

Efecto Protector de *Croton palanostigma* y *Aloe vera* frente a Injuria Aguda de Mucosa Gástrica inducida por Etanol en Ratas

SALOMÓN AYALA¹, DAVID DÍAZ², MANUEL PALOMINO¹, SEGUNDO ARMAS¹, JUAN PAZ³
¹Departamento de Ciencias Dinámicas e ²Instituto de Patología, Facultad de Medicina UNMSM.
³Estudiante del 5° Año de la Escuela de Medicina Humana, UNMSM.

RESUMEN

OBJETIVOS: Evaluar el grado de protección frente a la necrosis de la mucosa gástrica inducida por etanol con *Croton palanostigma* (Sangre de Grado) y *Aloe vera*, y compararlo con el de sucralfato y una suspensión de antiácido (AlOH₃+MgOH₃+simeticona), en un modelo experimental estandarizado en ratas. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Se evaluó a 56 animales, administrándoles en ayunas uno de 7 pretratamientos: solución salina, *C. palanostigma* (0,4 ó 0,8 mL/kg), *A. vera* (7,5 ó 3,2 mL/kg), sucralfato (500 mg/kg) o antiácido. Una hora más tarde, se administró por vía intragástrica 2 mL de etanol al 100%. Se realizó una evaluación cualitativa y cuantitativa, macroscópica y microscópica, de las lesiones gástricas. **RESULTADOS:** El pretratamiento con *C. palanostigma* redujo significativamente la aparición de necrosis hemorrágica inducida por etanol, *A. vera* no presentó efecto protector, mientras que sí lo presentaron el sucralfato, en grado significativo, y el antiácido, en menor grado. **CONCLUSIÓN:** En nuestras condiciones experimentales, *Croton palanostigma* presentó un importante efecto protector y potencial terapéutico.

Palabras claves: Mucosa Gástrica; Plantas Medicinales; Agentes Antiulcerosos; Modelos Animales de Enfermedad.

PROTECTIVE EFFECT OF *Croton palanostigma*, *Aloe vera*, SUCRALFATE AND ANTACID AGAINST ACUTE ETHANOL-INDUCED GASTRIC MUCOSA INJURY SUMMARY

OBJECTIVE: The gastric protective abilities of *Croton palanostigma* (dragonis blood), *Aloe vera*, sucralfate, and antacid against acute ethanol-induced necrosis by means of a standard experimental model in rats, were compared. **MATERIAL AND METHODS:** A pretreatment with either saline solution; 0,8 mL/kg or 0,4 mL/kg *C. palanostigma*; 7,5 mL/kg or 3,2 mL/kg *A. vera*; 500 mg/kg sucralfate; or antacid was given to 56 fasted rats. Then we accomplished an intragastric administration of 2 mL of 100% ethanol one hour later. A gastrectomy was performed four hours later followed by a macroscopic and histological evaluation of the gastric lesions. **RESULTS:** *C. palanostigma* pretreatment resulted in a significant reduction of ethanol-induced gastric mucosa necrosis. *A. vera* failed to show mucosal protection. Sucralfate showed a significant protective effect, while antacid exhibited a lesser protective effect. **CONCLUSION:** In the present study, *C. palanostigma* showed an important protective effect, being potentially useful as a therapeutic tool.

Key words: Gastric Mucosa; Plants, Medicinal; Anti-Ulcer Agents; Disease Models, Animal.

Correspondencia:

Dr. Salomón Ayala Pío
Facultad de Medicina - UNMSM.
Av. Grau 755 - Lima 1. Perú.
E-mail: dl00032@sanfer.unmsm.edu.pe

INTRODUCCIÓN

Las gastritis, úlceras pépticas y en general las manifestaciones ácido pépticas del tubo digestivo alto, y particularmente del estómago, son frecuentes en nuestra población, usándose para el tratamiento diversos medicamentos con mayor o menor eficacia. En la medicina tradicional se ha reportado la acción antiinflamatoria y cicatrizante de úlcera péptica de varios productos vegetales, los cuales son usados por la población general como recursos terapéuticos por su fácil obtención y costo económico, refiriéndose mínimas reacciones adversas (¹⁻³). Se ha estudiado el plátano (*Musa sapientum L. musaceae*) en varios modelos experimentales (^{4,5}), así como la col (*Brassica oleracea L. cruciferae*), la cual usada como antiulceroso llevó al desarrollo del gafarnate (⁶). Sin embargo, en nuestro medio existen pocos trabajos experimentales que corroboren los supuestos beneficios de diversas plantas, incluyendo *Croton palanostigma* (Sangre de Grado) y *Aloe vera* (^{7,8}).

Existen diversos modelos experimentales para abordar el estudio de productos con potencial eficacia antiulcerosa. El etanol absoluto, empleado como recurso experimental por ser una sustancia gastrolesiva, produce daño de la mucosa por mecanismos independientes a la acidez gástrica, factor importante en la ulcerogénesis (⁸⁻¹⁰). Esta característica permite evaluar el denominado efecto citoprotector propuesto para varios grupos de fármacos usados en las gastropatías y úlcera péptica, incluyendo sucralfato (¹¹), carbenoxolona (¹²) y una suspensión de antiácido [ver material y métodos (^{13,14})]. El presente estudio tuvo como objetivo evaluar y comparar el efecto citoprotector de *Croton palanostigma*, *Aloe vera*, sucralfato y antiácido en la mucosa gástrica lesionada con etanol absoluto.

MATERIAL Y MÉTODOS

Material vegetal

La resina de *Croton palanostigma* Klotzch, denominado tradicionalmente "Sangre de Grado", familia Euphorbiaceae, fue obtenida tres meses antes del experimento de la selva del departamento de San Martín (Perú) y se empleó en su estado natural líquido, y conservada en frasco de vidrio estéril a 10°C. Las hojas de *Aloe vera L.* fueron recolectadas un día antes del experimento, se licuó para disminuir su consistencia y faci-

litar su administración. En ambos casos el material fue colectado por un etnobotánico.

Material farmacológico

Se empleó una suspensión de antiácido (Mylanta II® suspensión, Parke Davis) con la siguiente composición: hidróxido de magnesio 400 mg, hidróxido de aluminio 400 mg, simeticona 30 mg, sodio 1,14 mg (cada 5 mL); a la que en adelante nos referiremos como "antiácido". Iguamente se empleó una suspensión de sucralfato (Ulcogant®, Merck Sharp & Dohme) que contiene 1 g en 5 mL. Los animales fueron anestesiados con pentobarbital sódico (Halatal®, Sanivet), que contiene 6,5 g en vehículo y expipientes c.s.p. 100 mL.

Métodos

El estudio se realizó con 56 ratas albinas de la cepa Balck, de ambos sexos, con un rango de peso de 200 a 250 g, obtenidas del Instituto Nacional de Salud. Estos animales fueron divididos aleatoriamente en 7 grupos de ocho ratas cada uno y trabajados grupalmente en fechas diferentes. Todos los animales fueron puestos en jaulas individuales y en ayunas 24 h antes del experimento. A cada grupo se les administró antes de la injuria aguda uno de los siguientes pretratamientos por vía orogástrica a través de una cánula metálica:

- | | |
|------------------------------------------|-----------|
| 1. Solución salina (ClNa 0,9%) [control] | 2,0 mL |
| 2. <i>Croton palanostigma</i> | 0,8 mL/kg |
| 3. <i>Croton palanostigma</i> | 0,4 mL/kg |
| 4. <i>Aloe vera</i> | 7,5 mL/kg |
| 5. <i>Aloe vera</i> | 3,2 mL/kg |
| 6. Antiácido (Mylanta II® suspensión) | 2,0 mL |
| 7. Sucralfato suspensión | 500 mg/kg |

El volumen administrado fue 2 mL, completándose en caso necesario con solución salina fisiológica. Una hora después del pretratamiento se administró 2 mL de etanol absoluto a todas las ratas vía orogástrica. Cuatro horas después de la injuria con etanol, las ratas fueron anestesiadas con pentobarbital sódico (50 mg/kg de peso, vía intraperitoneal) y se les practicó una laparotomía seguida de gastrectomía. El estómago fue abierto por la curvatura mayor, lavado con solución salina, de inmediato extendido totalmente sobre una base plana, con la mucosa gástrica hacia arriba y fotografiado en fresco. La fijación se hizo en formol neutro al 10% por lapso de una semana. A todos los estómagos fijados se les tomó copias fotostáticas (se utilizaron máquinas fotocopiadoras Xerox) por la cara que corresponde a la

mucosa, tamaño natural, con el propósito de encontrar el porcentaje de área lesionada de la mucosa gástrica de cada estómago. Se trabajó cada copia fotostática comparándola con su respectivo órgano fijado para retocarlas cuidadosamente, con el fin de hacer resaltar sólo las lesiones ubicadas en la mucosa glandular. Las copias fotostáticas retocadas fueron nuevamente fotocopiadas a una ampliación de 100%. Se recortó cuidadosamente cada copia ampliada por todo el perímetro correspondiente al área de mucosa glandular y se pesó el papel recortado de dicha área en una balanza analítica, cortando nuevamente la totalidad de las áreas marcadas como lesiones de la mucosa y pesadas en la misma balanza.

Se determinó en cada estómago estudiado, el porcentaje de la mucosa lesionada con respecto al área total de la mucosa glandular, considerándose la relación porcentual del peso como representativa de las áreas, con la siguiente fórmula matemática:

$$\% \text{ de área lesionada} = \frac{\text{peso del total de lesiones} \times 100}{\text{peso de la mucosa total}}$$

A partir de esta área se determinó el promedio y la desviación estándar del porcentaje de mucosa lesionada para cada grupo.

Para la evaluación microscópica se analizaron los estómagos fijados, se tomó muestras de todas las lesiones de la mucosa gástrica y se las representó en las copias xerox correspondientes (Figura N° 1). Las muestras se embebieron en parafina y se tomaron cortes micrométricos de 4 a 5 micras, teñidos con hematoxilina-eosina y alcian blue más ácido peryódico de Schiff.

El estudio de la profundidad (micras) de las lesiones necrohemorrágicas de la mucosa gástrica, se determinó con un lente ocular con regla micrométrica.

La evaluación estadística se realizó con los métodos de análisis de varianza y la prueba de *t* de Student, aceptándose significación estadística para un valor de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

De acuerdo a la evaluación macroscópica cualitativa, el grupo control que recibió solución salina presen-

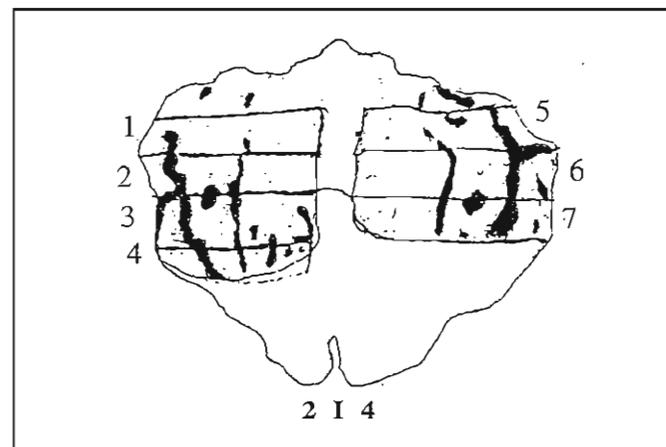


Fig. N° 1.- Esquema del mapeo de la muestra de estómago fijado para el estudio microscópico de las lesiones. Se observa siete áreas de corte.

tó el mayor grado de lesiones y enrojecimiento de la mucosa gástrica, mientras que el tratado con *C. palanostigma* (0,4 mL/kg) evidenció el menor grado, similar a lo evidenciado con sucralfato. El grupo tratado con *A. vera* 3,2 mL/kg presentó lesiones en grado semejante al grupo control que recibió solución salina (Tabla N° 1 y Figura N° 2).

En la evaluación macroscópica cuantitativa, las lesiones en el pretratamiento con solución salina alcanzaron un promedio de $15,47\% \pm 9,50\%$ del total del área glandular del estómago, superior al efecto obtenido con *C. palanostigma* (a ambas dosis), con el que se encontró una reducción altamente significativa de las áreas afectadas. *A. vera* a la dosis mayor presentó un $7,07\% \pm 5,17\%$, dando una protección intermedia, aunque estadísticamente significativa ($p < 0,025$), no evidenciada con la dosis menor ($p < 0,25$).

En el caso del antiácido, el área lesionada alcanzó una reducción estadísticamente significativa en la formación de lesiones, igual que con sucralfato, aunque este último fármaco tuvo el mayor efecto protector en nuestras condiciones experimentales (Tabla N° 2).

La evaluación microscópica (Figura N° 3) mostró que la menor profundidad de las lesiones aparece en el grupo de estómagos pretratados con *C. palanostigma* (0,4 mL/kg). *Aloe vera* (3,2 mL/kg) también presentó menor profundidad de las lesiones. Los grupos trata-

Tabla N° 1.- Grado de lesiones y de enrojecimiento inducidas por etanol en la evaluación macroscópica cualitativa, según los diferentes grupos de pretratamiento.

Grupos	Lesiones	0	+	++	+++	++++	Total n
Solución salina		0	0	1	3	4	8
<i>C. palanostigma</i> 0,8 mL/kg.		3	4	1	0	0	8
<i>C. palanostigma</i> 0,4 mL/kg.		5	3	0	0	0	8
<i>Aloe vera</i> 7,5 mL/kg.		1	0	3	3	1	8
<i>Aloe vera</i> 3,2 mL/kg.		1	0	0	3	4	8
Mylanta II®		1	1	2	3	1	8
Sucralfato		2	4	2	0	0	8

dos con *C. palanostigma* (0,8 mL/kg), antiácido y sucralfato presentaron menor profundidad de las lesiones necrohemorrágicas que el grupo control, aunque en niveles no estadísticamente significativos. *Aloe vera* (7,5 mL/kg) mostró mayor profundidad que el grupo control, aunque tampoco estadísticamente significativa (Tabla N° 3).

DISCUSIÓN

Estudios anteriores han demostrado experimentalmente la propiedad cicatrizante de heridas y los efectos antiinflamatorios del *C. palanostigma*, *C. lechleri* y *C. draconoides*, tanto empleando la resina entera como una fracción alcaloide, denominada taspina (¹⁵⁻¹⁷), que

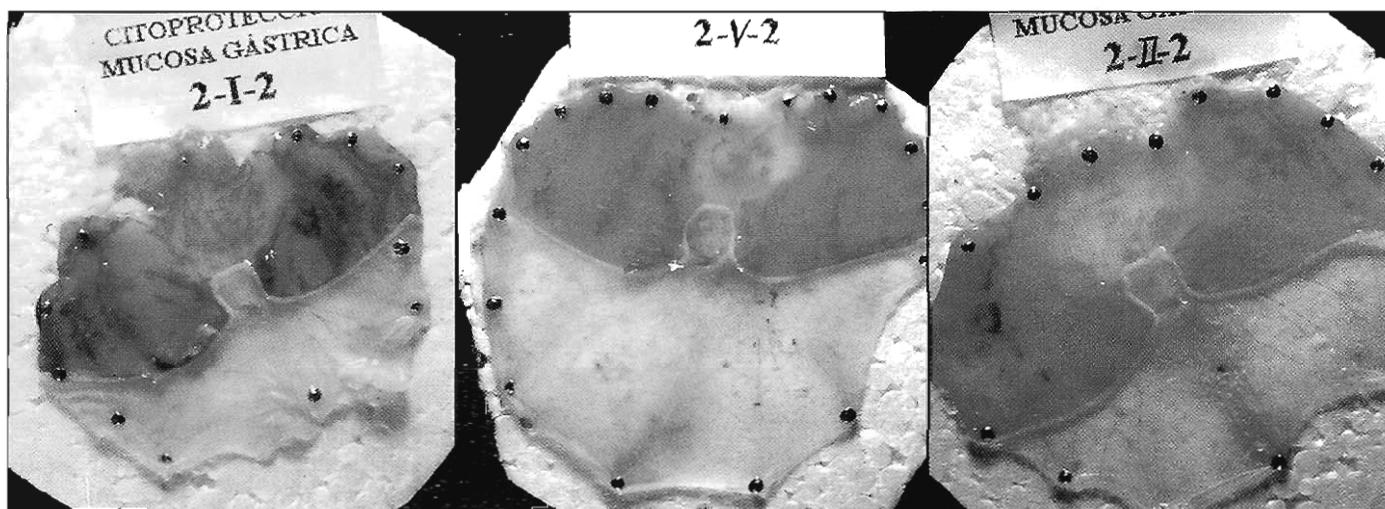


Fig. N° 2.- Izquierda: aspecto macroscópico de la mucosa gástrica en rata control. Centro: estómago de rata que recibió pretratamiento con *C. palanostigma*. Derecha: estómago de rata que recibió pretratamiento con antiácido. Nótese las lesiones necrohemorrágicas francas en la rata pretratada con solución salina y la relativa ausencia de tales lesiones en los otros dos casos.

Tabla N° 2.- Porcentaje de áreas necrohemorrágicas en la mucosa gástrica según la evaluación macroscópica cuantitativa.

Pretratamiento	Número de animales	Porcentaje de áreas necrohemorrágicas (Promedio y DE)	Valor de p*
Solución salina	8	15,47 ± 9,50	
<i>C. palanostigma</i> 0,8 mL/kg	8	2,66 ± 1,59	< 0,005
<i>C. palanostigma</i> 0,4 mL/kg	8	1,83 ± 1,83	< 0,005
<i>A. vera</i> 7,5 mL/kg	8	7,07 ± 5,17	< 0,025
<i>A. vera</i> 3,2 mL/kg	8	12,64 ± 6,37	< 0,25
Mylanta II®	8	7,10 ± 5,39	= 0,005
Sucralfato	8	1,73 ± 1,07	< 0,0005

* Comparación con el grupo de solución salina usando *t* de Student.

parece ser un fitocomplejo responsable, en parte, de estas actividades. En el presente estudio demostramos el significativo efecto protector de mucosa gástrica de *C. palanostigma* en dosis de 0,8 y 0,4 mL/kg administradas por vía oral en ratas. Estudios preliminares en nuestro medio muestran hallazgos similares (^{7,8}).

Aunque la profundidad microscópica de las lesiones en el grupo tratado con *C. palanostigma* fue menor que la observada en el grupo control, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Es de notar que el mismo resultado se obtuvo con antiácido y sucralfato, fármacos de reconocido efecto citoprotector, de tal manera que consignamos los hallazgos macroscópicos como los resultados obtenidos más confiables.

Debido a que usamos el etanol como agente gastrolesivo, el cual produce daño independientemente de la acidez gástrica (^{9,10}), el mecanismo de los fármacos protectores se puede catalogar como citoprotector. En nuestro estudio hemos observado macroscópicamente la adherencia pertinaz de la Sangre de Grado en las zonas necrohemorrágicas, la cual tuvo que ser retirada con lavados repetidos, y aún con fricción mecánica suave en algunos estómagos fijados. Además de esta "barrera protectora", como en el caso del sucralfato, los mecanismos de acción podrían ser múltiples y requieren mayores estudios.

En cuanto al potencial toxicológico del *C. palanostigma*, se ha observado que la toxicidad aguda de la resina v.o. es baja, siendo la DL₅₀ en ratones 24 mL/kg, lo cual es 60 veces mayor que la dosis de 0,4 mg/kg según lo hallado por Ayala, Jurupe, Díaz y Espejo (comunicación personal) que se mostró eficaz en nuestro experimento. Igualmente, se requieren mayores estudios fitoquímicos y de toxicidad subcrónica previos a su potencial evaluación clínica.

Con respecto a *Aloe vera*, no se ha encontrado efecto significativo en las evaluaciones macroscópicas. Sin embargo, Tapia y col. (⁷) han reportado el efecto protector de esta planta. En el examen microscópico, los hallazgos de la profundidad de las lesiones según las dosis usadas parecen contradictorios: en la dosis de 3,2 mL/kg es protector y a la dosis de 7,5 mL/kg estadísticamente no se verifica este efecto. Estos datos no contribuyen a confirmar un efecto citoprotector.

El sucralfato y el antiácido redujeron significativamente la aparición de necrosis de la mucosa gástrica inducida por etanol. La capacidad protectora del sucralfato contra la injuria de la mucosa gástrica por varios agentes lesivos ha sido reportada previamente (^{18,19}), aunque el mecanismo no ha sido claramente establecido, pudiendo incluir la formación de una "barrera protectora" en la mucosa lesionada, desactivación

Tabla N° 3.- Profundidad de las lesiones necrohemorrágicas de la mucosa gástrica inducidas por etanol.

Grupos	Profundidad en micras (Promedio \pm DE)	Valor de <i>p</i> *
Solución Salina	166 \pm 84,85	
<i>C. palanostigma</i> 0,8 mL/kg	133 \pm 76,04	< 0,25
<i>C. palanostigma</i> 0,4 mL/kg	30 \pm 0	< 0,005
<i>Aloe vera</i> 7,5 mL/kg	194 \pm 82,68	> 0,25
<i>Aloe vera</i> 3,2 mL/kg	98 \pm 0,02	< 0,05
Suspensión de antiácido	157 \pm 74,32	> 0,25
Sucralfato	122 \pm 51,67	< 0,25

* Comparación con el grupo de Solución Salina utilizando *t* de Student.

y unión con pepsina, y ligazón con ácidos biliares^(20,21), eventos que podrían promover la cicatrización de la úlcera en el hombre⁽²²⁾. Estudios anteriores han demostrado que la liberación de prostaglandinas puede ser igualmente parte de este efecto^(22,23). También en algunos modelos experimentales los cambios morfológicos, histológicos, ultraestructurales y funcio-

nales son similares a los inducidos por prostaglandinas y el ácido araquidónico, precursor de prostaglandinas^(24,25). Estas acciones pueden aplicarse a la mucosa gástrica humana⁽²⁶⁾ y explicar no solamente el efecto terapéutico sino la eficacia profiláctica del sucralfato en la prevención de la recurrencia de la úlcera en humanos^(27,30) y de la aparición de úlcera de estrés en

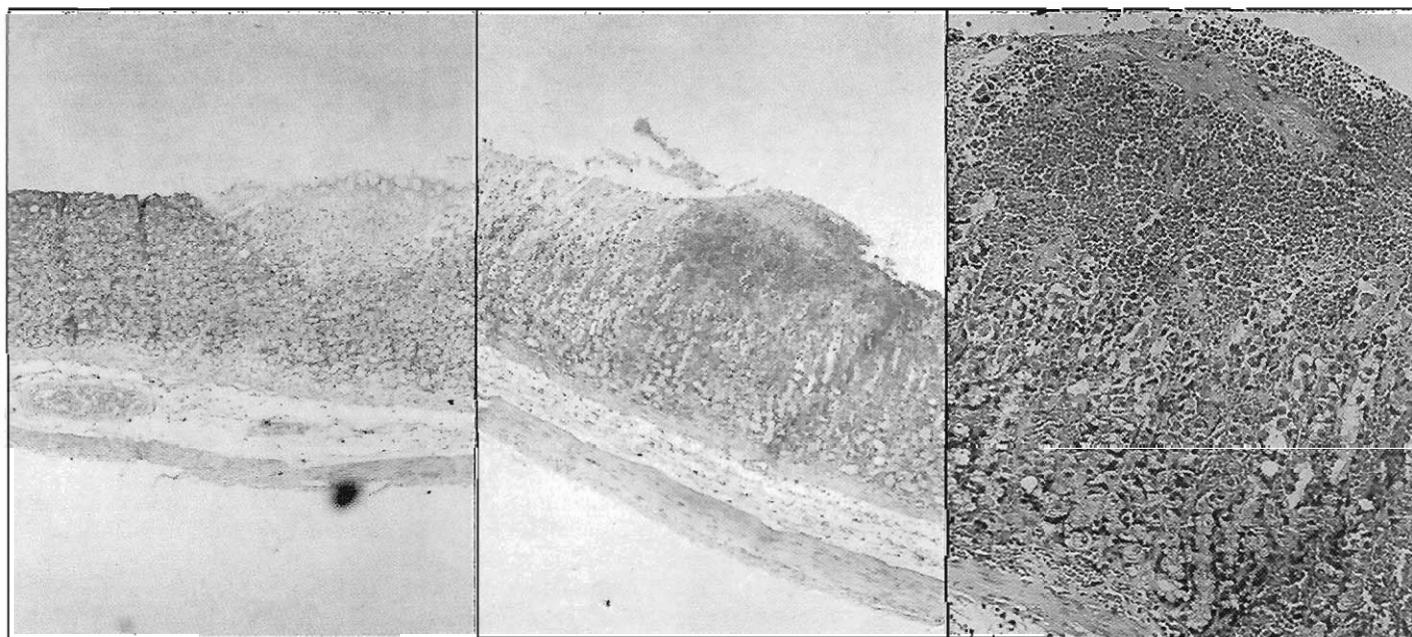


Fig. N° 3.- La microfotografía de la izquierda muestra lesión necrohemorrágica focal en mucosa con gran congestión vascular submucosa (H-E 10X), mientras que las lesiones del centro y la derecha son focales y profundas, y comprometen hasta *muscularis mucosae*, con edema y microhemorragia en submucosa (H-E 10X y 20X, respectivamente).

pacientes gravemente enfermos (³¹). El antiácido también protegió a la mucosa gástrica contra la injuria por etanol, pero la protección fue menor que la del sucralfato. Debido a que la injuria por etanol es independiente del ácido luminal, la acción tampón del antiácido no se considera responsable de su acción protectora. Tanto el antiácido como el sucralfato contienen aluminio insoluble, si el hidróxido de aluminio es activo en proteger la mucosa gástrica, se puede esperar que el antiácido y el sucralfato producirían similar efecto sobre ésta, ya que el antiácido y el hidróxido de aluminio tienen efectos sobre la mucosa gástrica normal que es similar a los del sucralfato, incluyendo incremento en la liberación de moco y prostaglandinas E₂ (¹⁴).

CONCLUSIÓN

En nuestras condiciones experimentales, *Croton palanostigma* presentó un importante efecto protector y potencial eficacia terapéutica.

AGRADECIMIENTOS

Expresamos nuestro agradecimiento a la Dra. Hilda Jurupe Chico por revisar el manuscrito y al Sr. José Schunke V. por la recolección del material vegetal.

Este trabajo se realizó con apoyo del Fondo Especial de Desarrollo Universitario (FEDU).

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Arellano P. El Libro Verde. Guía de Recursos Terapéuticos Vegetales. Ministerio de Salud. Lima, 1992. pp 33,46,53.
- 2) Aguilar CA. Plantas Tóxicas de México. Instituto Mexicano de Seguridad Social. México D.C., 1985.
- 3) Barriga R. Plantas útiles de la Amazonía peruana. CONCYTEC, Lima - Perú, 1994.
- 4) Sanyal AK, Das PK, Sinha S, Sinha YK. Banana and gastric secretion. J Pharm Pharmacology 1961; 13: 318-9.
- 5) Sanyal AK, Burnerjee CR, Das PK. Studies on peptic ulceration - Part II Role of banana in restraint and prednisolone induced ulcer in albino rats. Arch Intern Pharmacodynamie Ther 1965; 155: 244-8.
- 6) Adami E, Marzzi-Uberti E, Turba C. Pharmacological research on gafarnate, a new synthetic isopenoid with an antiulcer action. Arch Intern Pharmacodynamie Ther 1964; 147: 113-45.
- 7) Tapia SB, Principe H, Rachumi M. Estudio controlado del efecto preventivo y terapéutico de *Croton palanostigma*, *Aloe vera* y Omeprazol sobre lesiones gástricas inducidas por etanol en ratas albinas. Congreso Peruano de Gastroenterología. Lima, 1996.
- 8) Malaga E. Efecto del clorhidrato de taspina sobre la curación de úlcera gástrica inducida en ratas. Tesis de bachiller en Biología. Lima. Univ. Peruana Cayetano Heredia, 1991.
- 9) Robert A, Nezamis RA, Lancaster JE, Hanchar AJ. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl and thermal injury. Gastroenterology 1979; 77: 433-43.
- 10) Davenport HW. Ethanol damage to canine oxyntic glandular mucosa. Proc Soc Exp Biol Med 1967; 126: 657-62.
- 11) Tarnawski A, Hollander K, Krause NH, Gergely H. Sucralfate protection of gastric mucosa against alcohol injury. Morphologic, ultrastructural, and functional time-sequence analysis [resumen] Gastroenterology 1983; 84-113.
- 12) Derelanko J, Long JF. Carbenoxolone sodium protects rat gastric mucosa against ethanol induced necrosis. Proc. Soc Exp Biol Med 1981; 166: 394-7.
- 13) Tarnawski A, Hollander D, Gergely H, Stachura J. Comparison of Antacid, Sucralfate, Cimetidine and Ranitidine in protection of the gastric mucosa against ethanol injury. Am J Med 1985; 79: 19-23.
- 14) Tarnawski A, Hollander D, Cummings D, Krause WJ, Gegerly H, Zipser RD. Are antacids acid neutralizers only Histologic ultrastructural and functional changes in normal gastric mucosa induced by antacids? [resumen]. Gastroenterology 1984; 86: 1276.
- 15) Vaisberg AJ, Milla M, Planas MC, Cordoba JL, Agusti ER, Ferreyra R, Nustiga MC, Carlin L, Hammon GB. Taspine is cicatrizant principle in sangre de grado extracted from *Croton lechleri*. Planta Med 1989 Abr; 55(2): 140-3.
- 16) Cheng ZP, Cat Y, Phillipson D. Studies on the antitumor, antibacterial and wound-healing properties of dragonis blood. Planta Med 1994 Dec; 60(6): 541-5.
- 17) Milla ME. Estudio sobre mecanismo de acción del principio activo taspina de sangre de grado. Tesis de bachiller en Biología. Univ. Peruana Cayetano Heredia. Lima, 1985.
- 18) Harrington SJ, Schelegel JF, Code CF. The protective effect os sucralfate on the gastric mucosa of rats. J Clin Gastroenterol 1981; 3: 129-34.
- 19) Nagashima R, Hashino E, Hinohara Y, Sakai K, Haa S, Nakano H. Effect of sucralfate on ethanol induced gastric mucosal damage in the rat. Scand J Gastroenterol 1983; 3(suppl 83): 17-20.
- 20) Nagashima R. Mechanism of action of sucralfate. J Clin Gastroenterol 1981; 3(suppl 2): 117-27.
- 21) Nakazama S, Nagashima R, Samioff IM. Selective binding of sucralfate to gastric ulcer in man. Dig Dis Sci 1981; 26: 297-300.
- 22) Tarnawski A, Hollander D, Krause WJ, Zipser RD, Gegerly H. Effect of sucralfate on normal gastric mucosa. Histologic. ultrastructural and functional assesment [resumen]. Gastroenterology 1983; 84: 1331.
- 23) Hollander D, Tarnawski A, Krause WJ, Gegerly H. The protective effect of sucralfate against alcohol induced gastric

- mucosal injury in the rat. Macroscopic, histologic, ultrastructural and functional time-sequence analysis. *Gastroenterology* 1985; 88: 366-74.
- 24) **Tarnawski A, Hollander D.** Prostaglandin protection of the rat gastric mucosa against alcohol injury a mucosal proliferative zone. *Gastroenterology* 1985; 88: 334-52.
- 25) **Tarnawski A, Hollander D.** Arachidonic acid protection of gastric mucosa against alcohol injury sequential analysis of morphologic and functional changes. *J Lab Clin Med* 1983; 102: 340-51.
- 26) **Tarnawski A, Hollander D, Mach T, Stachura J, Bogdal J.** Effect of sucralfate on normal human gastric mucosa. Endoscopic, histologic and ultrastructural assesment [resumen] *Gastroint Endosc* 1984; 30: 155.
- 27) **Mylake T, Ariyoshi J, Suzaki T, Oishi M, Sakai M, Ueda S.** Endoscopic evaluation of the effect of sucralfate therapy and other clinical parameters on the recurrence rate of gastric ulcer. *Dig Dis Sci* 1980; 25: 1-7.
- 28) **Moshal MG, Spitaeis JM, Manion GI.** Double-blind, placebo-controlled evaluation of one-year therapy with sucralfate in healed duodenal ulcer. *Scand J Gastroenterol* 1982; 18(suppl 83): 57-9.
- 29) **Classen M, Bethge H, Brunner G, et al.** Effect of sucralfate on peptic ulcer recurrence: a controlled, double-blind multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 1982; 18(suppl 83): 61-8.
- 30) **Libeskind M.** Maintenance treatment of patients with healed peptic ulcer with sucralfate, placebo, and cimetidine. *Scand J Gastroenterol* 1982; 18(suppl 83): 69-70.
- 31) **Borrego E, Margolis J, Bank S, Schulman N, Chardavoyne R.** A comparison between sucralfate and antacids in the prevention of stress ulcers in critically ill patients [resumen]. *Gastroenterology* 1984; 86: 102.