

ACTIVIDAD GASTROPROTECTORA DE *Araujia sericifera* Brot. var. *hortorum* (E.Fourn.) ESPECIE VEGETAL SUDAMERICANA DE USO MEDICINAL.

GASTROPROTECTIVE ACTIVITY OF *Araujia sericifera* Brot. var. *hortorum* (E.Fourn.),
A SOUTH AMERICAN PLANT SPECIES OF MEDICINAL USE.

ALEJANDRO BUCCIARELLI, AGUSTÍN LOFIEGO, IVÁN BENSACK,
CAMILA RIHL, MARIO SKLIAR.

Cátedra de Farmacognosia. Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia,
Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca, Argentina.

Resumen. Se evaluó la actividad gastroprotectora del decocto obtenido de las hojas de *Araujia sericifera* Brot. var. *hortorum* (E.Fourn.) Malme (Apocynaceae), especie vegetal sudamericana de interés medicinal que se desarrolla en el sudoeste bonaerense, utilizando un modelo de inducción de úlceras gástricas con etanol en ratones. Se determinó la capacidad atrapadora de radicales libres mediante el método del 2,2'-difeníl-1-picrilhidrazilo (DPPH). Se realizó un tamizaje fitoquímico para detectar la presencia de compuestos que podrían ser responsables de la actividad farmacológica de la planta. Los ensayos demostraron que el decocto de la planta, administrado por vía oral en dosis de 100, 450 y 900 mg/kg, ejerció una significativa actividad protectora frente al daño gástrico inducido ($P < 0,05$). Se detectó una actividad atrapadora de radicales libres de 89,3%, superior a la sustancia de referencia (BHT). El estudio fitoquímico reveló la presencia de sustancias antioxidantes tales como polifenoles y flavonoides, entre otros constituyentes. Es sabido que estos

compuestos ejercen efectos protectores en diferentes modelos experimentales de inducción de úlceras a través de mecanismos que involucran la neutralización de radicales libres, lo que podría explicar, al menos en parte, la actividad gastroprotectora de la planta. Estos resultados promisorios avalan un estudio químico y farmacológico más profundo de *A. sericifera* como una posible fuente de compuestos antiulcerosos.

Palabras clave: *Araujia sericifera* var. *hortorum*, gastroprotección, actividad atrapadora, polifenoles, úlcera gástrica, *A. hortorum*.

Abstract. The gastroprotective activity of the decoction from the leaves of *Araujia sericifera* Brot. var. *hortorum* (E.Fourn.) Malme (Apocynaceae), a native South American plant species of medicinal interest growing in South West Buenos Aires, was evaluated in an ethanol-induced gastric ulcer model in mice. The free radical scavenging activity of the plant was determined using the 2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) method. Phytochemical screening was carried out in order to determine the presence of compounds that could be responsible for the pharmacological effects of the plant. The assays demonstrated that the decoction, orally administered at 100, 450, and 900 mg/kg doses, exerted a significant protective activity against gastric injury ($P < 0,05$). A free radical scavenging activity of 89.3% -higher than the reference substance (BHT)- was detected. Phytochemical screening revealed the presence

Correspondencia: Dr. Mario I. Skliar. Cátedra de Farmacognosia.
Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional
del Sur. San Juan 670. (8000) Bahía Blanca, Argentina.
E-mail: mskliar@uns.edu.ar

Enviado: 26 de Octubre de 2016
Aceptado: 2 de Marzo de 2017

of antioxidant substances such as phenolic compounds and flavonoids, among other constituents. It is known that these compounds exert protective effects in different experimental models of ulcer induction that involves free radical neutralization, which could explain, at least in part, the gastroprotective activity of the plant. These promising results support a deeper chemical and pharmacological study of *A. sericifera* as a potential source of antiulcerogenic compounds.

Keywords: *Araujia sericifera* var. *hortorum*, gastroprotection, scavenging activity, phenolic compounds, gastric ulcer, *A. hortorum*.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades del sistema digestivo constituyen una preocupación importante para los profesionales de la salud, ya que suelen ser de difícil tratamiento y prevención debido a algunas limitaciones que presentan los procedimientos de diagnóstico y a la multiplicidad de factores causales.

En tal sentido, las plantas medicinales, empleadas desde la más remota antigüedad, han resultado una fuente casi inagotable de sustancias activas para el tratamiento de diversas patologías y, según la Organización Mundial de la Salud (1), el 80% de la población mundial depende en forma directa o indirecta de las plantas medicinales para la atención primaria de la salud, ya sea por su comprobada efectividad, por sus menores efectos adversos, o debido a problemas económicos que dificultan el acceso a medicamentos de síntesis.

Numerosos trabajos sobre etnofarmacología informan que el tratamiento de las afecciones del sistema digestivo es el uso más difundido de las plantas medicinales (2-8). Particularmente en nuestro país, se verificó que el 25% de las aplicaciones medicinales totales registradas por los criollos de la provincia de Formosa son prescriptas para el tratamiento de trastornos del sistema digestivo (9). Algo similar ocurre en la provincia de Buenos Aires, en donde un estudio llevado a cabo en 27 municipios indicó que el uso de plantas sobre el sistema digestivo es el preponderante (27,8%)-(10); y otro, realizado en la región de Bahía Blanca, provincia de Buenos Aires, arrojó un porcentaje de uso mucho mayor (por sobre el 50%)-(11-12).

Entre las patologías más relevantes de sistema digestivo se destaca la úlcera gástrica, que constituye un problema médico-social de trascendencia económica a escala mundial debido a su alta incidencia, amplia distribución geográfica, morbilidad y elevado consumo de medicamentos. Se estima que casi el 15% de los individuos puede sufrir ulceraciones en algún período de su vida, siendo responsables de ellas varios factores tales como la ingesta de alcohol, el estrés, el

tabaquismo, la dieta y cierto tipo de medicamentos.

En este sentido, son numerosas las estrategias terapéuticas empleadas para abordar su tratamiento y prevención, incluyéndose una serie de medicamentos comúnmente empleados (inhibidores de la motilidad intestinal, antiácidos, anticolinérgicos, antagonistas de los receptores H₂ de histamina, inhibidores de la bomba de protones y antibióticos de nueva generación (13). Sin embargo, estas sustancias no han logrado resolver el problema en forma definitiva y encarecen los tratamientos significativamente, produciendo, en ocasiones, efectos secundarios y acciones contrarias a las deseadas, razón por la cual se ha incrementado la búsqueda y evaluación de nuevos agentes, en especial aquellos provenientes de fuentes naturales, para el tratamiento de algunas enfermedades gastrointestinales.

Estos factores, sumados a la escasez de recursos económicos y a la dificultad de acceso a la medicina convencional por parte de ciertos núcleos poblacionales, han impulsado el empleo de plantas como agentes terapéuticos para el tratamiento de la úlcera gástrica y desórdenes relacionados. Ello ha quedado demostrado por numerosos trabajos que ponen de manifiesto la gran efectividad de algunas especies exóticas para el tratamiento de la úlcera gástrica, tales como *Sophora subprostrata* (14), *Dittrichia viscosa* (15), *Chamomilla recutita* (16), *Euphorbia hirta* (17), *Artemisia douglasiana* (18), *Croton mentodorum* (19), *Bidens aurea* (20-21), *Peperomia galioides* (22), entre otras.

A ello se suma un relevamiento llevado a cabo por nuestro grupo de investigación, en el que se incluyeron diversas especies medicinales que se desarrollan en la región del sudoeste de la provincia de Buenos Aires, con el objeto de evaluar su efecto gastroprotector frente a úlceras gástricas inducidas en animales de experimentación, demostrando algunas de ellas significativa actividad protectora (23-24).

En tal sentido, la medicina tradicional también ha utilizado plantas medicinales nativas para el tratamiento de ciertas afecciones digestivas, entre ellas las que corresponden al género *Araujia* Brot. (Asclepiadaceae), dentro del cual se reconocen cuatro especies.

A. sericifera Brot. es una especie polimorfa que en la Argentina ocupa áreas disyuntas con poblaciones que se asignan a dos variedades: *A. sericifera* var. *sericifera*, hallada en el país sólo en las provincias de Misiones y noreste de Corrientes, y *A. sericifera* var. *hortorum* (E.Fourn.) Malme en los talares de la provincia de Buenos Aires y en Uruguay, frecuente en áreas modificadas y como ruderal desde el sur de Santa Fe hasta Bahía Blanca. La última se halla en expansión en la cuenca del Mediterráneo y constituye un serio problema en Norteamérica, Australia y Nueva Zelanda como maleza en montes frutales y como invasora en áreas naturales (25).

Araujia sericifera Brot. var. *hortorum* (E.Fourn.) Malme (Apocynaceae) y otras araujias son plantas trepadoras nativas del cono sur de América, conocidas con el nombre vulgar de “tasi”, que suelen ser utilizadas tradicionalmente para el tratamiento del empacho y micosis en los pies, para favorecer la dentición y la lactancia, y como alimento (26-35).

Sin embargo, a pesar de su uso difundido, no existen hasta el momento trabajos publicados acerca de estudios químicos ni farmacológicos que permitan correlacionar sus componentes con los usos populares atribuidos y la escasa información disponible corresponde a estudios anatómicos de la planta (36-37). De hecho, el nombre científico es actualmente objeto de controversia entre los botánicos ya que en la mayoría de los trabajos florísticos argentinos se la ha designado como *Araujia hortorum* E. Fourn. (Asclepiadaceae), distinta de *A. sericifera* Brot. (Apocynaceae). El estudio de numerosas poblaciones permitió diferenciar claramente ambas especies que, en la Argentina, ocupan áreas de distribución disjuntas (38). Por ello, cabe aclarar que si bien en este trabajo se hace referencia a la especie *Araujia sericifera* var. *hortorum* (Apocynaceae) que se desarrolla en la región del sudoeste bonaerense, el material vegetal se corresponde con la antigua denominación de la especie, *A. hortorum* E. Fourn. (Asclepiadaceae), citada en otros trabajos.

Teniendo en cuenta que hasta el momento no existen estudios científicos que avalen la efectividad de la planta para el tratamiento de dolencias estomacales ni de su composición química, el objetivo del presente trabajo fue evaluar la actividad gastroprotectora del decocto de *A. sericifera* por vía oral frente al daño gástrico inducido por etanol en ratones. Se propuso también analizar la composición química de la planta y su capacidad atrapadora de radicales libres para relacionarlos con el efecto protector gástrico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Material vegetal

Las hojas de *A. sericifera* fueron recolectadas en la ciudad de Bahía Blanca en el verano y un ejemplar testigo fue depositado en el Herbario del Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia de la Universidad Nacional del Sur (BBB). El material se desecó en estufa a 40 °C y se guardó en recipientes herméticos hasta su uso.

Preparación del extracto vegetal

Se preparó una decocción a partir de las hojas de la planta según Farmacopea Argentina VII Ed. (39). Para ello, se pusieron en contacto 100 mL de agua con 5 g de material vegetal y se llevó a ebullición durante 20 min. El extracto obtenido se filtró, el residuo se lavó hasta completar el volumen inicial y el conjunto de extractos se llevó a sequedad en un equipo

lío-filizador (Martin Christ Alpha 2-4LDplus). El rendimiento de decocto seco fue de 29,3%.

Animales de experimentación

Se utilizaron ratones albinos CF1 hembra de 8 semanas de edad con un peso comprendido entre 25 y 30 g, provistos por el Bioterio del Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia de la Universidad Nacional del Sur y mantenidos bajo las mismas condiciones ambientales (temperatura de 22 ± 1 °C, humedad 70%, ciclos luz/oscuridad de 12 horas, inicio: 6:00 am) y se aclimataron durante una semana previa al ensayo.

Los animales recibieron agua y alimento ad libitum (Ganave®, Ratas y ratones, Alimentos Pilar S.A., Argentina) y fueron privados de alimento 24 h antes al ensayo.

El cuidado y tratamiento de los animales se realizó teniendo en cuenta las recomendaciones de la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (40). El protocolo de trabajo fue aprobado por el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Experimentación (CICUAE 065/2015).

Evaluación de la actividad gastroprotectora

Los animales se distribuyeron en 5 grupos de 4 animales cada uno. El grupo control recibió un vehículo acuoso (carboximetilcelulosa al 0,1% en agua destilada), mientras que los grupos tratados recibieron el extracto disuelto en el vehículo (100, 450 y 900 mg/kg, respectivamente). Un grupo control de referencia fue tratado con omeprazol disuelto en el vehículo (10 mg/kg), dosis que en ensayos previos demostró significativa actividad antiulcerosa en el modelo experimental utilizado. En todos los casos, el volumen de las sustancias administradas fue de 0,3 mL por vía oral, mediante sonda gástrica.

Luego de 45 min, cada animal recibió 0,2 mL de etanol absoluto por vía oral con el objeto de inducir la formación de úlceras gástricas. Transcurridos otros 45 min, los animales fueron sacrificados por dislocación cervical, los estómagos fueron removidos e insuflados con solución salina y fijados en formol al 10% durante 2 h. Posteriormente, los estómagos se abrieron a lo largo de la curvatura mayor y se realizaron observaciones bajo microscopio estereoscópico para determinar la cantidad y el tamaño de las lesiones gástricas según una escala predeterminada (41). El grado de lesión de cada estómago se expresó en términos de Índice de Úlcera (IU). Además, se calculó el porcentaje de gastroprotección de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$[(IUpgc - IUptg) / IUpgr] \times 100$$

IUpgc = IU promedio grupo control

IUpgt = IU promedio grupo tratado

Evaluación de la capacidad atrapadora de radicales libres

Se utilizó el método basado en la reducción y decoloración de una solución alcohólica del radical 1,1-difenil-2-picrilhidracilo (DPPH) en presencia de sustancias antioxidantes presentes en la muestra (42), en donde el DPPH remanente, medido luego de cierto tiempo, guarda una relación inversamente proporcional con la capacidad atrapadora de radicales libres.

El ensayo se llevó a cabo por triplicado, mezclando y agitando 1,5 mL del decocto disuelto en etanol (0,433 mg/mL) con 1 mL de una solución alcohólica de DPPH 0,3 mM. Se utilizó una solución de etanol como blanco y butilhidroxitolueno (0,040 mg/mL) como control positivo. Luego de transcurridos 30 min desde el agregado del DPPH se midieron las absorbancias a 518 nm. La reducción del radical DPPH, expresada como porcentaje de atrapamiento, se calculó de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Atr} = [(\text{Abs blanco} - \text{Abs muestra}) / \text{Abs blanco}] \times 100$$

Atr = Atrapamiento

Tamizaje fitoquímico

Teniendo en cuenta la posible presencia de compuestos con actividad gastroprotectora y/o antioxidante, se realizaron reacciones de caracterización para la detección de los principales grupos fitoquímicos presentes. Se analizó la presencia de alcaloides (Dragendorff y Mayer), núcleos antraquinónicos (Bornträger), hidratos de carbono (Fenol-sulfúrico), cardenólidos (Kedde), cianoglicósidos (Guignard), flavonoides (Shinoda), leucoantocianidinas (Rosenheim), lípidos (Yodo), compuestos fenólicos (Tricloruro férrico), taninos (Gelatina), proteínas y péptidos (Ninhidrina), saponinas (poder emulsificante y formación de espuma), núcleos esteroidales

y triterpénicos (Liebermann-Burchard).

Análisis estadístico

Los valores de Índice de Ulcera (IU) se expresaron como la Media \pm Error Estándar de la Media y se compararon mediante ANOVA simple, seguido por el test de Tukey, con un nivel de significancia del 5%.

RESULTADOS

En la Tabla I se presentan los resultados del estudio de actividad gastroprotectora del decocto de *A. sericifera*. En tal sentido, se observó un marcado daño gástrico en los animales controles (Figura 1A), incluyendo hiperemia, edema submucoso y severa congestión de los vasos sanguíneos, detectándose una incidencia completa en la formación de lesiones en la porción glandular y con una disposición generalmente paralela a los pliegues gástricos.

Los pretratamientos con las tres dosis de decocto (Fig. 1B) y omeprazol inhibieron la formación de lesiones gástricas inducidas por etanol en grado variable. La severidad del daño gástrico se refleja en el Índice de Ulcera (IU), que fue significativamente menor o nulo en los grupos tratados con el extracto en comparación con el control. En el caso del omeprazol, si bien el IU resultó significativamente menor que el control, se advirtieron mayores signos de irritación gástrica que en los tratados con el extracto.

En la Figura 1A se muestra uno de los estómagos representativos del grupo control, en donde las flechas señalan las úlceras provocadas por el agente injuriante. En la Fig. 1B puede observarse uno de los estómagos representativos del grupo que recibió el decocto de la planta, en donde la protección fue completa en dosis de 450 y 900 mg/kg, observándose una superficie mucosa totalmente libre de lesiones ulcerosas.

Tratamiento	Índice de Ulcera	Gastroprotección (%)
Control	29,5 \pm 4,2	—
Decocto 100 mg/kg	1,4 \pm 0,9*	95,3
Decocto 450 mg/kg	0*	100
Decocto 900 mg/kg	0*	100
Omeprazol 10 mg/kg	7,5 \pm 2,6*	74,6

Tabla I. Efecto gastroprotector del decocto de *Araujia sericifera* sobre úlceras inducidas por etanol en ratones.

* Valores expresados como Media \pm EEM (n = 4). *Estadísticamente significativo vs. control (P<0,05), ANOVA seguido del test de Tukey.

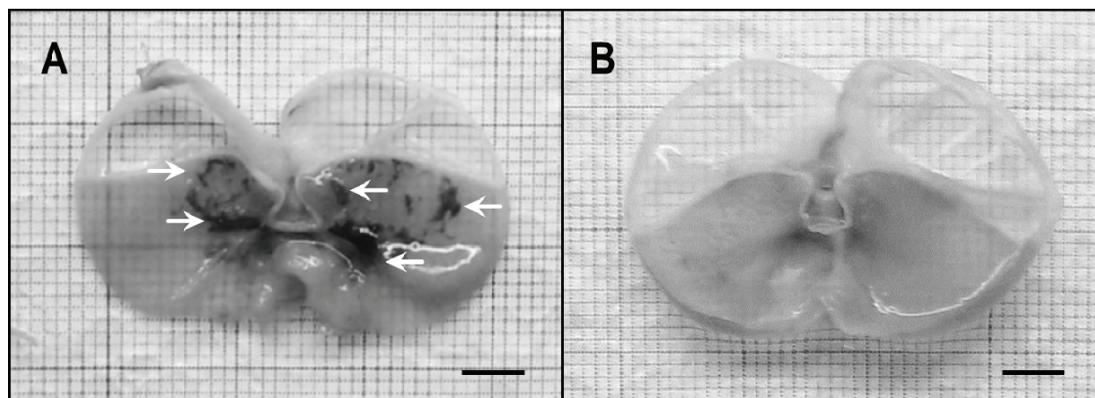


Figura 1. Actividad gastroprotectora de *Araujia sericifera*.

A) Estómago representativo del grupo control; B) Estómago representativo del grupo tratado con 450 mg/kg de decocto.
Las flechas indican las úlceras producidas por el etanol. Barras = 5 mm.

Al evaluar la actividad atrapadora de radicales libres del extracto de la planta se observó una capacidad de 89,3%, superior al control positivo de butil hidroxitolueno (56%), detectándose una notoria decoloración de la solución de DPPH debido a la presencia de agentes donadores de hidrógeno en la muestra.

Las reacciones de caracterización resultaron positivas para compuestos fenólicos, proteínas, carbohidratos, esteroides, flavonoides, saponinas y alcaloides, siendo más notorias en los cuatro primeros casos.

DISCUSIÓN

En base a los parámetros evaluados, se determinó que la formación de úlceras gástricas inducidas por etanol en ratones, modelo representativo de la enfermedad ulcerosa en el humano (43), se pudo prevenir exitosamente mediante la administración oral del decocto de la planta. En cambio, en los estómagos de los animales del grupo control se observaron severas lesiones, características de las úlceras generadas por el contacto directo con un agente necrotizante como el etanol.

Numerosos estudios experimentales han demostrado que los radicales libres generadores de oxígeno y la peroxidación lipídica juegan un importante papel en la patogénesis de las lesiones gástricas agudas inducidas por etanol (44-45). Este agente produce una rápida y fuerte vasoconstricción que es acompañada por una rápida y vigorosa dilatación arteriolar. Los oxirradicales generados durante los episodios mencionados de isquemia-reperusión provocan severos cambios a nivel celular conduciendo a la muerte de las células gástricas ya que, debido a su extrema reactividad, atacan constituyentes

celulares esenciales, tales como ácidos nucleicos, proteínas o lípidos y también inducen peroxidación de los lípidos de membrana, formando compuestos tóxicos como epóxidos, aldehídos y nuevos radicales libres (46).

Las reacciones de caracterización realizadas sobre el extracto sugieren la presencia de compuestos con elevada actividad antioxidante, tales como flavonoides y otros polifenoles, los cuales poseen amplios efectos biológicos, incluida la actividad protectora gástrica (47). Varios mecanismos han sido propuestos para explicar el efecto gastroprotector de estos compuestos, tales como su capacidad de aumentar el contenido mucosal de prostaglandinas citoprotectoras, atrapar y eliminar radicales libres, disminuir la secreción de histamina, incrementar la perfusión vascular y reducir la adherencia leucocitaria (48). También son capaces de reducir la motilidad gastrointestinal, aumentando el tiempo de contacto del extracto vegetal con la mucosa gástrica, lo que resulta beneficioso para prolongar el efecto protector. De esta manera, son capaces de prevenir la formación de lesiones inducidas por diferentes agentes injuriantes.

El elevado porcentaje de atrapamiento de radicales libres detectado sugiere que los compuestos fenólicos presentes en el extracto, incluidos los flavonoides, podrían ser principios activos responsables, al menos en parte, del efecto observado, aunque no puede descartarse la acción de otros compuestos. Este hecho resulta interesante ya que podría explicar la elevada actividad gastroprotectora de la planta debido a que tales sustancias ejercen protección sobre el estómago a través de mecanismos antioxidantes, secuestrando y neutralizando sustancias reactivas derivadas del oxígeno.

Los resultados obtenidos hasta el momento podrían sus-

tentar el uso tradicional de la planta en trastornos digestivos, como una alternativa terapéutica de prevención y recuperación de la salud en aquellas patologías relacionadas con la úlcera gástrica. Las ventajas terapéuticas que ofrece este tipo de preparación es el hecho de tener una acción más moderada, ejercida, la mayoría de las veces, por la combinación de varios compuestos que logran modificaciones más suaves pero, a su vez, más equilibradas en el organismo. A ello se suma la posibilidad de ser administrado durante largos períodos de tiempo, tanto con fines terapéuticos como preventivos, con menores riesgos de efectos tóxicos si se halla bajo la supervisión de profesionales de la salud con sólida formación en fitoterapia.

A pesar de los progresos de la química convencional y de la farmacología en la obtención de sustancias efectivas contra la úlcera gástrica, la especie estudiada podría constituirse en una fuente de compuestos antiulcerosos para su desarrollo como una nueva entidad farmacéutica o, alternativamente, como complemento para las terapias existentes. El hallazgo de compuestos con tales características permitirá diseñar nuevas estrategias terapéuticas que serían aplicables a pacientes que padecen úlcera gástrica y enfermedades afines.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue realizado con el apoyo de la Secretaría General de Ciencia y Tecnología de la Universidad Nacional del Sur (PGI-24/B212).

BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization (1998). A health telematics policy in support of WHO's Health-for-all strategy for global health development: report of the WHO Group Consultation on Health Telematics, Geneva, Switzerland, 1997.
- Heinrich M, Rimpler H, Antonio Barrera NJ. Indigenous phytotherapy of gastrointestinal disorders in a lowland Mixe community (Oaxaca, Mexico): Ethnopharmacologic evaluation. *J Ethnopharmacol* 1992; 36: 63-80.
- Berlin EA, Berlin B. Medical ethnobotany of the Highland Maya of Chiapas, Mexico: The gastrointestinal diseases, Princeton University Press, Princeton, 1996.
- Borthakur SK, Nath K, Gogoi P. Herbal remedies of the Nepalese of Assam. *Fitoterapia* 1996; 67: 231-7.
- Bustos D, Tapia A, Feresin G, Ariza Espinar L. Ethnopharmacobotanical survey of Bauchazeta district, San Juan Province Argentina. *Fitoterapia* 1996; 67: 411-5.
- Ballero M, Poli F, Santus M. Plants used in folk medicine of Monteleone (Northern Sardinia). *Fitoterapia* 1998; 69: 52-64.
- Madhava Chetty K, Lakshmipathi Chetty M, Sudhakar A, Ramesh C. Ethno-medico botany of some aquatic Angiospermae in Chittoor district of Andhra Pradesh, India. *Fitoterapia* 1998; 69: 7-12.
- Schwambach K, Amador T. Estudo da utilização de plantas medicinais e medicamentos em um município do sul do Brasil. *Lat Am J Pharm* 2007; 26: 602-8.
- Scarpa GF. Plantas empleadas contra trastornos del sistema digestivo en la medicina tradicional criolla del Chaco Noroccidental. *Dominguezia* 2002; 18: 36-50.
- Consolini A, Ragone M, Tambussi A, Paura A. Estudio observacional del consumo de plantas medicinales en la provincia de Buenos Aires, Argentina, en el período diciembre de 2004-noviembre de 2005. *Lat Am J Pharm* 2007; 26: 924-36.
- Cambi VN, Hermann PM, Bontti EE, Haussaire MF, Sánchez DH. The use of medicinal plants in Bahía Blanca, Argentina. *Acta Hort* 1999; 501: 57-61.
- Hermann PM, Cambi VN, Bontti EE, Haussaire MF, Sánchez DH. *Bol Soc Argent Bot* 2001; 36: 161-70.
- Sáinz R, Borda F, Domínguez E, Gisbert JP. Helicobacter pylori infection. *Rev Esp Enfer Dig* 1999; 91: 777-84.
- Komatsu M, Tomimori T, Hatayama K, Makiguchi Y, Mikuriya N. 1970. Studies on the constituents of Sophora species (I). Constituents of Sophora subprostrata Chun et T. Chen. (1). Isolation and structure of new flavonoids, sophoradin and sophoranone. *Chem Pharm Bull* 1970; 18: 602-7.
- Martin MJ, Alarcón de la Lastra C, Marhuenda E, Delgado F, Torreblanca J. Anti-ulcerogenicity of the flavonoid fraction from *Dittrichia viscosa* (L.) W. Greuter in rats. *Phytother Res* 1988; 2: 183-93.
- Rombi M. 100 Plantas Medicinales. Composition, mode d'action et intérêt thérapeutique. Editorial Romart, Nice, 1990.
- Gálvez J, Crespo ME, Jiménez J, Suárez A, Zaezuelo A. Antidiarrhoeic activity of quercitrin in mice and rats. *J Pharm Pharmacol* 1993; 45: 157-9.
- Piezzi R, Guzmán JA, Guardia T, Pestchanker MJ, Guerreiro E, Giordano OS. Dehydroleucodine prevents ethanol-induced necrosis in the mice duodenal mucosa. A histological study. *Micr Electr Biol Cel* 1995; 19: 27-33.
- Alarcón de la Lastra C, Martín MJ, Motilva V, et al. Implications of sulphhydryl groups in gastroprotection mediated by *Croton mentodorum*. En: *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* 1996; 18 (Suppl. B): 87.
- Martín MJ, La Casa C, Motilva V, López A, Alarcón de la Lastra C. Healing process induced by a flavonic fraction of *Bidens aurea* on chronic gastric lesion in rat. Role of angiogenesis and neutrophil inhibition. *Z Naturforsch* 1996; 51: 570-7.
- Alarcón de la Lastra C, La Casa C, Motilva V, López A., Martín MJ. Ulcer-protecting effects of a flavonoid fraction from *Bidens aurea*. Role of endogenous prostaglandins and microvascular permeability. *Phytomedicine* 1997; 3: 327-33.
- Villegas LF, Fernández ID, Maldonado H, et al. Evaluation of the wound-healing activity of selected traditional medicinal plants from Perú. *J Ethnopharmacol* 1997; 55: 193-200.
- Bucciarelli A, Skliar MI. Medicinal plants from Argentina with gastroprotective activity. *Ars Pharm* 2007; 48: 361-9.
- Bucciarelli A, Minetti A, Milczakowsky C, Skliar M. Evaluation of gastroprotective activity and acute toxicity of *Solidago chilensis* Meyen (Asteraceae). *Pharm Biol.* 2010; 48:1025-30.

25. Villamil CB. Revisión Sistemática Del Género *Araujia* Brot. (Asclepiadaceae). Bol Soc Argent Bot 2007; 42 (Supl.): 141-2.
26. Saggese D. Yerbas medicinales argentinas. Antognazzi y Cía, eds. Rosario, Argentina, 1959: 119-220.
27. Soraru SB, Bandoni AL. Plantas de la medicina popular, Ed. Albatros, Buenos Aires, Argentina, 1978: 27-29.
28. Parker J. Mil plantas medicinales de la República Argentina y la América del Sur. Ed. Acymi S. A. C. e I., Buenos Aires, 1982.
29. Del Vitto, L., E. Petenatti y M. Petenatti. Recursos herbolarios de San Luis (República Argentina). Primera parte: Plantas nativas. Multequina 1997; 6: 49-66.
30. De la Peña R. Catálogo de nombres vulgares de la flora argentina, p. 150, Ed Centro de Publicaciones Universidad Nacional del Litoral, 1997.
31. Lahitte HB, Hurrell JA. Plantas Medicinales Rioplatenses, pp. 72-73, L.O.L.A. (Literature of Latin America), 1998.
32. Chopra D, Simón D. Manual de plantas medicinales, p. 135. Ed Paidós, 2001.
33. Pochettino ML. Verduras en Europa, yuyos en América. Prácticas y conocimientos sobre malezas comestibles. Congreso Argentino de Inmigración, IV Congreso de Historia de los pueblos de la provincia de Santa Fe, 2005.
34. Goleniowski ME, Bongiovanni GA, Palacio L, Nuñez CO, Cantero JJ. Medicinal plants from the "Sierra de Comechingones", Argentina. J Ethnopharmacol 2006; 107: 324-41.
35. Rondina RVD, Bandoni AL, Coussio JD. Argentine medicinal plants with potential antifungal activity. Dominguezia 2010; 26: 31-9.
36. Cortadi A, Scandizzi A, Gattuso S, Priolo N, Caffini N, Gattuso M. Estudio morfoanatómico de especies de géneros *Araujia* y *Morrenia* (Asclepiadaceae) utilizados en medicina popular. Rojasiana 1999; 5: 15-36.
37. Bucciarelli A, Cambi VN, Villamil CB. Anatomía vegetativa de *Araujia hortorum* E. Fourn. (Asclepiadaceae), especie nativa de interés medicinal. Phytom 2008; 77: 283-95.
38. Villamil CB, Barton J. La identidad sistemática del "tasi" (*Araujia* sp., Apocynaceae), especie sudamericana invasora en Nueva Zelanda. Bol Soc Argent Bot 2009; 44 (Supl.): 195.
39. Farmacopea Argentina Séptima Edición. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), Ministerio de Salud de la Nación, Argentina, 2003.
40. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Institute of Laboratory Animal Resources, Commission on Life Sciences, National Research Council. National Academy Press, Washington, DC, 1996.
41. Martín MJ, La Casa C, Alarcón de la Lastra C, Cabeza J, Villegas I, Motilva V. Anti-oxidant mechanisms involved in gastroprotective effects of quercetin. Z Naturforsch 1998; 53: 82-8.
42. Koleva II, van Beek TA, Linssen JPH, de Groot A, Evstatieva LN. Screening of plant extracts for antioxidant activity: a comparative study on three testing methods. Phytochem Analysis 2002; 13: 8-17.
43. Silen W. Experimental models of gastric ulceration and injury. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 1988; 255: G395-G402.
44. Kvietyts PR, Twohing B, Danzell J, Specian RD. Ethanol-induced injury to the rat gastric mucosa. Role of neutrophil and xantine oxidase-derived radicals. Gastroenterology 1990; 98: 909-20.
45. Salim AS. Removing oxygen-derived free radicals stimulates healing of ethanol-induced erosive gastritis in the rat. Digestion 1990; 47: 24-8.
46. Glavin GB, Szabó S. Experimental gastric mucosal injury: laboratory models reveal mechanisms of pathogenesis and new therapeutic strategies. FASEB J 1992; 6: 825-30.
47. Di Carlo G, Mascolo N, Izzo AA, Capasso F. Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. Life Sci 1999; 64: 337-53.
48. Borrelli F, Izzo AA. The plant kingdom as a source of antiulcer remedies. Phytother Res 2000; 14: 581-91.