

## EFFECTO ANTIULCEROSO DE FORMULAS QUE CONTIENEN UN EXTRACTO DE *Aloe vera* L. (SABILA)

*Lic. Alicia Alvarez*,<sup>1</sup> *Lic. Irina Ramos*,<sup>2</sup> *Ing. Yamilet Robaina*,<sup>3</sup> *Lic. Graciela Pérez*,<sup>3</sup>  
*Téc. Marina Cuevas*<sup>4</sup> y *Téc. Carmen Carrillo*<sup>5</sup>

### RESUMEN

Se estudió el efecto de fórmulas que contenían un extracto de *Aloe vera* L. sobre las lesiones de la mucosa gástrica de ratas, producidas por los modelos experimentales de estrés, etanol e indometacina. Se usaron tres fórmulas que contenían un extracto de la planta en concentraciones de 12,5; 25 y 50 %, respectivamente, en un vehículo en forma de gel. Se usaron cinco grupos de tratamiento que recibieron, por vía oral, cada una de las fórmulas en dosis que correspondieron a 3,6; 7,4 y 14,6 mg del material vegetal/kg de peso, respectivamente, durante cinco días; un grupo control que recibió el vehículo solamente y un grupo que recibió agua común. Se determinó también el efecto de la fórmula que contenía el extracto al 50 % sobre la secreción ácida basal y sobre la generación de prostaglandinas ( $\text{PGE}_2$  y 6-keto- $\text{PGF}_1$ ) en la mucosa gástrica. De las fórmulas probadas, sólo la que contenía el extracto al 50 % disminuyeron significativamente el número y la severidad de las lesiones gástricas inducidas por los tres agentes ulcerógenos, sin afectar la secreción ácida. Esta fórmula tampoco afectó la generación mucosal de prostaglandinas. Se concluye que la fórmula con extracto de *Aloe vera* al 50 % podría constituir una alternativa terapéutica en el tratamiento de la úlcera gastroduodenal y que su acción gastroprotectora parece ser independiente de la secreción de ácido y de la generación de prostaglandinas en la mucosa gástrica.

**Palabras clave:** *Aloe*; AGENTES ANTIULCEROSOS; QUIMICA FARMACEUTICA; MUCOSA GASTRICA; RATAS.

### INTRODUCCION

Las investigaciones de los efectos medicinales del *Aloe vera* L., llamado también *Aloe barbadensis* Mill., comenzaron en la década del 30 cuando se comprobó que la aplicación tópica de las hojas frescas curaba las quemaduras térmicas, las derma-

titis y ulceraciones producidas por radiaciones.<sup>1-3</sup>

Estas investigaciones preliminares fueron más bien de tipo descriptivas de hallazgos en casos aislados, pero condujeron a la realización de estudios en animales de laboratorio.<sup>4,5</sup> En 1963, Blitz *et al.*<sup>6</sup> reportaron el uso beneficioso del parénquima gelatinoso de la hoja de *Aloe vera* en el tratamiento

<sup>1</sup> Investigadora Auxiliar.

<sup>2</sup> Doctora en Ciencias.

<sup>3</sup> Investigadora Agregada.

<sup>4</sup> Técnica en Gastroenterología.

<sup>5</sup> Técnica en Investigaciones.

de úlceras pépticas. Estos autores atribuyeron el efecto antiulceroso a la aglutinación de pepsina, inhibición de la secreción de ácido y a un efecto detoxificador en general. Posteriormente, en 1986, Parmar *et al.*<sup>7</sup> estudiaron la actividad antiulcerosa del exudado y del parénquima gelatinoso de las hojas de *Aloe vera* y reportaron que no encontraron efecto protector en ninguno de los modelos experimentales utilizados. Estos resultados contradecían las observaciones sobre la efectividad del *Aloe*, reportada con anterioridad.

Por los antecedentes anteriores y creciente interés en nuestro país por el estudio científico de las múltiples propiedades medicinales atribuidas a esta especie vegetal, decidimos investigar si el *Aloe vera* L., que crece en Cuba, presentaba actividad antiulcerosa.<sup>8,9</sup> Se obtuvo como resultado que la administración oral de jugo y extractos de esta planta, en ratas, disminuyó significativamente el daño producido en la mucosa gástrica por causa del estrés por inmovilización a baja temperatura y por etanol.

Basado en estos resultados y con vistas a su utilización posterior en un ensayo clínico, se decidió evaluar la efectividad de una forma farmacéutica (gel oral) que contenía extracto de *Aloe vera* en diferentes concentraciones. Así, los objetivos de este trabajo fueron: validar la actividad antiulcerosa de estas formas farmacéuticas en tres modelos experimentales de inducción de lesiones gástricas, determinar cuál proporciona mejores resultados y dilucidar si la secreción ácida y la generación de prostaglandinas desempeña alguna función en la actividad antiulcerosa de estas fórmulas.

## MATERIALES Y METODOS

### Primera serie experimental

Se usaron ratas Wistar y Long Evans de uno y otro sexos y de 150 a 200 g de peso corporal, suministradas por el CENPALAB.

Las formas farmacéuticas probadas fueron preparadas en el CIDEM y consistieron en un vehículo en forma de gel que contenía un extracto de *Aloe vera* en concentraciones de 12,5; 25 y 50 %, respectivamente. Las dosis administradas a los animales se calcularon según el contenido de sólidos totales del extracto. Para las fórmulas que contenían extracto al 12,5; 25 y 50 %, las dosis fueron de 3,6; 7,4 y 14,6 mg de material vegetal/kg de peso corporal, respectivamente.

### Modelo 1

Como primer modelo de inducción de lesiones agudas de la mucosa gástrica se utilizó el estrés por inmovilización a baja temperatura.<sup>10</sup> Se hicieron al azar cinco grupos de 6 a 10 animales cada uno, se les administró durante cinco días 1 mL diario por vía oral de las sustancias siguientes:

	Dosis (mg/kg/día)
Grupo I: placebo (gel sin extracto de <i>Aloe</i> )	-
Grupo II: gel de <i>Aloe</i> al 12,5 %	3,6
Grupo III: gel de <i>Aloe</i> al 25 %	7,4
Grupo IV: gel de <i>Aloe</i> al 50 %	14,6
Grupo V: agua común	-

Al cuarto día de tratamiento y posterior a 24 h de ayuno en jaulas anticoprogáficas, los animales se inmovilizaron sobre una tabla, se ataron por las extremidades y la cabeza y se pusieron en frío a una temperatura de 8 °C durante dos horas. Luego se devolvieron a las mismas jaulas desprovistas de comida y con libre acceso al agua. El quinto día, después de la administración de las sustancias probadas, se volvieron a someter al mismo proceso de estrés; una vez concluido, se sacrificaron y se extrajeron los estómagos para el análisis macroscópico de las lesiones.

### Modelo 2

El segundo modelo utilizado para la inducción de las lesiones gástricas fue el de etanol.<sup>11</sup> Se hicieron al azar cinco grupos de 11 a 13 animales cada uno, los cuales fueron tratados de igual forma que en el modelo anterior. Al quinto día, después de 24 h de ayuno, los animales recibieron el producto correspondiente y 30 min después se les administró 1 mL de etanol absoluto por vía oral. Se sacrificaron una hora después y se extrajeron los estómagos para ser analizados macroscópicamente.

### Modelo 3

Se empleó el modelo de inducción de lesiones gástricas por indometacina.<sup>12</sup> Los animales se distribuyeron al azar en cinco grupos de 9 a 11 animales cada uno, los cuales fueron tratados de igual forma que en los dos modelos anteriores. Al quinto día, después de 24 h de ayuno se les administró la sustancia correspondiente y 30 min después se les

dió por vía oral indometacina, en dosis de 15 mg/kg en NaHCO<sub>3</sub> al 5 %, en una concentración de solución de 5 mg/mL y un volumen de dosificación de 3 mL/kg. Los animales se sacrificaron seis horas después y los estómagos se extrajeron para su análisis macroscópico.

Como indicadores del grado de daño de la mucosa gástrica se tomaron en cuenta el número y la severidad de las lesiones.<sup>13</sup>

## Segunda serie experimental

### Estudio de la secreción ácida gástrica basal

Se usaron ratas Wistar machos que se distribuyeron en tres grupos de 5 a 7 ratas cada uno. Un grupo fue tratado con gel de *Aloe* al 50 %, en dosis de 14,6 mg/kg/día durante cinco días, otro grupo recibió solamente gel sin extracto durante igual período y el tercero recibió agua común. Al quinto día, después de 24 h en ayuno, se administraron las sustancias correspondientes por vía oral y una hora después se practicó una incisión media abdominal, bajo anestesia ligera con éter; se ligó el píloro con seda quirúrgica para evitar cualquier daño en los vasos sanguíneos y el estómago; se suturó la pared abdominal y se devolvieron los animales a sus jaulas. Después de cuatro horas se sacrificaron por dislocación cervical, se extrajeron los estómagos y se colectaron los contenidos. Se centrifugaron a 3 000 rpm durante 10 min y se utilizó el sobrenadante para las determinaciones de volumen, acidez y pH. La acidez total se determinó por titulación con NaOH 0,1 N y rojo fenol como indicador.

### Tercera serie experimental

#### Efecto del gel de *Aloe* al 50 % sobre la generación de prostaglandinas en la mucosa gástrica

Se utilizaron ratas Wistar machos que se dividieron en dos grupos de 9 a 14 animales cada uno.

Al primero se le administró gel de *Aloe* al 50 % por vía oral, en dosis de 11,5 mg/kg/día durante cinco días. Al cuarto día, los animales de este grupo fueron puestos en ayuno con libre acceso al agua y al quinto día, una hora después de administrado el producto, se sacrificaron por dislocación cervical. Inmediatamente se extrajeron los estómagos y se obtuvieron muestras de mucosa fúndica mediante raspado con una hoja de bisturí. Las muestras se guardaron a -20 °C para la posterior determinación de la generación mucosal de PGE<sub>2</sub> y 6-keto-PGF<sub>1α</sub>. El segundo grupo estuvo formado por ratas intactas que no recibieron ningún tratamiento y fueron puestas en ayuno 24 h antes de ser sacrificadas para la obtención de la muestra de mucosa gástrica.

Todas las muestras fueron sometidas a un proceso de extracción y síntesis de prostaglandinas en el tejido mucosal.<sup>14</sup> En los extractos resultantes se determinó la concentración de PGE<sub>2</sub> y 6-keto-PGF<sub>1α</sub> por radioinmunoensayo mediante la utilización de *kits* comerciales (Amersham, Inglaterra).

En todas las series experimentales el análisis estadístico de los datos se realizó mediante la prueba t de Student según el programa estadístico Microstat. Los datos se expresaron mediante las medias ± error estándar y se consideraron diferencias significativas para p < 0,05.

## RESULTADOS

### Primera serie experimental

Según las observaciones realizadas en la mucosa gástrica de los animales, en los tres modelos se encontraron que, sólo en las ratas tratadas con el gel de *Aloe* al 50 %, el número y la severidad de las lesiones resultaron significativamente menores que en las que recibieron el placebo, excepto en el modelo de estrés, donde sólo la severidad disminuyó de manera significativa. En el modelo de estrés esta formulación produjo una inhibición del

Tabla 1. Efectos de las sustancias ensayadas sobre las lesiones gástricas producidas en ratas según el modelo experimental de estrés por inmovilización a baja temperatura

Tratamiento	N	Número de lesiones	% de inhibición	Severidad de las lesiones	% de inhibición
Placebo	10	8,90 ± 2,2	-	10,20 ± 2,4	-
Gel de <i>Aloe</i>	9	4,00 ± 1,4	55,6	4,11 ± 1,5*	59,70
Gel de <i>Aloe</i>	9	8,55 ± 1,1	3,93	10,44 ± 1,2	- 2,35
Gel de <i>Aloe</i>	9	5,90 ± 1,7	33,71	6,50 ± 1,9	-
Agua común	10	14,60 ± 3,6	-	17,50 ± 4,2	-

N: Número de animales.

\* p < 0,05 (disminución en relación con el placebo).

número de lesiones del 55,06 % y de la severidad del 59,70 %; en el modelo de etanol la inhibición del número y la severidad de las lesiones fueron de 62,64 y 75,38 %, respectivamente; en el modelo de indometacina la inhibición del número de lesiones fue de 53,84 % y de la severidad 62,37 % (tablas 1, 2 y 3).

## Segunda serie experimental

Los resultados obtenidos en el estudio de la secreción ácida gástrica basal se muestran en la tabla 4. La administración del gel de *Aloe* al 50 % mostró una tendencia a disminuir el volumen y el pH, y a incrementar la acidez de la secreción gástrica,

Tabla 2. Efectos de las sustancias ensayadas sobre las lesiones gástricas producidas en ratas por el modelo experimental de etanol

Tratamiento	N	Número de lesiones	% de inhibición	Severidad de las lesiones	% de inhibición
Placebo	13	10,92 ± 2,2	-	21,85 ± 5,1	-
Gel de <i>Aloe</i> al 50 %	13	4,08 ± 1,3**	62,64	5,38 ± 1,8*	75,38
Gel de <i>Aloe</i> al 25 %	13	6,00 ± 1,3*	45,05	12,85 ± 3,1	41,19
Gel de <i>Aloe</i> al 12,5 %	11	8,36 ± 1,3	23,44	13,64 ± 2,4	37,57
Agua común	12	12,08 ± 1,4	-	31,33 ± 5,2	-

N: Número de animales.

\*p < 0,05 (disminución en relación con el placebo).

\*\*p < 0,01 (disminución en relación con el placebo).

Tabla 3. Efectos de las sustancias ensayadas sobre las lesiones gástricas producidas en ratas por el modelo experimental de indometacina

Tratamiento	N	Número de lesiones	% de inhibición	Severidad de las lesiones	% de inhibición
Placebo	11	13,00 ± 2,2	-	16,90 ± 2,9	-
Gel de <i>Aloe</i> al 50 %	11	6,00 ± 1,3**	53,84	3,36 ± 1,4**	63,37
Gel de <i>Aloe</i> al 25 %	11	12,00 ± 3,3	7,69	13,50 ± 3,7	20,12
Gel de <i>Aloe</i> al 12,5 %	9	9,00 ± 3,2	30,77	11,56 ± 4,3	31,60
Agua común	11	11,40 ± 2,4	-	15,10 ± 4,1	-

N: Número de animales.

\*\*p < 0,01 (disminución en relación con el placebo).

Tabla 4. Efecto del gel de *Aloe* al 50 % sobre la secreción ácida gástrica basal en ratas

Tratamiento	N	Volumen (mL/hora)	Acidez (mEq/L)	pH
Placebo	7	1,09 ± 0,6	57,47 ± 39,1	1,9 ± 0,8
Gel de <i>Aloe</i> al 50 %	5	0,79 ± 0,5	64,80 ± 5,0	1,2 ± 0,3 <sup>a</sup>
Agua común	6	0,66 ± 0,2	51,50 ± 22,8	2,0 ± 0,8

N: Número de animales.

<sup>a</sup> p < 0,05 (disminución en relación con el grupo que recibió agua común).

Tabla 5. Efecto de la administración oral del gel de *Aloe* al 50 % sobre la generación de prostaglandinas en la mucosa fúndica de ratas

Tratamiento	PGE <sub>2</sub> (ng/g de tejido)	6-keto-PGF <sub>1α</sub> (ng/g de tejido)
Control (ningún tratamiento)	15,14 ± 2,4 (14)	40,80 ± 7,2 (12)
Gel de <i>Aloe</i> al 50 %	13,87 ± 2,5 (10)	34,67 ± 4,6 (9)

(N): Número de animales utilizado en cada grupo de determinaciones.

pero los valores obtenidos de estas variables no mostraron diferencias significativas con los del grupo que recibió placebo.

### Tercera serie experimental

La generación de PGE<sub>2</sub> y de 6-keto-PGF<sub>1α</sub> en la mucosa fúndica de las ratas que recibieron el gel de *Aloe* al 50 % fue similar a la observada en las ratas intactas que no recibieron ningún tratamiento (tabla 5).

## DISCUSION

El análisis de los resultados obtenidos en este estudio nos permite afirmar que el gel oral de *Aloe* al 50 %, en dosis de 14,6 mg/kg/día, durante cinco días, es una forma farmacéutica que posee acción protectora sobre la mucosa gástrica de ratas, al disminuir significativamente el número y la severidad de las lesiones inducidas por etanol e indometacina, y la severidad de las lesiones inducidas debido al estrés por inmovilización a baja temperatura. No conocemos su mecanismo de acción específico, pero los modelos de inducción de úlceras usados garantizan que se hallan explorado diferentes vías por las cuales es factible la aparición de estas lesiones en la mucosa gástrica de animales de experimentación.

Entre los mecanismos patogénicos, responsables de las lesiones de la mucosa gástrica inducidas por estrés, se invocan trastornos de la microcirculación mucosal,<sup>15</sup> incremento en la secreción ácida<sup>16</sup> y depleción de *mucus*.<sup>17</sup> En el presente trabajo encontramos que la administración del gel de *Aloe* al 50 % no produjo cambios significativos en la secreción ácida gástrica respecto al placebo, lo que podemos inferir que el efecto antiulceroso de esta fórmula en el modelo de inmovilización a baja temperatura, no está relacionado con una disminución de la secreción ácida gástrica.

En el daño inducido de la mucosa gástrica por etanol se observan alteraciones en el flujo sanguíneo mucosal que contribuyen al estasis sanguíneo, incremento de la permeabilidad vascular y necrosis del tejido.<sup>18,19</sup> Los productos de la vía 5-lipooxigenasa, fundamentalmente leucotrienos,<sup>20</sup> así como moduladores de la función vascular como el factor de activación plaquetaria (PAF),<sup>21</sup> también pueden desempeñar una función importante en el desarrollo de estas lesiones. En este estudio, el gel de *Aloe* al 50 % protegió significativamente la mucosa gástrica contra el daño inducido por etanol absoluto.

En el modelo de indometacina se conoce que esta droga, cuando actúa sobre la cascada del ácido araquidónico, es capaz de inhibir la enzima ciclooxigenasa y, como consecuencia, interrumpir la síntesis de prostaglandinas, compuestos a los que se les atribuye un papel importante en el mantenimiento de la integridad de la mucosa gástrica.<sup>22</sup>

En este estudio, el gel de *Aloe* al 50 % también protegió significativamente la mucosa gástrica contra el daño inducido por la indometacina, aunque no encontramos que su administración indujera a un incremento en la generación mucosal de PGE<sub>2</sub> y 6-keto-PGF<sub>1α</sub>, en comparación con ratas intactas que no recibieron ningún tratamiento.

Estos resultados nos hacen suponer que en el modelo de indometacina el gel de *Aloe* al 50 % ejerce su efecto antiulceroso mediante algún otro mecanismo independiente de la generación mucosal de prostaglandinas. Se ha reportado que puede haber protección de la mucosa gástrica a pesar de una disminución en la producción mucosal de prostaglandinas. Así, Hawkey *et al.*<sup>23</sup> reportaron la ocurrencia de citoprotección adaptativa por etanol al 20 % en ratas que habían sido pretratadas con indometacina en dosis de 10 mg/kg, y Konturek *et al.*<sup>24</sup> encontraron que el De-Nol tuvo acción protectora sobre el microsangramiento gástrico inducido por otro agente antiinflamatorio no esterooidal (aspirina) a pesar de una marcada supresión en la producción mucosal de PGE<sub>2</sub>.

El hecho de que el gel de *Aloe* al 50 % tuviera una acción protectora sobre la mucosa gástrica en los tres modelos experimentales utilizados, hace más engorroso suponer la vía o vías específicas por las cuales pudiera estar actuando de forma beneficiosa esta forma farmacéutica.

## CONCLUSIONES

1. El gel oral de *Aloe* al 50 % fue la única de las fórmulas que mostró actividad antiulcerosa en los modelos experimentales de estrés, etanol e indometacina.
2. El efecto antiulceroso de esta forma farmacéutica parece no estar relacionado con una disminución de la secreción ácida gástrica, ni con un mecanismo mediado por prostaglandinas.
3. Se recomienda validar la actividad antiulcerosa del gel oral de *Aloe* al 50 % mediante un ensayo clínico.

## SUMMARY

Authors studies the effect of formulae containing extract of *Aloe vera* L, on injuries of gastric mucosa of rats, produced by experimental models of stress, ethanol, and indomethacin. Three formulae were used, containing an extract of this plant in concentrations of 12,5; 25, and 50 %, respectively, in gel shaped. Five groups were used, which given per os, each of the formulae in doses corresponding to 3,6; 7,4, and 14,6 mg of vegetable material/kg weight, respectively, for 5 days; one control group given tap water. Effect of formula was also assessed, which contained 50 % of the extract on acid base secretion and on mucosal generation of prostaglandins (PGE<sub>2</sub> and 6-keto-PGF<sub>1α</sub>) in gastric mucosa. We concluded that formula containing 50 % extract of *Aloe vera*, will be a therapeutic alternative in treatment of gastroduodenal ulcer and so its gastroprotective action seems to be independent of secretion of acid and of generation of prostaglandins in gastric mucosa.

**Key words:** *Aloe*; ANTI-ULCER AGENTS; CHEMISTRY PHARMACEUTICAL; GASTRIC MUCOSA; RATS.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Collins CE, Collins C. Roentgen dermatitis treated with fresh whole leaf of *Aloe vera*. Am J Roentgenol 1935;33:396-97.
2. Loveman AB. Leaf of *Aloe vera* intreatment of Roentgen ray ulcers. Arch Dermatol Syphilol 1937;36:838-43.
3. Mandeville FB. *Aloe vera* in the treatment of radiation ulcers of mucous membranes. Radiology 1939;32:598-9.
4. Rowe TD, Lovell BK, Parks LM. Further observations of the use of *Aloe vera* leaf in the treatment of third-degree X-ray reactions. J Am Pharm Ass 1941;30:266-9.
5. Lushbaugh CC, Hale DB. Experimental acute radiodermatitis following Beta radiation.V. Histopathological study of the mode of action of therapy with *Aloe vera*. Cancer 1953;6:690-8.
6. Blitz JJ, Smith JW, Gerard JR. *Aloe vera* gel in peptic ulcer therapy: preliminary report. J Am Osteopathic Ass 1963;62:731-5.
7. Parmar NS, Tariq M, Al-Yahya MA, Ageel AM, Al-Said MS. Evaluation of *Aloe vera* leaf exudate and gel for gastric and duodenal anti-ulcer activity. Fitoterapia 1986;57(5):380-3.
8. Alvarez Avalos A, Quintero Díaz M, Larionova M, Cuevas Guerrero M. Efectos de la administración de *Aloe barbadensis* en el desarrollo de úlceras gástricas experimentales en ratas. Rev Cubana Farm 1988;22(3):91-7.
9. Alvarez Avalos A, Quintero Diaz M, Larionova M, Estevez Nieto A. Efectos del *Aloe barbadensis* sobre las lesiones y la secreción gástricas producidas por etanol y estrés en ratas. Rev Cubana Farm 1989;23(3):278-86.
10. Senay EC, Levine RJ. Synergism between cold and restraint for the rapid production of stress ulcers in rats. Proc Soc Exp Biol Med 1967;124:1221-3.
11. Robert A, Nezamis J, Lancaster C, Hanchar A. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, Na OH, hypertonic NaCl and thermal injury. Gastroenterology 1979;77:433-3.
12. Lee YH, Mollison KW, Cheng WD. The effects of anti-ulcer agents on indomethacin-induced gastric ulceration in the rat. Arch Int Pharmacodyn Ther 1971;191:370-7.
13. Mózsik GI, Fiegler M, Nagy L, Patty I, Tárnok F. Gastric and small intestinal energy metabolism in mucosal damage. En: Mózsik Gy, Hanninen O, Javor T. Eds. Advances in Physiological Sciences: Gastrointestinal Defense Mechanisms. Oxford-Budapest:Pergamon Press- Akademiai Kiado, 1981:Vol.29:213-75.
14. Whittle BRJ, Higgs GA, Eakins KE, Moncada S, Vane JR. Selective inhibition of prostaglandin production in inflammatory exudates and gastric mucosa. Nature 1980;284:271-3.
15. Guth PH. Gastric blood flow in restraint stress. Digestive Diseases 1972;17:807-13.
16. Glavin GB, Kiernan K, Hnatowich M, Labella F. Effect of morphine and naloxone on stress ulcer formation and gastric acid secretion. Eur J Pharmacol 1986;124:121-7.
17. Koo MWL, Ogle CW, Cho CH. Effect of verapamil carbenoxolone and N-acetyl-cysteine on gastric wall mucus and ulceration in stressed rats. Pharmacology 1986;32:326-34.
18. Guth PH, Paulsen G, Nagata H. Histological and microcirculatory changes in alcohol-induced gastric lesions in the rat. Effect of prostaglandin cytoprotection. Gastroenterology 1984;87:1083-90.
19. Szabo S, Trier J, Brown A, Schnoor J. Early vascular injury and increased vascular permeability in gastric mucosal injury caused by ethanol in rats. Gastroenterology 1985;88:228-36.
20. Oates PJ, Hakkinen JP. Studies on the mechanisms of ethanol-induced gastric damage in rats. Gastroenterology 1988;94:10-21.
21. Wallace J, Whittle BJR. Picomole doses of platelet-activating factor predispose the gastric mucosa to damage by topical irritants. Prostaglandins 1986;31:989-98.
22. Rainsford KD. The effect of 5-lipoxygenase inhibitors and leukotriene antagonists on the development of gastric lesions induced by nonsteroidal antiinflammatory drugs in mice. Agents and Actions 1987;21(3/4):316-9.
23. Hawkey CJ, Kemp RT, Walt RP, Bhaskar NK, Davies J, Filipowicz B. Evidence that adaptive cytoprotection in rats is not mediated by prostaglandins. Gastroenterology 1988;94(4):948-54.
24. Konturek SJ, Kwiecien N, Obtulowicz W, Hebzda Z, Oleksy J. Effects of colloidal bismuth subcitrate on aspirin-induced gastric microbleeding, DNA loss, and prostaglandin formation in humans. Scand J Gastroenterol 1988;23(7):861-6.

Lic. Alicia Alvarez. Instituto de Gastroenterología. Calle 25 No. 503 entre H e I, El Vedado, Habana 4, Ciudad de La Habana, Cuba.