

**Efecto antisecretor gástrico del extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill.
“hierba mora” administrado a ratas con ligazón de píloro.**

**Gastric antisecretory effect of aqueous extract of *Solanum americanum* Mill.
“hierba mora” administered to rats with pylorus ligation.**

Rocío Varas Ponce¹, Jorge Arroyo Acevedo², Braulio Cisneros Hilario³,
Bertha Fernández Araujo³, César Villena Nakamura⁴, Edwin Espinoza Gutiérrez⁵

Resumen

La presente investigación tuvo como objetivo determinar el efecto antisecretor gástrico del extracto acuoso del fruto de *Solanum americanum* Mill. “hierba mora” administrado a ratas con ligazón de píloro y compararlo con omeprazol. La experimentación se realizó en el bioterio de la Facultad de Medicina, UNMSM, Lima, Perú; se utilizó extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill. y ratas albinas Sprague-Dawley machos adultas. Para la evaluación del efecto antisecretor gástrico se utilizaron 24 ratas, a las cuales se les ligó el píloro, y fueron distribuidas aleatoriamente en 4 grupos de 6 ratas cada uno, donde: el grupo 1° recibió solución salina fisiológica 4 mL/Kg; los grupos 2° y 3° recibieron extracto a dosis de 200 y 400 mg/kg respectivamente y el 4° grupo recibió omeprazol a dosis de 10 mg/kg, pasada las 4 horas se liga el cardias y se retiran los estómagos para obtener el contenido gástrico y medir el volumen, pH y los miliequivalentes de iones de hidrógeno del contenido gástrico. Se encontró que el extracto a dosis de 400mg/kg, evidencia una disminución del volumen (66%) y de los miliequivalentes de hidrogeniones (8.5%), a la vez que aumentó el pH (163%) de la secreción gástrica; comparado con el omeprazol que disminuyó la secreción gástrica (83.6%) y de los miliequivalentes de hidrogeniones en (56,5%), además del aumento del pH (201.5%). Concluyéndose que en condiciones experimentales, el extracto acuoso de *S. americanum* Mill., demostró tener efecto antisecretor gástrico en ratas con ligazón de píloro.

Palabras clave: Hierba mora; *Solanum americanum* Mill.; ligazón de píloro, secreción gástrica.

Abstract

The present study aimed to determine the gastric antisecretory effect of aqueous extract of the fruit of *Solanum americanum* Mill (nightshade) administered to rats with pylorus ligation and compared with omeprazole. Experiments were carried out in the animal facility of the Faculty of Medicine, San Marcos University, Lima, Peru, was used aqueous extract of *Solanum americanum* Mill and albino Sprague-Dawley adult male. For evaluation of the gastric antisecretory effect 24 rats were used, to which the pylorus was ligated, and were randomized into 4 groups of 6 rats each, where: 1° group received physiological saline 4 ml / kg, the groups 2 and 3rd received extract at doses of 200 and 400 mg / kg respectively and the 4th group received omeprazole at doses 10 mg / kg, 4 hours past the cardias ligated and removed stomachs for gastric contents and measuring the volume, pH and the milliequivalents of hydrogen ions of gastric contents. It was found that a dose of 400mg/kg extract, shows a decrease of volume (66%) and of the milliequivalents of hydrogen ions (8.5%), while the pH increased (163%) of gastric secretion, compared with the omeprazole gastric secretion decreased (83.6%) and of the milliequivalents of hydrogen ions in (56.5%), besides the increased pH (201.5%). Concluding that under experimental conditions, the aqueous extract of *S. americanum* Mill, demonstrated gastric antisecretory effect in rats with pylorus ligation.

Keywords: Nightshade, *Solanum americanum* Mill; pylorus ligation, gastric secretion

1. Instituto Nacional Materno Perinatal, Perú, chiovar@yahoo.es
2. Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Perú.
3. Universidad San Pedro, Perú.
4. Instituto Quimioterápico (IQFARMA), Perú.
5. Posgrado Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Perú.

Recibido, 12 de octubre de 2012
Aceptado, 18 de diciembre de 2012

Introducción

La úlcera gástrica es una de las enfermedades gastrointestinales más comunes, y aunque según su etiología es importante porque el 70% de ellas se debe a *H. pylori*, se sabe perfectamente que es una enfermedad multifactorial y poligenética, y se considera que la hipersecreción ácida es un factor clave en su patogenia (Valdés, 2003).

La úlcera péptica es una enfermedad crónica recurrente, en la cual por acción del ácido y la pepsina, además de factores predisponentes, se produce lesión ulcerosa de la mucosa digestiva, es decir una solución de continuidad que atraviesa la capa muscular de la mucosa en cualquiera de los segmentos superiores del tubo digestivo (Hoogerwerf, 2001).

La fisiopatología se refiere a un desequilibrio entre los factores agresivos como son el ácido gástrico, pepsina, *Helicobacter pylori*, sales biliares y los defensivos como son mucus, ión bicarbonato, barrera epitelial y prostaglandina E de la mucosa gastroduodenal (Hoogerwerf, 2001; Cotran, 2002).

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son: epigastralgia (dolor tipo ardor quemante en epigastrio); en úlcera gástrica, el dolor aumenta con la comida, se acompaña de náusea y se proyecta hacia el dorso; en contraste a la úlcera duodenal que suele ser nocturno, se alivia con la comida y antiácidos, el dolor es intermitente y su presencia y severidad no guarda relación con la actividad de la úlcera, ya que hay muchos casos asintomáticos (Hoogerwerf, 2001).

Los fármacos utilizados en el tratamiento de la úlcera gástrica se clasifican de acuerdo a su mecanismo de acción: Inhibidores de la secreción ácida, dentro de ellos se encuentran, antihistamínicos H_2 , inhibidores de la bomba H^+/K^+ -ATPasa, anticolinérgicos y antagonistas de la gastrina. Otros tratamientos, son los antiácidos; protectores de la mucosa como son el bismuto coloidal, sucralfato y análogos de la prostaglandinas y finalmente los erradicadores de *H. pylori* (Wolfe, 2000; Martelli, 1998; Esplugues, 1990; Brunton, 2006).

Los inhibidores de la ATPasa- H^+/K^+ actúan selectivamente sobre el eslabón final del proceso de secreción ácida gástrica, la H^+/K^+ -ATPasa o bomba de protones. Esta enzima representa un paso obligatorio en el proceso de secreción de H^+ , y en contraste con los antagonistas H_2 , la capacidad inhibitoria de estos fármacos es independiente del estímulo desencadenante de la producción ácida. Todos ellos tienen propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas muy similares, siendo el omeprazol el compuesto principal de esta familia (Esplugues, 1990). El omeprazol forma parte del grupo de los inhibidores de la bomba de protones, inhibe la secreción ácida por interactuar en forma irreversible con la bomba de H^+/K^+ -ATPasa de la célula parietal (Sachs, 1995; Fellenius, 1981).

Solanum americanum Mill., llamado también, hierba mora (Fuentes, 1996), tomatillo del diablo, tomatillo, tabaco del diablo, tabaco cimarrón (*Solanum nigrum*) es una planta herbácea de la familia de las solanáceas, de origen sudamericano, y emparentada con la berenjena (*Solanum melongena*) y el tomate (*Solanum lycopersicum*), crece silvestre en casi todo el mundo (Frohne, 1984). En medicina popular, las hojas o la infusión en frío de las mismas se emplean como sedante, antiinflamatorio, antipirético y purgante; la sobredosis, sin embargo, puede ser fatal (Frohne, 1984; Soukup, 1970).

El presente estudio tiene como objetivo evaluar el efecto antisecretor de la hierba mora administrado a ratas con ligazón pilórica. Al presente no se han encontrado

investigaciones en nuestro medio referente a la hierba mora, y podría ser considerada como una alternativa en el tratamiento de la úlcera gástrica.

Material y métodos

Las muestra vegetales fueron recolectadas en el caserío de San José, distrito de Santiago de Cao, Provincia de Ascope, Departamento de la Libertad. La identificación taxonómica fue realizada en el Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Siendo estudiada y clasificada según el sistema de clasificación de Cronquist (1988).

Los frutos maduros de *S. americanum* Mill., (hierba mora) fueron seleccionados y lavados para preparar el extracto que consistió en un decocto de 100g de fruto en un litro de agua, durante 20 minutos, luego se dejó enfriar, se filtró y se sometió a un proceso de secado en una estufa con aire circulante a 40° hasta peso constante; el extracto seco obtenido se conservó en un envase de color ámbar y en refrigeración a 5°C, hasta su posterior reconstitución con agua destilada (CYTED, 1995).

El estudio fitoquímico del extracto se realizó en el laboratorio de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de san Marcos, al cual se le practicó, las reacciones de Gelatina, cloruro férrico, Dragendorff, Mayer, Liebermann, Molisch y Shinoda, Para determinar la presencia y cantidad de metabolitos secundarios (Lock de Ugaz, 1994).

Para la evaluación experimental del extracto acuoso de hierba mora con propiedades antisecretor, se utilizó el método de ligadura de píloro, según Shay et al., (Ibrahim, 2007; Shay, 1945), para lo cual se adquirieron 36 ratas machos, cepa Sprague Dawley, del Instituto Nacional de Salud Lima-Chorrillos, con un peso promedio de 225 ± 25 g. Los animales fueron mantenidos aun proceso de aclimatación durante siete días en el bioterio de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, en jaulas individuales, con alimento balanceado en pellets (ratonina) y agua *ad libitum*, la temperatura promedio fue de 22°C y un ciclo de luz/oscuridad 12/12 horas, 24 horas antes de iniciada la experimentación las ratas fueron sometidas a un proceso de ayunas sólo con agua de grifo a libertad, posteriormente las ratas fueron pesadas, marcadas y distribuidas de manera aleatoria en 4 grupos de 6 ratas cada uno, posterior a ello los animales fueron anestesiados con pentobarbital sódico (Abbott) 30 mg/kg via intraperitoneal para aperturarles el abdomen y ligarles el píloro e inmediatamente administrarles tratamientos por vía intraduodenal e histamina 50 µg/Kg por vía intraperitoneal, se sutura el abdomen y se deja reposar a las ratas para su recuperación. Los tratamientos administrados a cada grupo fueron los siguientes: el primero recibió Solución salina 4 mL/kg; el segundo y tercero recibieron extracto de hierba mora en dosis de 200 y 400 mg/kg respectivamente y el cuarto recibió omeprazol (corporación Infarmasa S.A) a dosis de 10 mg/kg. Después de cuatro horas, los animales fueron anestesiados con pentobarbital para abrir la sutura del abdomen, procediéndose a ligar el cardias y retirar el estómago, siendo eutanizadas inmediatamente las ratas por sobredosis de pentobarbital sódico 100 mg/kg; A los estómagos retirados, se les realizó una punción a nivel de la curvatura mayor del estómago para recolectar el jugo gástrico y se procede a medir el volumen, pH y miliequivalentes de iones hidrógeno.

Los datos obtenidos expresaron como valor medio \pm desviación estándar; se aplicó ANOVA y el análisis de múltiples comparaciones de Duncan y los valores fueron considerados estadísticamente significativos con el valor $p < 0,05$. Se hizo uso del Programa estadístico SPSS versión 13 año 2006.

Resultados

Tabla 1. Marcha fitoquímica del extracto acuoso del fruto de *Solanum americanum* Mill (hierba mora).

Reacción de Identificación	Metabolito secundario	Cantidad
Gelatina	Taninos	+
Cloruro férrico	Compuestos fenólicos	+++
Dragendorf	Alcaloides	+
Mayer	Alcaloides	+
Lieberman	Esteroides o triterpenoides	+
Molish	Glicósidos	+
Shinoda	Flavonoides	++

Leyenda: (+++) = Abundante cantidad; (++)=Regular cantidad o positivo, (+)= Poca cantidad o trazas; (-)=Ausencia.

Tabla 2. Valores medios obtenidos al evaluar el efecto antisecretor gástrico del extracto acuoso del fruto de *Solanum americanum* Mill (hierba mora), en ratas con ligazón pilórica.

Tratamiento	Volumen (mL) (X ± SD)	pH (X ± SD)	mEq de hidrogeniones (X ± SD)
Ligadura Píloro (LP)	5.0 ± 0.13	1.34 ± 0.07	6.71 ± 0.37
LP + extracto 200 mg/kg	3.41 ± 0.02	2.38 ± 0.07	8.12 ± 0.26
LP + extracto 400 mg/kg	1.7 ± 0.11	3.53 ± 0.17	6.02 ± 0.54
LP + omeprazol 10mg/kg	0.82 ± 0.13	4.04 ± 0.13	3.31 ± 0.57

X=Valores Promedios, DS=Desviación estándar, n=24 (p<0.05)

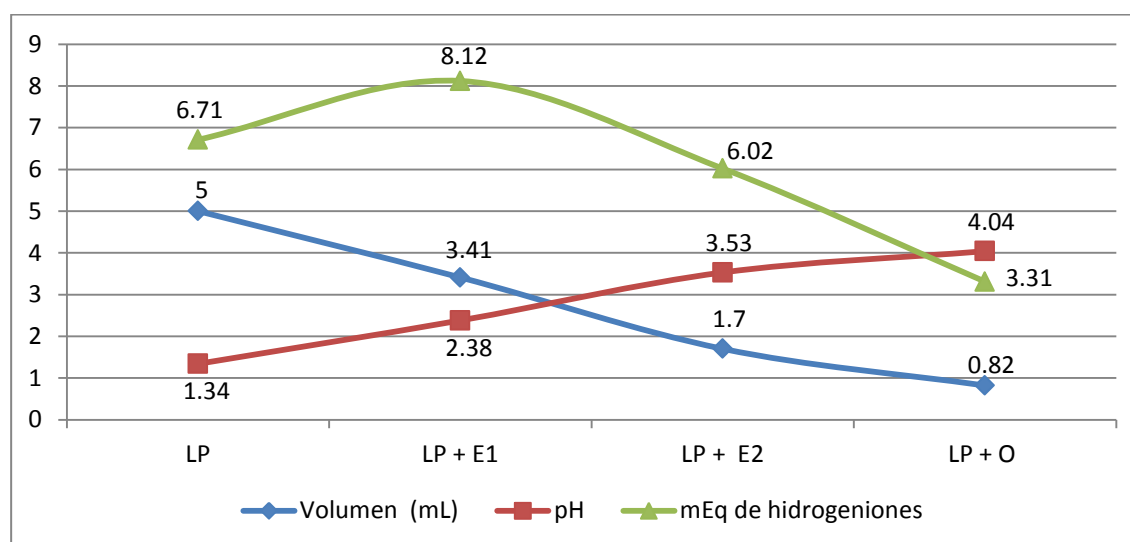


Figura 1. Efecto del Extracto Acuoso de *Solanum americanum* Mill., sobre el volumen, pH y miliequivalentes de hidrogeniones presentes en el ácido gástrico en ratas con ligazón pilórica. Donde: LP = Ligadura de píloro; LP + E1= Ligadura de píloro + extracto 200mg/kg; LP + E2 = Ligadura de píloro + extracto 400mg/kg; LP + O = ligadura de píloro + omeprazol 10mg/kg.

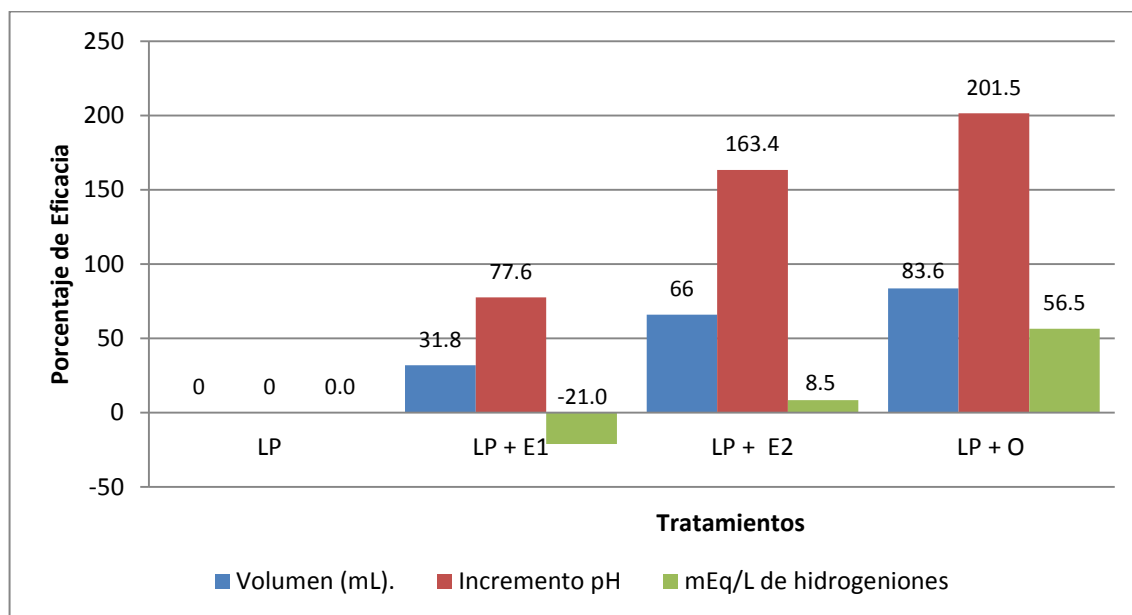


Figura 2. Porcentaje de eficacia (%E) del extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill., (hierba mora) sobre el volumen, pH y miliequivalentes de hidrogeniones presentes en el ácido gástrico en ratas con ligazón pilórica. Donde: LP = Ligadura de píloro; LP + E1= Ligadura de píloro + extracto 200 mg/kg; LP + E2 = Ligadura de píloro + extracto 400 mg/kg; LP + O = ligadura de píloro + omeprazol 10 mg/kg (n = 6). Para hablar el %E se usan los datos de la tabla 2, donde $\%E = ((LP - \text{Tratamiento})/LP) * 100$; $p < 0.05$,

Discusión

Se ha demostrado en múltiples estudios que *Solanum americanum* Mill., contiene glicoalcaloides (solanina, solasodina, solanigrina, solamargina, 0.09%-0.65%), glicósidos esteroidales (β -solamargina, solasonina y α , β -solansodamina), saponinas esteroidales (diosgenina 0.4-1.2%), genina esferoidal (gitogenina), taninos (7-10%) y componentes fenólicos. Los frutos maduros contienen menos cantidad de alcaloides (solanina) (Saijo, 1982; Son, 2003), lo cual queda confirmado en el estudio fitoquímico realizado a nuestro extracto (Tabla 1), donde se demuestra la presencia de una abundante cantidad (+++) de compuestos fenólicos, regular cantidad(++) de flavonoides y poca cantidad (+) de taninos, alcaloides, esteroides triterpénicos y glicósidos

Los flavonoides, presentan actividad sobre el sistema vascular como aumento de la permeabilidad y disminución de la resistencia de los capilares sanguíneos, actúan inhibiendo distintos sistemas enzimáticos relacionados con la funcionalidad de los vasos (hialuronidasa, catecol-O-metiltransferasa, fosfodiesterasa-AMPC, PKC, etc). Además, poseen actividad antiagregante plaquetaria, antiinflamatoria y captadora de radicales libres (Fujisawa, 2002; Frei, 2003); así como los antocianósidos, poseen actividad antiinflamatoria, antiagregante plaquetaria además de ser empleados en oftalmología durante el tratamiento de trastornos circulatorios a nivel de la retina, así mismo los compuestos fenólicos han demostrado tener actividad antioxidante (Zheng, 2001, Tsuda, 2000; Cristoni, 1987). Por tal motivo se podría inferir que el extracto acuoso del fruto de hierba mora tiene propiedades antiulcerosas y citoprotectora (Aguwa, 1998).

La tabla 2 y figura 1, muestran el efecto del extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill., sobre el volumen de jugo gástrico, pH y los miliequivalentes de iones de H^+ , observándose que disminuye la secreción gástrica y miliequivalentes de hidrogeniones y aumenta el pH del contenido gástrico en ratas con ligadura pilórica.

La Figura 3, muestra que el extracto de *Solanum americanum* Mill., a dosis de 400mg/kg, evidencia una disminución del volumen (66%) y de los miliequivalentes de hidrogeniones (8.5%), a la vez que aumentó el pH (163%) de la secreción gástrica; mientras que con omeprazol disminuye la secreción gástrica (83.6%) y de los miliequivalentes de hidrogeniones en (56,5%), además del aumento del pH (201.5%).

Para evaluar el efecto antisecretor se ha utilizado el método de la ligadura de píloro, cuyo fin es retener el contenido gástrico durante 4 horas y posteriormente pueda ser cuantificado, el aumento de la secreción gástrica se logra con la histamina que es administrado por vía intraperitoneal a una dosis de 50 µg/Kg lo que induce a la secreción de ácido clorhídrico por la células parietales estomacales, el mismo que al estar en mayor tiempo en contacto con la mucosa gástrica ocasionaría lesiones gástricas y podría llegar a ulceraciones a este nivel (Ibrahim, 2007; Shay, 1945).

En la Tabla 2 y Figura 1, se muestran los volúmenes, pH y miliequivalentes de hidrogeniones del contenido gástrico de las ratas, demostrando que *Solanum americanum* Mill., tiene efecto antisecretor, que al compararse con el omeprazol tiene menor efecto que este último. El omeprazol forma parte del grupo de los inhibidores de la bomba de protones, inhibe la secreción ácida por interactuar en forma irreversible con la bomba de H^+/K^+ -ATPasa de la célula parietal (Brunton, 2006; Sachs, 1995; Fellenius, 1981).

En la figura 2, el extracto de *Solanum americanum* Mill. comparado con el grupo control disminuye la secreción gástrica en un 66%; sin embargo el omeprazol, disminuye la secreción gástrica en un 83.6%, porcentajes de eficacia similares a los obtenidos por Jainu, et al., en el año 2006. El estrés inducido por la ligadura de píloro incrementa la producción de ácido y pepsina; lo que al encontrarse en mayor contacto con la mucosa gástrica provoca la aparición de úlceras (Goel, 1991). Después de la administración de extracto, observamos que éste disminuye la secreción gástrica probablemente debido a la inhibición de la bomba de H^+/K^+ -ATPasa (Baggio, 2003).

El presente estudio aporta un evidencia importante del efecto antisecretor del extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill., al disminuir la secreción gástrica, los miliequivalentes de hidrogeniones y aumentar el pH del contenido estomacal; lo que implicaría una posible alternativa en el tratamiento de úlcera gástrica y con la ventaja de ser menos costosos que los tratamientos antiulcerosos convencionales.

Por todo lo mencionado, se recomienda realizar estudios para determinar el efecto de *Solanum americanum* Mill., referente a toxicidad, efecto sobre la gastrina y pepsina, en cáncer, determinación de la actividad antioxidante, evaluación de la producción de mucosa y estudios clínicos en seres humanos.

Se concluye que la administración del extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill. (hierba mora) tiene, mayor actividad antisecretor gástrico a dosis de 400 mg/kg, pero en menor proporción comparado con omeprazol 10 mg/kg cuando son administrados en ratas con ligadura de píloro.

Agradecimientos

Al Sr Reynaldo Madrid Prado Técnico de la Sección de Farmacología de la Facultad de Medicina, de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, por el cuidado y mantenimiento de los animales de experimentación en la presente investigación.

Referencias bibliográficas

- Aguwa, C., Nwako, S. (1998). Preliminary studies on the root extracts of *Naulea latifolia* smith, for antiulcer properties. *Nigerian J Pharmaceutical Science*, 4, 16-23.
- Baggio, C., Freitas, C., Rieck, L., Margues, M. (2003). Gastroprotective effects of a crude extract of *Baccharis illinita* in rats. *Pharmacological Research*, 47, 93-98.
- Brunton, L., Lazo, J., Parker, K. (2006). Fármacos para el control de la acidez gástrica y tratamiento de úlceras pépticas. Goodman LS, Gilman A, Hardman J. Bases farmacológicas de la terapéutica. 11ed. New York: McGraw-Hill, 663-674.
- Cotran, S., Robbins. (2002). Patología Estructural y Funcional. 6ta edición. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana, 851 – 867.
- Cristoni, A., Magistretti, M. (1987). Antiulcer and healing activity of *Vaccinium myrtillus* anthocyanosides. *Farmacol*, 42, 29-43.
- Cronquist, A. (1988). *The evolution and classification of flowering plants*. New York: The New York Botanical Garden, 555.
- CYTED. *Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo. Proyecto X-I. (1995). Búsqueda de principios bioactivos de plantas de la región. Manual de técnicas de investigación*, 220.
- Esplugues, J., Flórez, J. (1990). Farmacología de Flores. 10th ed. New York: McGraw-Hill, 757-776.
- Fellenius, I., Berglinth, T., Sachs, G., Olbe, L., Elander, B., Sjostrand, S. et al. (1981). *Nature*, 290, 159-161.
- Frei, B., Higdon, J. (2003). Antioxidant activity of tea polyphenols in vivo: evidence from animal studies. *J Nutritional*, 133, 3275-84.
- Frohne, D., Hans, J. (1984). A Colour Atlas of Poisonous Plants: A Handbook for Pharmacists, Doctors, Toxicologists, and Biologists, New York: *Sheridan House*.
- Fujisawa, S., Atsumi, T., Kadoma, Y., Sakagami, H. (2002). Antioxidant and prooxidant action of eugenol related compounds and their cytotoxicity. *Toxicology*, 177: 39-54.
- Goel, R., Bhattacharya, S. (1991). Gastroduodenal mucosal defense and mucosal protective agents. *Indian J Experimental Biology*, 29, 701-714.
- Hoogerwerf, W., Pasricha, P. (2001). Agents used for the control of gastric acidity and treatment of peptic ulcers and gastro esophageal reflux diseases. In: Hardman J, Limbrid L, Goodman C, Gilman B, editors. Goodman and Gilman's: The pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill, 1005-19.
- Ibrahim, A., Abdulgader, A., Jaber, S., Mohammed, O., Syed, R. (2007). Aqueous suspension of anise *Pimpinella anisum* protects rats against chemically induced gastric ulcers. *World J Gastroenterology*, 7, 1112-18
- Zheng, W., Wang, S. (2001). Antioxidant activity and phenolic compounds in selected herbs. *J. Agriculture and Food Chem*, 49, 5165-70.
- Jainu, M., Devi, C. (2006). Antiulcerogenic and ulcer healing effects of *Solanum nigrum* (L.) on experimental ulcer models: Possible mechanism for the inhibition of acid formation. *J Ethnopharmacology*, 104, 156-163.

- Lock de Ugaz, O. (1994). *Investigación Fitoquímica. Métodos de estudios de productos naturales*. 2° Edición. Lima: Fondo Editorial PUCP.
- Martelli, A., Mattlioli, F., Mereto, E., Brambilla, C., Sini, D., Bergamaschi, R., et al., (1998). Evaluation of omeprazole genotoxicity in a battery of in vitro and in vivo assays. *Toxicology*, 30, 19-41.
- Sachs, G., Shin, J., Brining, C., Wallmark, B., Hersey, S. (1995). The pharmacology of the gastric acid pump: the H⁺K⁺ATPase. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 35, 227-305.
- Saijo, R., Murakami, K., Nohara, T., Tomimatsu, T., Sato, A., Matsuoka, K. (1982). Studies on the constituents of Solanum plants. *J Ethnopharmacology*, 102, 300-305.
- Shay, H., Komarov, S., Fels, S., Meranza, D., Gruenstein, M., Siplet, H. (1945). A simple method for uniform production of gastric ulceration in the rat. *Gastroenterology*, 5, 43-61.
- Son, Y., Kim, J., Lim, J., Chung, Y., Chung, G., Lee, J. (2003). Ripe fruits of *Solanum nigrum* inhibit cell growth and induce apoptosis in MCF-7 cell. *Food and Chemical Toxicology*, 41, 1421-28.
- Soukup, J. (1970). Vocabulario de los nombres vulgares de la Flora peruana y Catálogo de los Géneros. Lima: Editorial Salesiana, 381.
- Tsuda, T. (2000). The rol of anthocyanins as an antioxidant under oxidative stress in rats. *Biofactors*, 13, 133-9.
- Valdés, R., Milián, P. (2003). Fisiopatología y Tratamiento médico de la úlcera duodenal. Zaragoza: Medicentro, 1-2.
- Wolfe, M., Sachs, G. (2000). Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal disease and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology*, 118, S9-S31.