, 2008; Araujo, 2002); todo esto se explicaría por la presencia de taninos, compuestos fenólicos, alcaloides, flavonoides y aminoácidos libres que se encuentran en mayor proporción en el extracto de *Cenchrus echinatus* L. (cadillo), como se muestra en la el Cuadro N° 01, donde se evidenció en la reducción significativa de la úlcera local ($p < 0,05$) inducida con indometacina y alcohol. Sin embargo, el cadillo resultó ser más efectivo en la disminución de bandas hemorrágicas inducida por indometacina y alcohol en las ratones.

Es necesario tener en cuenta que estas sustancias no deben ser administradas a dosis elevadas ya que incrementarían de manera inadecuada el pH estomacal, en el cual el HCl forma una barrera importante contra microorganismos patógenos, el cual mantiene el pH gástrico entre 1,5 a 2,5, evitando la colonización de virus y bacterias; otros estudios refieren que un pH elevado podría producir neumonías debido a la sobrecolonización y migración de bacterias gástricas desde el estómago, hasta los pulmones. (Laheij, 2004; Sinclair, 2006).

En este sentido, al haberse demostrado que el extracto de cadillo tiene efecto protector sobre las lesiones gástricas en ratones con inducción de úlceras, bandas hemorrágicas e inflamación gástrica, se recomienda proseguir con investigaciones que además verifiquen su seguridad y eficacia antibacteriana frente a microorganismos gástricos, *in vitro* e *in vivo*.

CONCLUSIONES

Se logró recolectar la planta, obtener el extracto etanólico de *Cenchrus echinatus* (cadillo) y realizar el estudio fitoquímico cualitativo; se demostró el efecto protector del extracto de cadillo sobre las lesiones gástricas inducido en ratones con indometacina y etanol.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ackerman, B. y Smith, S. (1987). *Las Gramíneas de México*. Barcelona, España: Editorial Reverté S. A.
- Álvarez, A., Montero, M., Pomar, F. y Sánchez, E. (1998). Actividad antiulcerosa de un extracto etanólico de *Bidens pilosa* L. var. *radiata* Schult. en ratas. *Rev Cubana Plant med*; 3(3):12-7.
- Araújo, C. (2002). Preliminar da Atividade Antiulcerogenica do Extracto Hidroalcohólico de *Solanum cernuum* Vell. *Acta Bonaerense*; 21(4): 283-286. Buenos Aires, Argentina.

- Arroyo, A. (1998). *Actividad antiulcerosa de Piper angustifolium (matico)*. Tesis de Doctor. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.
- Asad, S., Singh, S., Ahmad, A., Hadi, S. (2006). Flavonoids: antioxidants in diet and potential anticancer agents. *Medical Science*.
- Atal, C., Kapur, B. (1982). Cultivos y utilización de plantas medicinales. *Regional Research Laboratory*. Jammu–Tawi, India; pp. 406.
- Ayala, S., Díaz, D., Palomino, M., Armas, S., Paz, J. (1999). Efecto protector de *Croton palanostigma* y *Aloe vera* frente a la injuria aguda de mucosa gástrica inducida por etanol en ratas. *An Fac med*, 60 (1) : 22-9.
- Beil, W., Irkhoiz C., Sewing, K. (1995). Efectos of flavonoides on parietal cell acid secretion, gastric mucosal prostaglandin production and *Helicobacter pylori* growth. *Arzneimittel forrschung*, (6), 697- 700.
- Cabrera, T., Casas, F., Rojas, C., Viveros, S. (1998). *Alimentos en la naturaleza. Algunas plantas comestibles, silvestres arvenses y ruderales*. México, D.F., México: SEMARNAP.
- Carhuapoma, M., López, S. (2008). *Maíz Morado Purple Corn Moléculas bioactivas antioxidantes y anticancerígenas* (pp. 53-90). Lima, Perú: CONCYTEC.
- Carrizo, E., Palacio, M., Roic, L. (2009). *Plantas de uso medicinal en la flora de los alrededores de la ciudad de Santiago del Estero (Argentina)*. Citado 16 setiembre del 2009, disponible en: <http://www.dominguezia.org.ar/volumen/articulos/18-3.pdf>
- Cronquist, A. (1988). *The evolution and classification of flowering plants*. New York, EE. UU.: The New York Botanical Garden, 555.
- CYTED. (1995). *Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo. Proyecto X-I. Búsqueda de principios bioactivos de plantas de la región*. Manual de técnicas de investigación; 220. Santa Fe de Bogotá.
- Dajani, E., Agrawal, N. (1995). Prevention and treatment of ulcers induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update. *J. Physiol Pharmacol*, 46(1), 3-16. USA.
- Djahanguiri, B. (1969). The production of acute gastric ulceration by indomethacin in the rat. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 4. USA.
- Fotsis, T., Pepper, M., Aktas, E. (1997). Flavonoids, dietary-derived inhibitors of cell proliferation and in vitro angiogenesis. *Cancer Res*, 57. 16-21. USA.
- Ford, A. C., Delaney, B. C., Forman, D., Moayyedi, P. (2008). *Tratamiento de erradicación de la úlcera péptica en pacientes con pruebas positivas para el Helicobacter pylori*. Biblioteca Cochrane Plus. (3). Recuperado el 15 noviembre de 2008, de <http://www.updateoftware.com>.
- García, M. (2000). *Legislación en iberoamericana sobre fitofármacos y productos naturales*. San José, Costa Rica: Universidad de Costa Rica.
- Hiruma-Lima, C., Calvo, T., Rodríguez, C., Pezzuto, F., Vilegas, W., Sousa, A. (2006). Antiulcerogenic activity of *Alchornea castaneafolia*: effects on somatostatin, gastrin and prostaglandin. *J. Ethnopharmacol*, 104, 215-24. USA.

- Kuskoski, M., Asuero, A., García, C., Troncosom, A. (2004). Actividad Antioxidante de pigmentos antociánicos. *En Ciencia y Tecnología Alimentaria*, 24 (4), 691 – 693. México D.F.
- Laheij, R. J., Sturkenboom, M. C., Hassing, R. J., Dieleman, J., Stricker, B. H., Jansen, J., B. (2004). Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA*, 292(16),1955-60. USA.
- Lock de Ugaz, O. (1994). *Investigación Fitoquímica. Métodos de estudios de productos naturales* (2ª Ed.). Lima, Perú: Fondo Editorial PUCP.
- Manthey, J., Grohmann, K., Guthrie, N. (2001). Biological properties of citrus flavonoids pertaining to cancer and inflammation. *Curr Med Chem*, 8, 135-53. USA.
- Middleton, E., Kandaswami, C., Theoharides, T. (2000). The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol Rev.*, 52, 673-751. USA.
- Pelzer, L., Guardia, T., Juarez, A., Guerreiro, E. (1998). *Acute and chronic antiinflammatory effects*.
- Placencia, M. (1997). *Actividad antiulcerosa del extracto de Piper angustifolium en animales de experimentación*. Lima, Perú: CONCYTEC.
- Placencia, M. (2001). *Evaluación Farmacológica de la Buddleia globosa (matico) en el tratamiento de úlcera gástrica inducida en animales de experimentación*. Tesis de Maestría. Facultad de Medicina, Universidad Nacional mayor de San Marcos, Lima, Perú.
- Ramírez, A., Recavarren, S., Leon, R. (2007). Campylobacter pilórico, gastritis crónica, duodenitis crónica, úlcera gástrica y úlcera duodenal. *Arq Gastroenterol* 2, 24(1), 10-15. USA.
- Rice, E., Packer, L. (1998). *Flavonoids in health and disease*. New York, EE. UU.: Marcel Dekker.
- Richard, J., James, M. (2004). Diagnosis and management of peptic ulcer disease. *Clin family practice*, 8, 15-17. USA.
- Sannomiya, M., Fonseca, V., Da Silva, M., Rocha, L., Dos Santos, L., Hiruma-Lima, C. et al. (2005). Flavonoids and antiulcerogenic activity from Birsonia crassa leaves extracts. *J. Ethnopharmacol*, 97, 1-6. USA.
- Santosa, A., Ueda, T., Días, B., Veiga, V., Pintod, A., Nakamura, C. N. (2008). Effect of Brazilian copaiba oils on Leishmania amazonensis. *J. Ethnopharmacol*, 120, 204-8. USA.
- Shilpi, J., Taufiq Ur-Rahman, M., Uddin, S., Alam, M., Sadhu, S., Seidel, V. (2006). Preliminary pharmacological screening of Bixa orellana. *J. Ethnopharmacol*, 108 (2), 264-71. USA.
- Sinclair, P., Barkun, A. (2006). Community-acquired pneumonia and acid-suppressive drugs: Position statement. *Can J. Gastroenterol*, 20 (2), 119-21. USA.
- Steinmetz, K., Potter, J. (1996). Vegetables, fruit, and cancer prevention: a review. *J Am Diet Assoc*, 96, 1027-1039. Chicago.
- Soukup, S. (1970). *Vocabulario de los nombres vulgares de la Flora Peruana*. Lima, 70-72. Colegio Salesiano.

Tarnawski, A., Hollander, D., Stachura, J., Krause, W. (1983). Arachidonic acid protection of gastric mucosa against alcohol injury: sequential analysis of morphologic and functional changes. *J. Lab Clin Med.*, 102 (3), 340-51. USA.

Vázquez, G., Cuevas, G., Cochran, T., Iltis, H., Santana, M., Guzmán, H. (1995). Flora de Manantlán. *UdeG-IMECBIO/University of Wisconsin-Madison*, BRIT. Forth Worth, TX, USA.