

Plantas medicinales de Argentina con actividad gastroprotectora

Medicinal plants from Argentina with gastro protective activity

BUCCIARELLI A Y SKLIAR MI*

Laboratorio de Farmacognosia, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur, San Juan 670, (8000) Bahía Blanca, Argentina.

*Autor de contacto. E-mail: mskliar@uns.edu.ar

RESUMEN

Se evaluó la actividad gastroprotectora de extractos acuosos de 11 plantas que se desarrollan en Argentina: *Aloysia gratissima*, *Artemisia annua*, *Calendula officinalis*, *Gaillardia megapotamica*, *Maytenus ilicifolia*, *Parthenium hysterophorus*, *Portulaca oleracea*, *Rumex obtusifolius*, *Solidago chilensis*, *Solanum eleagnifolium* y *Spartium junceum* frente a un modelo de úlcera gástrica inducida por etanol en ratones. Los resultados se expresaron en términos de Índice de Úlcera (IU), el cual se estableció de acuerdo a la longitud de las lesiones gástricas. Los ensayos farmacológicos demostraron que los extractos acuosos de todas las plantas, administrados oralmente, exhibieron una significativa actividad antiulcerosa ($P < 0,01$). Es sabido que los flavonoides, entre otros compuestos, poseen reconocidas propiedades gastroprotectoras. Debido a que algunos de los extractos contienen dichos componentes, parte de la actividad antiulcerosa podría deberse a su presencia. El mecanismo involucrado en este efecto no está totalmente elucidado. Por lo tanto, en una primera etapa, los extractos deberán ser fraccionados y analizados para determinar su modo de acción y evaluar adecuadamente la actividad gastroprotectora de estas plantas.

PALABRAS CLAVE: Gastroprotección. Plantas medicinales. Úlcera péptica.

ABSTRACT

The gastro protective activity of aqueous extracts from 11 plants native to Argentina was evaluated on ethanol-induced gastric ulcer model in mice: Aloysia gratissima, Artemisia annua, Calendula officinalis, Gaillardia megapotamica, Maytenus ilicifolia, Parthenium hysterophorus, Portulaca oleracea, Rumex obtusifolius, Solanum eleagnifolium, Solidago chilensis and Spartium junceum. The results were expressed in terms of an Ulcer Index (UI), based on the measurement of the length of the gastric lesions produced. Pharmacological assays demonstrated that aqueous extracts from all the plants, administered in oral form, showed significant antiulcerogenic activity ($P < 0.01$). It has already been established that among other compounds, the flavonoids possess, gastro protective properties. As some of the aqueous extracts contain these constituents, the partial antiulcer activity found could be attributed to their presence. The mechanism involved in this effect has not been entirely elucidated and as a first stage in its analysis, extracts should be fractionated in order to better determine the role of each component.

KEY WORDS: Gastro protection. Medicinal plants. Peptic ulcer.

Fecha de recepción: 15-01-2008

Fecha aceptación: 06-03-2008

INTRODUCCIÓN

La úlcera péptica es una de las patologías más importantes del aparato digestivo y constituye un problema médico-social de trascendencia económica a escala mundial debido a su alta incidencia, amplia distribución geográfica, morbilidad y consumo de medicamentos. Se estima que casi el 20% de los individuos pueden sufrir ulceraciones pépticas durante su vida, siendo responsables varios factores tales como el estrés, dieta, tabaco, alcohol y cierto tipo de drogas.

Son numerosas las estrategias farmacológicas y no farmacológicas usadas para abordar el tratamiento y prevención de esta afección, incluyéndose una serie de medicamentos tradicionalmente empleados (inhibidores de la motilidad intestinal, antibacterianos, antiácidos, anticolinérgicos, antagonistas de los receptores H₂ de histamina, inhibidores de la bomba de protones) y, más recientemente, antibióticos de nueva generación¹. Sin embargo, estos agentes aún no han resuelto definitivamente el problema y encarecen los tratamientos en forma significativa.

Además, se estima que cerca del 50% de la población mundial está infectada por *Helicobacter pylori*, microorganismo asociado a enfermedades tales como úlcera péptica, adenocarcinoma y linfoma gástrico. Este hecho ha impulsado el desarrollo de estrategias alternativas de tratamiento a través del análisis de sustancias vegetales con efecto gastroprotector².

La medicina tradicional ha utilizado extractos de plantas desde tiempos remotos para el tratamiento de dolencias estomacales, tales como *Bidens pilosa*, *Centaurea solstitialis*, *Cistus laurifolius* y *Cistus salviifolius*, las que demostraron poseer significativa actividad antiulcerogénica^{3,4}. Además, se han informado otras plantas que poseen compuestos con reconocidas capacidades citoprotectoras debido a la presencia de flavonoides y/o lactonas sesquiterpénicas^{5,6}.

Por otra parte, ciertas prostaglandinas evitan la producción de úlceras provocadas por la acción de algunos agentes injuriantes sin inhibir la secreción gástrica⁷. Algunos flavonoides naturales aumentan el contenido mucoso de prostaglandinas y el moco en la mucosa gástrica, exhibiendo de esta manera propiedades citoprotectoras. Algunos de ellos previenen la formación de lesiones en la mucosa gástrica producidas por varios métodos y la protegen contra diferentes agentes necróticos⁸⁻¹¹.

INTRODUCTION

Peptic ulcer is one of the most common and widespread diseases of the digestive system and represents a medical-social problem of global economic importance, due to its high incidence, broad geographical distribution, morbidity and its association with drug consumption. It is estimated that nearly 20% of the population may suffer from peptic ulcer throughout their life, with its causes being attributed to factors such as stress, diet, smoking, alcohol and the intake of certain types of drugs.

Numerous pharmacological and non-pharmacological strategies have been used in the treatment and prevention of the disease, including a series of traditionally used drugs (inhibitors of intestinal motility, antibacterials, antacids, anticholinergics, histamine H₂-receptor antagonists, proton pump inhibitors) and more recently, new generation antibiotics¹. However, these agents have yet to definitively resolve the problem, while at the same time, the cost of treatments has increased significantly.

In addition, it is estimated that about 50% of the population is infected with *Helicobacter pylori*, a microorganism associated with diseases such as peptic ulcer, adenocarcinoma and gastric lymphoma. This has prompted the development of alternative treatment strategies through the analysis of herbal substances with gastro protective effect².

Folk medicine has used plant extracts since ancient times to treat stomach diseases, such as *Bidens pilosa*, *Centaurea solstitialis*, *Cistus laurifolius* and *Cistus salviifolius*, which have showed significant antiulcerogenic activity^{3,4}. In addition, other plants have been reported to possess compounds with verified cytoprotective properties attributed to the presence of flavonoids and/or sesquiterpene lactones^{5,6}.

On the other hand, certain prostaglandins have been shown to be capable of preventing ulcer formations caused by the action of lesion agents without inhibiting gastric secretion⁷. Some natural flavonoids have been shown to increase the mucosal content of prostaglandins and mucus in gastric mucosa, thus exhibiting cytoprotective effects. Some of them prevent gastric mucosal lesions produced by several methods, and protect it against different necrotic agents⁸⁻¹¹.

Los tratamientos actuales para combatir las úlceras producen efectos secundarios y provocan acciones contrarias a las deseadas. Debido a esto, se ha incrementado la búsqueda y evaluación de nuevos agentes, fundamentalmente provenientes de plantas, en el tratamiento de patologías gastrointestinales.

El presente trabajo aborda el estudio de 11 plantas que crecen en Argentina, y han sido citadas para el tratamiento de desórdenes digestivos, con el objeto de evaluar su efecto gastroprotector en ratones frente a un modelo experimental de lesiones gástricas inducidas por etanol.

MATERIAL Y MÉTODOS

Material vegetal

Las plantas se recolectaron en la ciudad de Bahía Blanca, provincia de Buenos Aires, Argentina y un ejemplar de cada una fue depositado en el Herbario del Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur (BBB), previamente autenticado por el Dr. C. B. Villamil. Se utilizaron las siguientes especies y órganos vegetales: *Aloysia gratissima*, hojas; *Artemisia annua*, partes aéreas; *Calendula officinalis*, capítulos; *Gaillardia megapotamica*, capítulos; *Maytenus ilicifolia*, hojas; *Parthenium hysterophorus*, capítulos; *Portulaca oleracea*, hojas; *Solidago chilensis*, capítulos; *Rumex obtusifolius*, hojas; *Solanum eleagnifolium*, partes aéreas; *Spartium junceum*, flores.

Preparación de extractos

El material vegetal (2g), desecado en estufa a 40 °C, se extrajo con agua mantenida en ebullición durante 20 min (40 ml X 2). Los extractos se reunieron, filtraron y concentraron a presión reducida hasta sequedad. Los porcentajes de rendimiento fueron los siguientes: *A. gratissima*: 20%, *A. annua*: 24%, *C. officinalis*: 22%, *S. junceum*: 28%, *G. megapotamica*: 25%, *M. ilicifolia*: 18%, *P. hysterophorus*: 30%, *P. oleracea*: 31%, *R. obtusifolius*: 20%, *S. eleagnifolium*: 20% y *S. chilensis*: 25%. En todos los casos se realizaron reacciones de caracterización para flavonoides^{12,13} teniendo en cuenta que estos compuestos, solubles en medio acuoso, han demostrado poseer actividad gastroprotectora.

The undesirable side effects attributed to current treatments has prompted an increase in research into new agents to combat gastrointestinal disorders; these mainly being medicinal plants.

The aim of this present study was to assess the gastro protective properties of 11 plants, native to Argentina, in mice subjected to an experimental model of ethanol-induced gastric lesions.

MATERIAL AND METHODS

Plant material

Plants were collected in Bahía Blanca, province of Buenos Aires, Argentina, and voucher specimens were deposited at the Herbarium of Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur (BBB), previously authenticated by Dr. C. B. Villamil. The following species and organs were used: *Aloysia gratissima*, leaves; *Artemisia annua*, aerial parts; *Calendula officinalis*, capitula; *Gaillardia megapotamica*, capitula; *Maytenus ilicifolia*, leaves; *Parthenium hysterophorus*, capitula; *Portulaca oleracea*, leaves; *Solidago chilensis*, capitula; *Rumex obtusifolius*, leaves; *Solanum eleagnifolium*, aerial parts; *Spartium junceum*, flowers.

Preparation of extracts

The plant material (2 g), oven dried at 40 °C, was extracted with boiling water for 20 min (40 ml X 2). Extracts were collected, filtrated and concentrated to dryness under reduced pressure. The yields of each species were: *A. gratissima*: 20%, *A. annua*: 24%, *C. officinalis*: 22%, *S. junceum*: 28%, *G. megapotamica*: 25%, *M. ilicifolia*: 18%, *P. hysterophorus*: 30%, *P. oleracea*: 31%, *R. obtusifolius*: 20%, *S. eleagnifolium*: 20% and *S. chilensis*: 25%. In all cases reactions were performed to characterize flavonoids^{12,13} since it is these compounds, soluble in aqueous medium, that have been shown to possess gastro protective activity.

The dried extracts were suspended in 2 ml of vehicle (0.05% Tween 80 and 0.05% Carboxymethylcellulose in water, 1:1). The antiulcer reference drug (omeprazole) was resuspended in vehicle.

Cada extracto seco se resuspendió en 2 ml de vehículo (Tween 80 0,05% y Carboximetilcelulosa 0,05% en agua, 1:1). El fármaco antiulceroso de referencia (omeprazol) se resuspendió en el vehículo.

Animales

Se utilizaron ratones CF1 machos con un peso entre 30-35 g, provistos por el Bioterio del Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia de la Universidad Nacional del Sur. Los animales se mantuvieron bajo condiciones ambientales estándar (22 ± 2 °C, ciclos de 12 h luz/oscuridad). Los animales fueron privados de alimento 24 horas previas al ensayo con libre acceso a agua.

Determinación de la actividad antiulcerosa

Los ratones se distribuyeron en grupos de 5 animales cada uno. El grupo control recibió el vehículo (5 ml/kg de peso corporal) por intubación gástrica¹⁴. El grupo control de referencia fue tratado con omeprazol (10 mg/kg) por vía oral¹⁵, debido a que esta dosis produce significativa actividad antiulcerosa. Los grupos restantes recibieron por la misma vía el correspondiente extracto (5 ml/kg).

Después de 45 min, todos los animales recibieron 7,5 ml/kg de etanol absoluto, dosis que, en nuestro laboratorio, demostró ser la adecuada para inducir la formación de lesiones gástricas. Los animales se sacrificaron 45 min después de la administración del agente injuriante. Los estómagos se extirparon, se llenaron con 2 ml de solución salina y se fijaron en formol al 10% durante 2 h. Cada estómago se abrió por la curvatura mayor, se enjuagó con agua y se examinó bajo microscopio estereoscópico para inspeccionar las lesiones gástricas³.

Se midió la longitud de cada lesión (mm), y el índice de úlcera (IU) de cada animal se expresó como la sumatoria de la longitud de todas las lesiones. Se calculó el IU promedio de cada grupo. El porcentaje de inhibición de úlcera se determinó mediante la siguiente fórmula: $[(IU_{\text{promedio del grupo control}} - IU_{\text{promedio del grupo tratado}}) / IU_{\text{promedio del grupo control}}] \times 100$.

Animals

Male CF1 mice, weighing 30-35 g, were provided by the Animal Care House of Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia of Universidad Nacional del Sur. The animals were maintained under standard environmental conditions (22 ± 2 °C, 12 h light/dark cycles) and fasted for 24 hours with free access to water.

Determination of antiulcer activity

The mice were distributed into groups of five, with the control group receiving vehicle (5 ml/kg body weight) through gastric intubation¹⁴. The reference control group was treated with omeprazole (10 mg/kg) orally¹⁵, since such a dosage is known to produce significant antiulcer activity. The remaining groups were given 5 ml/kg of the corresponding extract in the same way.

After 45 minutes, all the animals had received 7.5 ml/kg of absolute ethanol, which we found to be a sufficiently high to induce the formation of gastric lesions. The animals were sacrificed 45 min after administration of the necrotizing agent. After dissection, the stomachs were inflated with 2 ml of saline solution and fixed in 10% of formaldehyde solution for 2 hrs. Once opened along the greater curvature, these were rinsed with water and examined with a stereoscopic microscope for the inspection of lesions³.

The length of each lesion (mm) was measured and the ulcer index (UI) of each animal was expressed as the sum of the length of all lesions. Mean UI for each group was calculated. The percentage of ulcer inhibition was determined by the following formula: $[(\text{mean UI}_{\text{of control group}} - \text{mean UI}_{\text{of treated group}}) / \text{mean UI}_{\text{of control group}}] \times 100$.

Statistical analysis of data

The results were expressed as mean \pm standard error of the mean (SEM), with statistical differences between the UI of the treated groups and that of the control group being determined by the non-parametric Mann-Whitney test. The level of statistical significance was set at a value of $P < 0.05$.

Análisis estadístico de los datos

Los resultados se expresaron como la media \pm error estándar de la media (EEM). Las diferencias estadísticas entre los IU de los grupos tratados y control se determinaron mediante el test no paramétrico de Mann-Whitney. El nivel de significancia estadística se fijó en un valor de $P < 0,05$.

RESULTADOS

En la Tabla I se observan los resultados del estudio de las 11 especies ensayadas. Los ratones que sólo recibieron etanol absoluto mostraron un marcado daño, incluyendo hiperemia, edema submucoso y severa congestión de los vasos sanguíneos. Hubo una incidencia completa en la formación de lesiones en este grupo. El pretratamiento con extractos acuosos u omeprazol inhibió la formación de lesiones gástricas inducidas por etanol en grado variable. La gravedad de las mismas se refleja en el índice de úlcera, que fue significativamente menor en los grupos tratados en comparación con el control (Fig. I).

RESULTS

The results of the study of the 11 species tested are shown in Table I. Mice administered with absolute ethanol only, showed marked mucosal damage, including hyperaemia, submucosal oedema and severe congestion of vessels. The formation of lesions affected all subjects within this group. However, gastric lesions in groups receiving pre-treatment with omeprazole or aqueous extracts were found to have been inhibited to varying degrees, with severity, expressed in terms of the ulcer index, being significantly lower in the treated groups as compared with control (Fig. I).

TABLA 1. Efecto antiulceroso de extractos acuosos sobre úlceras inducidas por etanol en ratones.
TABLE 1. Antiulcer effect of aqueous extracts on ethanol-induced ulcers in mice.

Grupo Group	I.U. ^a U.I. ^a	T.P.U. ^b U.P.R. ^b	Inhibición(%) Inhibition(%)	Flavonoides Flavonoids
Control	37,2 \pm 1,8	---	---	---
<i>A. gratissima</i>	10,6 \pm 2,7	1/5	71,5	-
<i>A. annua</i>	4,6 \pm 1,3	1/5	87,6	+
<i>C. officinalis</i>	5,8 \pm 2,4	2/5	84,4	+++
<i>G. megapotamica</i>	11,0 \pm 2,8	1/5	70,4	-
<i>M. ilicifolia</i>	11,8 \pm 2,9	1/5	68,3	+
<i>P. hysterophorus</i>	3,2 \pm 0,4	0/5	91,4	+
<i>P. oleracea</i>	16,8 \pm 0,9	0/5	54,8	-
<i>R. obtusifolius</i>	14,6 \pm 0,9	0/5	60,8	+
<i>S. eleagnifolium</i>	17,4 \pm 0,8	0/5	53,2	+
<i>S. chilensis</i>	3,6 \pm 1,5	2/5	90,3	+++
<i>S. junceum</i>	0,8 \pm 0,8	4/5	97,8	+
Omeprazol Omeprazole	10,2 \pm 1,2	0/5	72,6	---

^a Los valores están expresados como media \pm EEM (n=5).

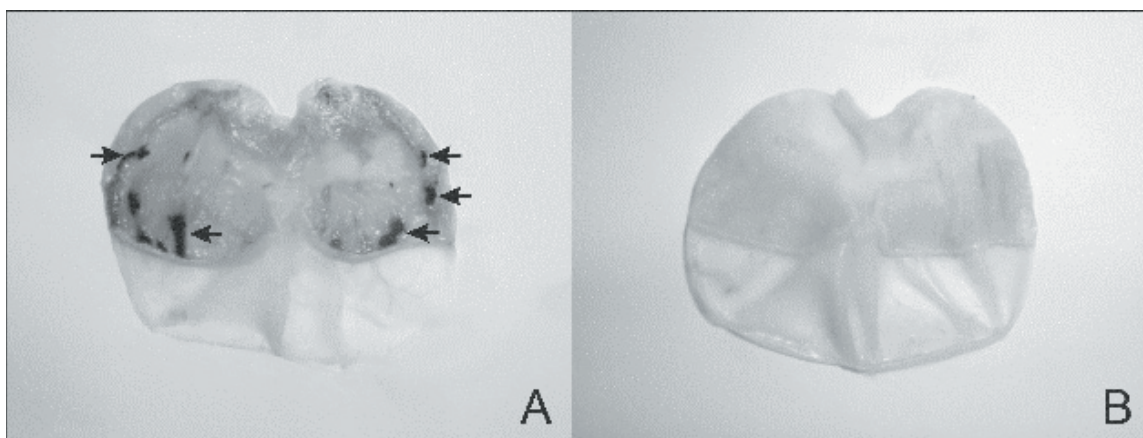
^b Tasa de prevención de úlcera: número de animales en los cuales el extracto inhibió completamente la formación de úlceras con respecto al total.

Los IU de todos los grupos tratados difieren significativamente con respecto al control ($P < 0,01$).

^a Values are expressed as mean \pm SEM (n=5).

^b Ulcer prevention rate: number of animals in which extract completely inhibited the formation of ulcers with respect to the total. The UI of all treated groups differ significantly with respect to control ($P < 0.01$).

FIGURA I. A) Estómago de ratón control. B) Estómago de ratón tratado con extracto de *Solidago chilensis*. Las flechas señalan las úlceras producidas por etanol.
FIGURE I. A) Stomach of control mouse. B) Stomach of mouse treated with *Solidago chilensis* extract. Arrows indicate the ulcers produced by ethanol.



No se observaron lesiones ulcerosas en cuatro de los cinco animales tratados con *S. junceum* (TPU: 4/5), especie que presentó un porcentaje de inhibición de 97,8. La prevención total de ulceración (TPU) alcanzada con *S. chilensis* y *C. officinalis* se observó en dos de los cinco estómagos examinados (TPU: 2/5), siendo los porcentajes de inhibición 90,3 y 84,4. *A. annua*, *A. gratissima*, *G. megapotamica* y *M. ilicifolia* mostraron una tasa de prevención de úlcera de 1/5 y una inhibición de 87,6%, 71,5%, 70,4% y 68,3% respectivamente. No se obtuvo una protección total al administrar extractos procedentes de *P. hysterophorus*, *R. obtusifolius*, *P. oleracea* y *S. eleagnifolium* (TPU: 0/5), observándose una inhibición de 91,4%, 60,8%, 54,8% y 53,2% respectivamente. El fármaco antiulceroso de referencia (omeprazol), a pesar de presentar una tasa de prevención de úlcera (TPU) de 0/5, logró una inhibición de 72,6%. En todos los casos la reducción del daño gástrico de los ratones tratados fue estadísticamente significativa con respecto a sus controles ($P < 0,01$).

Las reacciones de caracterización de flavonoides resultaron positivas en *A. annua*, *C. officinalis*, *M. ilicifolia*, *P. hysterophorus*, *R. obtusifolius*, *S. eleagnifolium*, *S. chilensis* y *S. junceum*.

Ulcerative lesions were not observed in four of the five animals treated with *S. junceum* extract (UPR: 4/5), which showed an inhibition percentage of 97.8. The total prevention of ulceration (UPR) achieved with *S. chilensis* and *C. officinalis* was observed in two of the five stomachs examined (UPR: 2/5), with inhibition percentages of 90.3 and 84.4. *A. annua*, *A. gratissima*, *G. megapotamica* and *M. ilicifolia* showed an ulcer prevention rate of 1/5 and inhibition percentages of 87.6, 71.5, 70.4 and 68.3 respectively. There was no complete protection when animals received extracts from *P. hysterophorus*, *R. obtusifolius*, *P. oleracea* and *S. eleagnifolium* (UPR: 0/5), showing an inhibition of 91.4%, 60.8%, 54.8% and 53.2% respectively. Although the reference antiulcer drug yielded an ulcer prevention rate (UPR) of 0/5, it achieved an inhibition of 72.6%. In all cases the reduction of gastric damage in treated groups was statistically significant with respect to the control group ($P < 0.01$).

Reactions to flavonoids were positive in *A. annua*, *C. officinalis*, *M. ilicifolia*, *P. hysterophorus*, *R. obtusifolius*, *S. eleagnifolium*, *S. chilensis* and *S. junceum*.

DISCUSSION

There are several factors that may induce ulcers in human beings, such as stress, chronic use of anti-inflammatory drugs and continuous alcohol ingestion, among others. Although in

DISCUSIÓN

Existen diversos factores que pueden inducir úlceras en los seres humanos, tales como el estrés, el uso crónico de antiinflamatorios y la continua ingesta de alcohol, entre otros. Aunque en la mayoría de los casos la etiología de la úlcera es desconocida, generalmente se acepta que es consecuencia de un desequilibrio entre factores agresivos y el mantenimiento de la integridad de la mucosa a través de un mecanismo de defensa endógeno. El candidato para una droga eficaz contra la úlcera péptica debería actuar, ya sea mediante la reducción de los factores agresivos sobre la mucosa gástrica o bien por un aumento de la resistencia de la mucosa frente a éstos.

La inducción de úlceras gástricas con etanol ha sido ampliamente utilizada para la evaluación experimental de actividad antiulcerosa. Se citan como efectos patogénicos del etanol a los disturbios en la secreción gástrica, daños en la mucosa gástrica, alteraciones en la permeabilidad, depleción del mucus gástrico y la producción de radicales libres. Diversos estudios experimentales han demostrado que los radicales libres generadores de oxígeno reactivo y la peroxidación lipídica juegan un importante papel en la patogénesis de las lesiones gástricas agudas inducidas por etanol¹⁶.

Las especies analizadas mostraron ser efectivas en disminuir las lesiones gástricas en ratones provocadas por un factor agresivo como el etanol. Los efectos que se presentaron en el modelo de inducción de úlceras, avalan un posible mecanismo de citoprotección mediado por prostaglandinas^{7,17}. Las reacciones de caracterización realizadas sobre los extractos obtenidos sugieren la presencia de flavonoides en algunas de las plantas estudiadas. Estos compuestos poseen amplios efectos biológicos, entre los cuales se incluye la actividad antiulcerogénica. Estos datos sugieren que algunos compuestos antioxidantes presentes en los extractos, tales como flavonoides, podrían ser principios activos responsables del efecto antiulceroso en este modelo experimental.

Varios mecanismos han sido propuestos para explicar el efecto gastroprotector de los flavonoides, tales como un aumento del contenido mucosal de prostaglandinas, disminución de la secreción de histamina, eliminación de radicales libres, incremento de la perfusión vascular y reducción de la adherencia leucocitaria¹⁸. Algunos de ellos

most cases the etiology of ulcer is unknown, it is generally accepted that it is the result of an imbalance between aggressive factors and maintenance of the mucosal integrity, through an endogenous defence mechanism. The candidate for an effective drug against peptic ulcer should basically act, either by reducing the aggressive factors on gastric mucosa, or by increasing mucosal resistance to them.

Ethanol-induced gastric ulcer method has been widely used for the experimental evaluation of antiulcer activity. Disturbances in gastric secretion, damage to gastric mucosa, alterations in permeability, gastric mucus depletion and free radical production are reported as the pathogenic effects of ethanol. Several experimental studies have demonstrated that oxygen-generated free radicals and lipid peroxidation play an important role in the pathogenesis of acute gastric lesions induced by ethanol¹⁶.

The tested plant species have been shown to be effective in reducing gastric lesions in mice caused by an aggressive factor such as ethanol. The effects observed in this model of ulcer induction, support a possible mechanism of cytoprotection mediated by prostaglandins^{7,17}. Reactions performed on the extracts suggest the presence of flavonoids in some of the plants studied. These compounds possess broad biological effects, which include antiulcerogenic activity. These data suggest that some antioxidant compounds present in the extracts, such as flavonoids, could be the active principles responsible for the antiulcerogenic effects in this experimental model.

Several mechanisms have been proposed to explain the gastroprotective effect of flavonoids, such as an increase in prostaglandin mucosal content, a decrease in histamine secretion, the elimination of free radicals, an increase in vascular perfusion and a reduction of leukocyte adhesion¹⁸. Some of these act as inhibitors of gastrointestinal motility, which is closely related to the ability of the extracts to remain in contact with the stomach wall for a greater length of time, thus prolonging their cytoprotective effect. In this way, gastric mucosal lesions produced by different means are prevented, while mucosa is protected against various necrotic agents. These data suggest that it is the flavonoids present in some of the extracts tested that could, at least in part, be responsible for the antiulcerogenic activity exhibited by the studied plants. However,

actúan como inhibidores de la motilidad gastrointestinal, la cual está íntimamente relacionada con la capacidad de que los extractos permanezcan mayor o menor tiempo en contacto con las paredes del estómago, prolongando el efecto citoprotector. De esta manera previenen lesiones en la mucosa gástrica producidas por diferentes métodos y la protegen contra distintos agentes necróticos. Esto sugiere que los flavonoides, presentes en algunos de los extractos ensayados, podrían ser principios activos responsables, al menos en parte, de la actividad antiulcerosa exhibida por las plantas estudiadas, aunque no puede descartarse la acción de otros compuestos presentes en estas plantas.

CONCLUSIÓN

Este estudio demuestra que todas las especies estudiadas poseen actividad gastroprotectora contra el daño gástrico inducido por etanol en ratones, el cual es un modelo representativo de la enfermedad ulcerosa gástrica en el humano¹⁹. Si bien algunas plantas alcanzaron una inhibición cercana al 100%, también resultan de interés aquellas que presentaron porcentajes menores, dado que en todos los casos la reducción de las lesiones ulcerosas resultó estadísticamente significativa. Debido a la escasa información que se posee en cuanto a los componentes de la mayoría de las plantas, son necesarios estudios adicionales que permitan identificar los principios activos responsables de la actividad gastroprotectora. El mecanismo involucrado en este efecto no está totalmente elucidado, por lo que en una primera etapa los extractos deberán ser fraccionados y analizados para determinar su modo de acción y evaluar adecuadamente la actividad de estas plantas.

the action of other compounds present in the plants cannot be discarded.

CONCLUSION

This study shows that all of the species tested possess gastroprotective activity against ethanol-induced gastric damage in mice, a representative model of gastric ulcer disease in humans¹⁹. Some plants reached inhibitions values close to 100%. However, those registering lower percentages should also be considered important, given that the reduction of ulcerative lesions proved to be statistically significant in all cases. However, information on the components of most of these plants is limited and further studies are needed, in order to be able to identify the active principles responsible for their gastro protective activity. The mechanism involved in such activity is still not entirely clear and the first step in its analysis should be to fractionate extracts in order to properly evaluate the role of each component.

BIBLIOGRAFÍA/BIBLIOGRAPHY

1. Sáinz R, Borda F, Domínguez E, Gisbert JP. *Helicobacter pylori* infection. Rev Esp Enfer Dig 1999; 91: 777-784.
2. Ohsugi M, Basnet P, Kadota S, et al. Traditional Medicines 1997; 14: 186-191.
3. Yesilada E, Sezik E, Fujita T, Tanaka S, Tabata M. Screening of some Turkish medicinal plants for their antiulcerogenic activities. Phytother Res 1993; 7: 263-265.
4. Toso RE, Skliar MI. Efecto citoprotector de extractos de *Centaurea solstitialis* sobre lesiones gástricas inducidas por estrés en ratas. Ciencia Veterinaria 1999; 1: 9-14.
5. Alvarez A, Pomar F, Sevilla MA, Montero MJ. Gastric antisecretory and antiulcer activities of an ethanolic extract of *Bidens pilosa* L. var. *radiata* Schult. Bip. J Ethnopharmacol 1999; 67: 333-340.
6. Giordano OS, Guerreiro E, Pestchanker MJ. The gastric cytoprotective effect of several sesquiterpene lactones. J Nat Prod 1990; 53: 803-809.

7. Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, Hanchar AJ. Cytoprotection by prostaglandins in rats: prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl and thermal injury. *Gastroenterology* 1979; 77: 433-443.
8. Alarcón de la Lastra C, Martín MJ, Motilva V. Antiulcer and gastroprotective effect of quercetin. A gross and histologic study. *Pharmacology* 1994; 48: 56-63.
9. Izzo AA, Di Carlo G, Mascolo N, Capasso F, Autore G. Antiulcer effect of flavonoids. Role of endogenous PAF. *Phytother Res* 1994; 8: 179-181.
10. Martín MJ, Marhuenda E, Pérez-Guerrero C, Franco JM. Antiulcer effect of naringin on gastric lesions induced by ethanol in rats. *Pharmacology* 1994; 49: 144-150.
11. Motilva V, Alarcón de la Lastra C, Martín MJ. Ulcer-protecting effects of naringenin on gastric lesions induced by ethanol in rats: role of endogenous prostaglandins. *J Pharm Pharmacol* 1994; 46: 91-94.
12. Geissman TA. The chemistry of flavonoids compounds. Editorial Pergamon Press, Oxford, Gran Bretaña; 1962: pp. 72-76.
13. Shinoda J. Color reactions of flavone and flavonol derivatives and the like. *J Pharm Soc Jpn* 1928; 48: 214-220.
14. Bucciarelli A, Mancini MM, Skliar MI. Gastroprotective activity of *Solidago chilensis*. *Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromaticas* 2007; 6: 332-333.
15. Dharmani P, Mishra PK, Maurya R, Chauhan VS, Palit G. *Allophylus serratus*: A plant with potential anti-ulcerogenic activity. *J Ethnopharmacol* 2005; 99: 361-366.
16. Salim AS. Removing oxygen-derived free radicals stimulates healing of ethanol-induced erosive gastritis in the rat. *Digestion* 1990; 47: 24-28.
17. Robert A, Nezamis AE, Lancaster C, Hanchar AJ. Cytoprotection by prostaglandins. *Gastroenterology* 1979; 77: 761-767.
18. Borrelli F, Izzo AA. The plant kingdom as a source of antiulcer remedies. *Phytother Res* 2000; 14: 581-591.
19. Silen W. Experimental models of gastric ulceration and injury. *Am J Physiol* 1988; 255: G395-G402.