

Efecto gastroprotector de *Equisetum Giganteum* (Cola de Caballo) y *Cortaderia Selloana* (Cortadera) en ratones

Toso, F.; Alvarez, H. L.; Marron, Y. M.; Toso, R.E.

Centro de Investigación y Desarrollo de Fármacos (CIDEF), Facultad de Ciencias Veterinarias, UNLPam. Calle 116 y 5. General Pico, La Pampa (6360).

Correspondencia: federico-toso@hotmail.com

Recibido: 12 de octubre de 2016

Aceptado: 30 de noviembre de 2016

Resumen

Se evaluó el efecto gastroprotector de dos plantas recolectadas en la Provincia de La Pampa, *Equisetum giganteum* L., n.v. cola de caballo (Eg) y *Cortaderia selloana* (Schult & Schult. f.) n.v. cortadera (Cs) utilizando un modelo de inducción de úlceras por hipotermia e inmovilización en ratones. Partes aéreas de las plantas fueron secadas en estufa por corriente de aire a 60 °C. La droga vegetal fue extraída empleando como solvente etanol:agua (1:1, v/v). Ratones *Mus musculus* se dividieron en grupos de 5 animales cada uno. El Grupo Testigo (GT) recibió una dosis vía oral (VO) de 0.5 ml de excipiente (Ex) compuesto de carboximetilcelulosa y tween 80 (1:1, v/v). El Grupo Control (GC) fue administrado vía subcutánea con una dosis de 0,05 mg/kg de atropina y una dosis de 0,5 ml de Ex VO. Los ratones de los Grupos Tratados GTEg y GTCs recibieron una dosis VO proveniente de 1 g de extracto hidroalcohólico desecado de Eg y Cs respectivamente. Los resultados fueron evaluados comparando los GC, GTEg y GTCs respecto al GT por medio del test "t" de Student. La atropina administrada en el GC previno la formación de úlceras en todos los animales. Las dos plantas evaluadas mostraron efecto gastroprotector significativo con respecto al GT ($p \leq 0,01$). En los GTEg y GTCs se previno totalmente la formación de úlceras en tres de los cinco ratones. Se concluye que las dos plantas evaluadas previenen las úlceras inducidas por estrés en ratones.

Palabras claves: extractos vegetales, farmacognosia, gastroprotector, citoprotector

Gastroprotective effect of Equisetum giganteum (Cola de caballo) and Cortaderia selloana (Cortadera) in rats

Abstract

The gastroprotective effect of two plants of La Pampa province *Equisetum giganteum* L. and *Cortaderiaselloana* (Schult&Schult. f.) were utilised in an ulcer incited model by hypothermia and immobilisation in rats. Aerial parts of the plants were dried in a heater by air flow at 60 °C. The vegetable drug was extracted by ethanol:water solvent (1:1, v/v). The *Mus musculus* rats were allotted in groups of five animals each. The observer group (OG) received an oral dose of 0,5 ml of excipient (Ex) composed by carboxymethylcellulose and tween 80 (1:1, v/v). The control group (CG) received 0,05 mg/kg of atropine subcutaneously and 0,5 ml of Ex orally, by contrast, the treated groups (GTeg and GTCs) received an oral dose of 1 gram hydro-alcoholic extract. The results, of both control and treatments groups, were compared and analysed with the results of the observed group by the student t-test. The atropine administered to the CG prevented the ulcer formation in all animals group. The two evaluated plants showed significant gastroprotective effect ($p \leq 0,01$) in relation to the CG. It concluded that the extract of the evaluated plants prevented the ulcer formation induced by stress in rats.

Keywords: vegetable extracts, farmacognosy, gastroprotective, cytoprotective

Introducción

El método de prospección al azar es empleado en la búsqueda de compuestos activos por parte de la industria farmacéutica (Cox y Balick, 1994; Khafagi y Dewedar, 2000). Estos estudios consisten en ensayar sistemáticamente distintas plantas para determinar la presencia de actividad farmacológica utilizando modelos experimentales *in vivo* o *in vitro*. Por otro lado, el más utilizado y que mayores aportes ha realizado a la farmacología, es el método basado en la información etnofarmacológica.

En el Centro de Investigación y Desarrollo de Fármacos (CIDEF) de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la UNLPam, rutinariamente se llevan a cabo ensayos que tienen por objetivo

confirmar la presencia de actividad gastroprotectora atribuida por el saber popular y por la metodología basada en prospección al azar.

Para llevar a cabo estos estudios, el CIDEF cuenta con un Banco de Extractos Vegetales (BEV) donde se conservan almacenadas muestras de extractos hidroalcohólicos de plantas nativas y naturalizadas de la Provincia de La Pampa, conservadas en condiciones de ser utilizadas en modelos *in vivo* e *in vitro* (Toso *et al.*, 2007).

Ensayos previos llevados a cabo en el CIDEF, aportaron información permitiendo seleccionar especies con actividad promisorias como *Gnaphalium gaudidraudianum* (Toso y Boeris, 2005a), *Jodinar hombifolia* (Toso y Boeris, 2005b), *Lippiaturbinata*, *Plantago lanceolata* y *Ruta chalepensis* (Toso *et al.*, 2006) entre otras. Estos estudios fueron llevados a cabo empleando un modelo de inducción de úlceras por estrés provocado por hipotermia e inmovilización en ratones (Toso y Skliar, 2000). Este modelo provoca úlceras como consecuencia de una serie de procesos fisiopatológicos que comienzan con la disminución del flujo sanguíneo de la mucosa gástrica (Jacobson, 1992). La escasa irrigación afecta los factores citoprotectores mediados por las prostaglandinas (Robert, 1979). La reducción en la secreción de mucus y bicarbonato provoca el debilitamiento progresivo de la barrera mucosa gástrica (Murakami *et al.*, 1985; Tackeuchi *et al.*, 1999). Estos acontecimientos son acompañados por un aumento de la motilidad gástrica que favorece el desprendimiento de mucus por un efecto erosivo mecánico permitiendo que el ácido clorhídrico dañe la pared del estómago (Lin y Tan, 1994).

Además del estrés, las úlceras pueden ser el resultado de alteraciones en la secreción del ácido clorhídrico, la disminución de los factores citoprotectores como efecto secundario de los antiinflamatorios no esteroides y la presencia de *Helicobacter spp.* como causa única o asociado a otra etiología (Hernández y Gollón, 2002). Entre otras causas asociadas o no a *Helicobacter spp.* pueden mencionarse la ingesta de alimentos inadecuados, en exceso, demasiado calientes o congelados. Pero independientemente del factor desencadenante, para que se lesione la mucosa gástrica el agente injurioso debe romper el equilibrio entre los mecanismos defensivos, que están representados finalmente por la barrera mucosa, y llegar a la pared del estómago (Zolezzi, 1998). Esta característica fundamentó la elección del método

de inducción de úlceras por estrés en ratones para realizar las búsquedas al azar. Todas aquellas plantas cuyo mecanismo de acción se relacione con el aumento de la síntesis de prostaglandinas y la secreción de mucus y bicarbonato, la disminución de la secreción de ácido y de la motilidad gástrica, aumenten el pH intragástrico o simplemente tengan un efecto protector directo sobre la mucosa gástrica, expresarán un cierto grado de actividad gastroprotectora al ser ensayadas con el modelo de estrés.

Aunque el modelo de estrés resulte sensible para detectar plantas con actividad gastroprotectora, es necesario emplear otros métodos para determinar el/los mecanismo/s de acción involucrado/s en la/s respuesta/s gastroprotectora.

De acuerdo al factor desencadenante de la lesión gástrica, algunos tratamientos resultarán más efectivos que otros. Por ejemplo, en úlceras provocadas por estrés, son efectivas las drogas con acción anticolinérgica y citoprotectoras, combinadas o no con ansiolíticos. Pero éstas, son de moderado efecto cuando se presentan alteraciones en la secreción del ácido clorhídrico o cuando se inhibe la síntesis de prostaglandinas por efecto de los AINEs. En estos casos se requiere de la administración de inhibidores de la bomba de protones o antihistamínicos H₂. En caso de detectarse la presencia de *Helicobacter spp.* se deberá instaurar un tratamiento combinando antibióticos con alguna de las drogas mencionadas (Brunton, 1996; Filinger, 2000). Los inhibidores de la bomba de protones y los anti H₂ también son efectivos en el tratamiento de las úlceras por estrés al elevar el pH gástrico, contribuyendo de esta manera a mantener la integridad de la debilitada barrera gástrica.

Los efectos secundarios de estos agentes antiulcerosos limitan su empleo en tratamientos prolongados. Por esta razón, resulta de interés investigar la acción de plantas con esta actividad ya que se ha demostrado que poseen compuestos bioactivos que podrían calificarlas para su uso clínico. Estudios fitoquímicos permitieron identificar distintos principios activos responsables de esta actividad y elucidar sus mecanismos de acción. Entre otros pueden mencionarse los flavonoides (Di Carlo *et al.*, 1993; Hammad y Abdala, 1997; Martín *et al.*, 1998), lactonas sesquiterpénicas (Giordano *et al.*, 1997; Herz y Sosa, 1998), taninos y alcaloides (Cola Miranda *et al.*, 2006) y aceites esenciales (Hiruma Lima *et al.*, 2002). El flavonoide hipoletin-8-glucósido, presente en el género *Sideritis* (Alcaraz y Hoult, 1985) y los

glucósidos fenólicos de la *Filipendula ulmaria* poseen actividad antiinflamatoria y citoprotectora gástrica. Los curcuminoides de la *Curcumalonga* han demostrado selectividad enzimática sobre la vía de la COX 2 protegiendo a la mucosa gástrica sin afectar la síntesis de prostaglandinas mediada por COX 1.

Como fue mencionado, el estrés produce un trastorno en la motilidad gástrica que puede ser antagonizado por agentes antiespasmódicos - anticolinérgicos como atropina e hioscina al reducir la acidez y los espasmos. Algunos compuestos presentes en las plantas que poseen un grupo α -metileno- γ -butirolactona poseen estas propiedades (Giordano *et al.*,1997). Experimentalmente, se puede demostrar este mecanismo de acción empleando atropina como droga control.

En este trabajo se evaluó el efecto gastroprotector de *Equisetum giganteum* L., n.v. cola de caballo y *Cortaderia selloana* (Schult&Schult f.) n.v. cortadera, en ratones a los cuales se les indujo daño gástrico por estrés provocado por hipotermia e inmovilización.

Equisetum giganteum L. ha sido empleada por la medicina popular principalmente como diurética (Sorarú y Bandoni, 1978; Hieronymus, 1882; Xifreda,1992; Schultz, 1997). Lahitte y Hurrel (1980) han mencionado otros usos como astringente, antidiarreico, antivenéreo, hepático, digestivo. Hieronymus (1882), ha coincidido con otros autores sobre su efecto diurético y astringente en diarreas. Wright *et al.* (2007) la mencionan como una de las plantas más promisorias por su efecto diurético. Se han identificado a través de estudios fitoquímicos por espectrometría de masas la presencia de flavonoides como la quercetina (Francescato *et al.*, 2013). Estos compuestos fenólicos tienen actividad antiulcerogénica comprobada (Toso y Skliar, 2007). Por otro lado, se justifican los estudios toxicológicos ya que Sorarú y Bandoni (1978) y Lahitte y Hurrel (1998), han mencionado que es tóxica para el ganado. Hieronymus (1882) señala que es tóxica para los bovinos pero no para los equinos.

Cortaderia selloana (Schult&Schult. f.) tampoco posee antecedentes etnobotánicos que indiquen o sugieran su uso como gastroprotectora. Ragonese (1995) la señala como tóxica y Del Vitto *et al.* (1997) para usos en afecciones hepáticas y renales.

Materiales y Métodos

- *Obtención de los extractos:* los extractos hidroalcohólicos de *Equisetum giganteum* (Eg) y *Cortaderia selloana* (Cs), fueron provistos por el Banco de Extractos Vegetales del CIDEF, preparados y conservados por el método descrito por Toso *et al.* (2007).
- *Animales de experimentación:* se utilizaron ratones *Mus musculus* de 25 – 28 g de peso provistos por el Bioterio de la Facultad de Ciencias Veterinarias, UNLPam. Los animales fueron sometidos a ayuno completo 12 h antes de los ensayos utilizando jaulas acondicionadas para evitar la coprofagia. Fueron separados en grupos de cinco animales.
- *Dosis y preparación de los extractos y fármaco de referencia:* el extracto hidroalcohólico proveniente de 1 g de partes aéreas desecadas de Eg y Cs fueron resuspendidos hasta un volumen de 0,5 ml en un vehículo compuesto por una mezcla de carboximetilcelulosa al 0,1 % y tween 80 al 0,05 % (1:1, v/v) (Ex). Se administraron respectivamente por vía oral utilizando una sonda gástrica quedando conformados el Grupo Tratado con Eg (GTEg) y el Grupo Tratado con Cs (GTCs). Como droga de referencia se administró al Grupo Control (GC) una dosis 0,05 mg/kg de atropina por vía intraperitoneal. El Grupo Testigo (GT) recibió una dosis de 0,5 ml de Ex. Todas las dosis fueron preparadas inmediatamente antes de ser administradas.
- *Inducción de úlceras gástricas por estrés:* se empleó el método descrito por Yesilada *et al.* (1999) modificado por Toso *et al.* (2002) que induce úlceras por hipotermia e inmovilización. Todos los Grupos recibieron su tratamiento y fueron sometidos a estrés durante 4:30 h. Fueron sacrificados con monóxido de carbono y se extrajeron los estómagos para insuflarlos con agua destilada y fijarlos en formol al 10 % durante 12 h. Se abrieron por la curvatura mayor y se tomaron fotografías de la superficie. El área ulcerada (AU) se midió utilizando un analizador de imágenes y expresó en mm². El porcentaje de inhibición logrado por los extractos en los grupos GTEg y GTCs en relación al GT se calculó utilizando la fórmula $[(AU_{\text{Grupotestigo}} - AU_{\text{Grupo tratado}} / AU_{\text{Grupotestigo}}) \times 100]$. Para calcular el porcentaje de inhibición en el GC se empleó la fórmula $[(AU_{\text{Grupo testigo}} - AU_{\text{Grupo control}} / AU_{\text{Grupo testigo}}) \times 100]$. El efecto de la droga de

referencia y de los extractos fue comparado con respecto al GT utilizando el test t de Student.

Resultados

Tabla 1. Efecto gastroprotector de *Cortadeira selloana* y *Equisetum giganteum* en ratones sometidos a estrés por hipotermia e inmovilización

Grupos	Dosis	Área ulcerada ^b ($\bar{X} \pm D.S.$)	Tasa de prevención de úlcera ^c	Inhibición (%)
GT	Ex	2,6 \pm 0,5	0/5	0
GC	Atropina	0,0 \pm 0,0	0/5	100
GTCs	Cs ^a	0,03 0,01*	2/5	98,8
GTEg	Eg ^a	0,02 0,01*	2/5	99,2

GT: Grupo Testigo, GC: Grupo Control, GTCs: Grupo Tratado con *Cortadeira selloana* y GTEg: Grupo Tratado con *Equisetum giganteum*.

^aCs: extracto seco de *Cortadeiraa selloana* y Eg: extracto seco de *Equisetum giganteum* provenientes de 1 g de materia seca administrado a cada animal por vía oral.

^bTotal de la superficie ulcerada de la mucosa gástrica expresada en mm².

^cNúmero de animales en los cuales el extracto inhibió totalmente la formación de úlceras respecto al total.

*Test "t" de Student $p \leq 0,01$; n=5. Comparación del GT con respecto a los demás grupos.

En la Tabla 1 se observa que el modelo de estrés logró producir lesiones ulcerosas gástricas en todos los animales del GC. La droga de referencia inhibió la formación de úlceras en todos los animales. Los extractos hidroalcohólicos de Cs y EG inhibieron la formación de úlceras en tres de los cinco animales. Los dos animales pertenecientes a los GTCs y GTEg mostraron lesiones pequeñas y focalizadas, evidenciando el efecto gastroprotector de estos extractos ($p \leq 0,01$) y mostrando un porcentaje de inhibición del 98.8% y 99.2% respectivamente.

Discusión y Conclusiones

La ausencia de lesiones en los animales del GC tratados con atropina está relacionada con la disminución de la motilidad y la secreción gástrica (Murakami *et al.*, 1985). Sin embargo, el alcance de este modelo experimental no permite determinar si el mecanismo de acción involucrado en la respuesta gastroprotectora observada sea consecuencia solamente de estos efectos. Otros trabajos llevan a pensar que es necesario emplear distintos modelos experimentales para determinar la presencia de otros mecanismos de acción como por ejemplo la modificación del pH intragástrico (Lin y Tan, 1994) o el aumento de prostaglandinas (Robert, 1979) entre otros.

Los resultados obtenidos en las condiciones de estos ensayos permiten concluir que los extractos hidroalcohólicos de *Cortadeira selloana* y *Equisetum giganteum* previenen las úlceras gástricas inducidas por estrés en animales sometidos a hipotermia e inmovilización.

Bibliografía

- Alcaraz, M. J.; Houtl, J. R. 1985.** Actions of flavonoids and the novel anti-inflammatory flavone, hypolaetin-8-glucoside, on prostaglandin biosynthesis and inactivation. *Biochemical Pharmacology*, 34: 2477-2482.
- Brunton, L. L. 1996.** Fármacos para el control de la acidez gástrica y el tratamiento de úlceras pépticas. En: *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 9° edición (J. G. Hardman, L. E. Limbird y A. Goodman Gilman, eds.). Ed. Interamericana McGraw-Hill, México D. F., México. Pp. 965-980.
- Cola Miranda, M.; Barbastefano, V.; Hiruma-Lima, C.; Calvo, T. R.; Vilegas, W.; Monteiro Souza Brito, A. R. 2006.** Antiulcerogenic activity of *Indigo truxillensis* Kunth *Biota Neotropica*, 6: 12-15.
- Cox, P.; Balick, M. 1994.** The ethnobotanical approach to drug discovery. *Scientific American*, 271: 82-87.
- Del Vitto, L. A., E. M. Petenatti y M. E. Petenatti. 1998.** Recursos Herbolarios de San Luis (República Argentina). Segunda parte: plantas exóticas cultivadas, adventicias y/o naturalizadas. *Multequina*, 7: 29-48.
- Di Carlo, G.; Autore, G.; Izzo, A. A.; Maiolino, P.; Mascolo, N.; Viola, P.; Diurno, M. V.; Capasso, F. 1993.** Inhibition of intestinal motility and secretion by flavonoids in mice and rats: structure-activity relationships. *The Journal Pharmacy and Pharmacology*, 45: 1054-1059.
- Filinger, E. 2000.** Fármacos usados para el control de la acidez gástrica y el tratamiento de la úlcera gástrica. *Acta Farmacéutica Bonaerense*, 19: 133-142.

- Francescato, L. N.; Debenedetti, S. L.; Schwanz, T. G.; Bassani, V. L.; Henriques, A. T. 2013.** Identification of phenolic compounds in *Equisetum giganteum* by LC-ESI-MS/MS and a new approach to total flavonoid quantification. *Talanta*, 105: 192-203.
- Giordano, O. S.; Guerreiro, E.; Guzman, J. A.; Penissi, A. B.; Piezzi, R. S. 1997.** Citoprotectores gastrointestinales obtenidos a partir de especies vegetales. *Prensa Médica Argentina*, 84: 890-899.
- Hammad, H. H.; Abdalla, S. S. 1997.** Pharmacological effects of selected flavonoids on rat isolated ileum: structure-activity relationship. *Gen. Pharmac.*, 28: 767-771.
- Hernández, C. A.; Gollón, M. V. 2002.** Helicobacteres gástricos de perros y gatos: mínimo riesgo en salud pública. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias*, 17: 267-273.
- Hertz, W.; Sosa, V. 1988.** Sesquiterpene lactones and other constituents of *Arnica acaulis*. *Phytochemistry*, 27: 155 - 159.
- Hieronymus, J. 1881.** *Plantae Diaphoricae Florae Argentinae*. *Boletín Academia Nacional Ciencias, Córdoba* 4 (2): 199-598.
- Hiruma Lima, C. A.; Gracioso, J. S.; Bighetti, E. J.; Grassi Kassisse, D. M.; Nunes, D. S.; Brito, A. R. 2002.** Effect of essential oil obtained from *Croton cajucara* Benth on gastric ulcer healing and protective factors of the gastric mucosa. *Phytomedicine*, 9: 523-529.
- Jacobson, E. D. 1992.** Circulatory mechanisms of gastric mucosal damage and protection. *Gastroenterology*, 102: 1788-1800.
- Khafagi, I.; Dewedar, A. 2000.** The efficiency of random versus ethnodirected research in the evaluation of Sinai medicinal plants for bioactive compounds. *Journal Ethnopharmacology*, 71: 365-376.
- Lahitte, H. B. y Hurrell J. A. 1998.** *Plantas Medicinales Rioplatenses*. Ed. Lola. Buenos Aires. Pp 240.
- Lin, W. C.; Tan, T. W. 1994.** The role of gastric muscle relaxation in cytoprotection induced by San-huang-xie-xin-tang in rats. *Journal Ethnopharmacology*, 44: 171-179.
- Martín, M. J.; La Casa, C.; Alarcón de la Lastra, C.; Cabeza, J.; Villegas, I.; Motilva, V. 1998.** Anti-oxidant mechanisms involved in gastroprotective effects of quercetin. *Journal of Biosciences*, 53: 82-88.
- Murakami, M.; Lam, S. K.; Inada, M. 1985.** Pathophysiology and pathogenesis of acute gastric mucosal lesions after hypothermic restraint stress in rats. *Gastroenterology*, 88: 660 - 665.
- Ragonese, A. E. 1955.** Plantas tóxicas para el ganado en la Región Central Argentina. *Revista Facultad de Agronomía de UNLP*, 31 (2): 133-338.
- Robert, A.; Nezamis, J.; Lancaster, C.; Hanchar, A. 1979.** Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl and thermal injury. *Gastroenterology*, 77: 433-443.
- Schulz, A. G. 1997.** Algunas plantas usuales del nordeste argentino. *Parodiana*, 10 (1-2): 211-241.
- Sorarú, S. B. y A. L. Bandoni. 1978.** *Plantas de la Medicina Popular Argentina*. Ed. Albatros. Buenos Aires. P. 163.
- Takeuchi, K.; Suzuki, K.; Araki, H.; Mizoguchi, H.; Sugamoto, S.; Umehara, T. 1999.** Roles of endogenous prostaglandins and nitric oxide in

- gastroduodenal ulcerogenic responses induced in rats by hypothermic stress. *Journal of Physiology*, 93: 423 - 431.
- Toso, R. E.; Skliar, M. I. 2000.** Efecto de la indometacina sobre la citoprotección de extractos de *centaurea solstitialis* contra ulceras gástricas inducidas por estrés en ratones *Ciencia Veterinaria*. 2: 16 – 20.
- Toso, R. E.; Skliar, M. I. 2002.** Aislamiento, identificación y cuantificación de compuestos con actividad gastroprotectora presentes en *Centaurea solstitialis*. *Ciencia Veterinaria*. 4: 17 – 27.
- Toso, R. E.; Boeris, M. A. 2005a.** Evaluación del efecto antiulceroso de *Acemilladecumbens* y *Gnaphaliumgaudichaudianum*. Memorias de la IV Jornada de Ciencia y Técnica. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Pampa. P. 9.
- Toso, R. E.; Boeris, M. A. 2005b.** Evaluación del efecto antiinflamatorio y protector gástrico de *Jodinar hombifolia*. Memorias de la IV Jornada de Ciencia y Técnica. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Pampa. P. 7.
- Toso, R. E.; Steibel, P. E.; Troiani, H. O.; Oriani, D. S.; Ardoino, S.; Toribio, M.; Boeris, M. 2006.** Búsqueda sistematizada de plantas con actividad farmacológica utilizando el Banco de Extractos Vegetales de plantas nativas y naturalizadas de la Provincia de La Pampa. Vol 8. Versión electrónica: <http://www.vet.unlpam.edu.ar/~matervet/revistanro8/indice.htm>.
- Toso, R. E.; Toribio, M. S.; Mengelle, P.; Boeris, P. 2007.** Plantas de la Provincia de La Pampa, Argentina, con actividad gastroprotectora y antiespasmódica. *InVet*, 9. Versión electrónica: <http://www.fvet.uba.ar/invet/lapampa.pdf>.
- Wright, C. I.; Van-Buren, L.; Kroner, C. I.; Koning, M. M. 2007.** Herbal medicines as diuretics: a review of the scientific evidence. *Journal Ethnopharmacology*, 114: 1 – 13.
- Yesilada, E.; Gurbuz, I.; Shibata, H. 1999.** Screening of Turkish anti-ulcerogenic folk remedies for anti-*Helicobacter pylori* activity. *Journal Ethnopharmacology*, 3: 289 - 293.
- Xifreda, C. C. 1982.** Plantas útiles de la Flora de la Provincia de Buenos Aires. Situación Ambiental de la Provincia de Buenos Aires. Comisión Investigaciones Científicas (CIC) 10: 3-65.
- Zolezzi, A. 1998.** Tratamiento de la Úlcera Péptica. *Revista Gastroenterología de Perú*, 18: 27-32.