

# Efecto protector de *Melissa officinalis* L. en la injuria aguda de mucosa gástrica inducida por etanol en *Rattus rattus* var. albinus

Protect effect of *Melissa officinalis* L. in the acute injure of  
gastric mucose induced by ethanol in *Rattus rattus* var. albinus

Segundo Felix Castillo Viera<sup>1</sup>, Ericson Felix Castillo Saavedra<sup>2</sup>,  
Cecilia Elizabeth Reyes Alfaro<sup>3</sup>

## RESUMEN

El propósito de este trabajo fue determinar si *Melissa officinalis* L. presentaba efecto protector en la injuria aguda de mucosa gástrica inducida por etanol en *Rattus rattus* var. albinus. Se utilizaron 30 especímenes, divididos en tres grupos de tratamiento: control, patrón y problema, que recibieron tratamiento por 5 días con solución salina fisiológica, sucralfato (500 mg/kg) y *Melissa officinalis* L. (1,8 g/kg/día), respectivamente; luego se les administró 1 mL de etanol absoluto. Se encontró que *Melissa officinalis* L. tenía efecto protector frente a la injuria aguda de mucosa gástrica inducida por etanol en *Rattus rattus* var. albinus, al presentar menor número de lesiones ulcerosas gástricas que el control.

**Palabras clave:** *Melissa officinalis* L., injuria aguda de mucosa gástrica.

## ABSTRACT

The purpose of this research was to find out if *Melissa officinalis* L. had protect effect in the acute injure of gastric mucose induced by ethanol in *Rattus rattus* var. albinus. Thirty rats were used, divided in three treatment groups: control, reference and problem, receiving treatment for five days with fisiology saline solution, sucralfate (500 mg/kg) and *Melissa officinalis* L. (1,8 g/kg/día); then, 1 mL of absolute ethanol was administrated. It was found that *Melissa officinalis* L. had protect effect against the acute injury of gastric mucose induced by ethanol in *Rattus rattus* var. albinus, because it showed lower gastric mucosal injuries than the control.

**Key words:** *Melissa officinalis* L., acute gastric injure.

---

<sup>1</sup> Doctor en Ciencias Biológicas. Profesor Principal-Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad Nacional de Trujillo.

<sup>2</sup> Doctorando en Ciencias Biomédicas. Químico Farmacéutico. Profesor de la Universidad Los Ángeles de Chimbote.

<sup>3</sup> Maestría en Ciencias de Enfermería. Licenciada en Enfermería.

## I. INTRODUCCIÓN

En el estómago, la superficie de la mucosa gástrica está recubierta por células epiteliales columnares, que secretan moco y un líquido alcalino que protege al epitelio de lesiones mecánicas y del ácido gástrico; es decir, la integridad de la mucosa gástrica depende de la existencia del equilibrio entre los factores agresivos de las sustancias acidopépticas y defensivos como la producción de moco, bicarbonato y prostaglandinas<sup>1,2</sup>.

La citoprotección es un proceso fisiológico continuo que depende de múltiples factores como: producción de moco, secreción de bicarbonato, hidrofobicidad de las membranas celulares del lumen gástrico, permeabilidad de la barrera gástrica, componentes sulfidrilos, velocidad de recambio celular, integridad de la microcirculación y participación de la acción neuronal local, que favorecen la conservación y recuperación de las células de la mucosa gástrica<sup>2,3,4,5</sup>.

La úlcera péptica es una enfermedad heterogénea multifactorial que resulta de la interacción de variables genéticas, ambientales, fisiopatológicas y psicosomáticas. Esta lesión se define como un defecto en la mucosa gastroduodenal que se extiende a través de la muscular de la mucosa y persiste como función de la actividad ácido-péptica<sup>1,2,5,6,7,8</sup>.

A pesar del avance en el tratamiento farmacológico de la úlcera péptica, la medicina tradicional dispone de especies vegetales con propiedades curativas, entre las que se encuentran plantas con potenciales efectos antiulcerosos<sup>9</sup>.

Se ha investigado y reportado la acción antiinflamatoria y cicatrizante de varios productos vegetales en la úlcera péptica, tales como: el plátano (*Musa sapientum* L.)<sup>10</sup>, la sangre de grado (*Crotón palanostigma*)<sup>11</sup>, la sábila (*Aloe vera*)<sup>12</sup>, la col (*Brassica oleracea* L.) y la manzanilla (*Matricaria recutita* L.)<sup>13</sup>.

*Melissa officinalis* L., comúnmente “toronjil”, es una planta que pertenece a la familia Lamiaceae. Las partes empleadas en medicina tradicional son las hojas en forma de extracto fluído por vía oral. Se han realizado investigaciones sobre la composición fitoquímica de *Melissa officinalis* L., reportándose un aceite esencial y un principio amargo (marrubina). También se han encontrado saponinas, flavonoides, taninos, nitrato de potasio y fierro, ácidos orgánicos, resinas, ceras y materias grasas. Los principios activos o metabolitos secundarios contenidos en el aceite esencial de esta especie vegetal fueron: citral, citronelal, geraniol y linalol; los cuales podrían ser considerados como metabolitos activos contra las lesiones gá-

stricas, al actuar como factor de protección o al incrementar la actividad antioxidante<sup>14,15</sup>. Castillo y col. realizaron un estudio similar en *Mentha spicata* L., en el que reportaron la relación entre los grupos de tratamiento: control, patrón y problema, con diferencia altamente significativa entre los grupos de estudio<sup>16</sup>.

Por lo anteriormente expuesto, y al tener conocimiento del uso empírico, bajo costo y fácil adquisición de *Melissa officinalis* L. “toronjil”, en el tratamiento de las lesiones gastroduodenales, y al existir trabajos científicos en nuestro medio que demuestren los posibles efectos gastroprotectores de esta especie vegetal, se planteó el siguiente problema:

¿Tendrá *Melissa officinalis* L. efecto protector en la injuria aguda de mucosa gástrica inducida por etanol en *Rattus rattus* var. albinus?

Teniendo en cuenta la presencia de taninos, aceites esenciales y flavonoides en las hojas de *Melissa officinalis* L., se postuló que: *Melissa officinalis* L. tiene efecto protector en la injuria aguda de mucosa gástrica inducida por etanol en *Rattus rattus* var. albinus.

Los siguientes objetivos fueron planteados:

- Determinar si *Melissa officinalis* L. tenía efecto protector en la injuria aguda de mucosa gástrica inducida por etanol en *Rattus rattus* var. albinus.
- Determinar el tipo de lesiones agudas en mucosa gástrica inducida por etanol en *Rattus rattus* var. albinus.
- Determinar si existe relación entre los grupos de tratamiento respecto a la presencia y número de lesiones ulcerosas gástricas inducidas por etanol en *Rattus rattus* var. albinus.

## II. MATERIAL Y MÉTODOS

Obtención, cuantificación y dosificación del extracto hidroalcohólico de *Melissa officinalis* L.

El extracto hidroalcohólico fue obtenido de 100 g de hojas de *Melissa officinalis* L. previamente secadas en estufa a 35 °C durante dos días y, posteriormente, trituradas en un mortero para lograr una mejor homogenización y conservación. El material obtenido luego dicha muestra se hizo hervir con alcohol etílico al 70 % en un equipo de ebullición a reflujo. El extracto obtenido fue secado durante 2 - 3 horas hasta eliminar todo el solvente, para lo cual se hizo uso de ventiladores; finalmente, fue mantenido en refrigeración<sup>17,18</sup>.

En base a un trabajo piloto se determinó la dosis efectiva cincuenta (DE<sub>50</sub>) de 1,8 g/kg/día de extracto alcohólico seco; el cual fue diluido en agua destilada y adminis-

trado a los animales de experimentación según grupo de tratamiento correspondiente en dosis diarias por 5 días. El trabajo piloto fue realizado con el 10% del número total de los animales de experimentación (3 *Rattus rattus* var. albinus), a los cuales se les administró diferentes concentraciones del extracto hidroalcohólico de *Melissa officinalis* L. hasta obtener el efecto protector en la injuria aguda de mucosa gástrica inducida por etanol en el 50% de *Rattus rattus* var. albinus<sup>16</sup>.

#### Producción de úlceras gástricas por ingesta de etanol absoluto [método de Robert y col.]

Se utilizaron 30 *Rattus rattus* var. albinus distribuidas en tres grupos de tratamiento: control, patrón y problema. El total de animales de experimentación permanecieron en jaulas individuales y anticoprofágicas, y se les administró por vía enteral (con sonda orogástrica), durante cinco días, 2 mL diarios de las sustancias a ensayar según grupo de tratamiento (solución salina fisiológica, sucralfato y extracto alcohólico seco diluido en agua destilada). Al quinto día de tratamiento y posterior a 24 horas de ayuno, los animales de experimentación recibieron la sustancia a ensayar por vía enteral con la finalidad de observar las lesiones a nivel de mucosa gástrica en ausencia de alimento. Treinta minutos después, se les administró, por la misma vía, 1 mL de etanol absoluto (dosis tóxica según peso corporal de *Rattus rattus* var. albinus)<sup>18</sup>.

#### Estudio farmacodinámico

El total de *Rattus rattus* var. albinus fueron ubicados en una habitación cerrada libre de estímulos para su ambientación, y recibieron dieta controlada por espacio de 15 días antes del experimento.

El grupo control, compuesto de 10 *Rattus rattus* var. albinus, recibió por vía oral 2 mL diarios de solución salina fisiológica (SSF) durante los cinco días del experimento. Al quinto día de tratamiento y posterior a 24 horas de ayuno, los especímenes recibieron por vía oral 2 mL de solución salina fisiológica (SSF) y 30 minutos después se les administró, por la misma vía, 1 mL de etanol absoluto. Transcurrido una hora, fueron anestesiadas y sacrificadas.

El grupo patrón, compuesto de 10 *Rattus rattus* var. albinus, recibió por vía enteral 2 mL de una suspensión de sucralfato (1 g/5mL, Ulcogant®) a una dosis de 500 mg/kg/día durante los cinco días del experimento<sup>18</sup>. Al quinto día de tratamiento y posterior a 24 horas de ayuno, los especímenes recibieron por vía enteral 2 mL de la

suspensión de sucralfato y 30 minutos después se les administró, por la misma vía, 1 mL de etanol absoluto, una hora después fueron anestesiadas y sacrificadas.

Cada una de las 10 *Rattus rattus* var. albinus del grupo problema recibió por vía enteral 2 mL de una solución de 2,0 g/kg/día de extracto hidroalcohólico de *Melissa officinalis* L., durante los cinco días de tratamiento. Al quinto día de tratamiento y posterior a 24 horas de ayuno, los especímenes recibieron por vía enteral 2 mL de la solución del extracto hidroalcohólico de *Melissa officinalis* L. y 30 minutos después se les administró, por la misma vía, 1 mL de etanol absoluto, una hora después fueron anestesiadas y sacrificadas.

#### Extracción de la cavidad gástrica y estudio anatómopatológico

Todos los animales de experimentación fueron anestesiados con éter dietílico, luego se les practicó una laparotomía seguida de gastrectomía. El estómago fue abierto por la curvatura mayor y extendido sobre una base plana, con la mucosa gástrica hacia arriba, que fue lavada cuidadosamente con SSF y, con un microscopio estereoscópico, se contaron las lesiones ulcerosas, las que se valoraron de forma cuantitativa según una ficha de recolección de datos. A continuación el estómago fue fijado en una solución de formaldehído neutro al 10 % durante 24 horas.

#### Evaluación estadística

La comparación de los resultados del tratamiento instaurado en el grupo control, patrón y problema se realizó con la prueba exacta de Fisher, con la que se consideró que existía diferencia significativa si  $p < 0.05$ <sup>16, 18, 19, 20</sup>.

### III. RESULTADOS

Cuadros 1, 2, 3, 4 y 5.

### IV. DISCUSIÓN

El epitelio gástrico normalmente está cubierto por la mucosa y para mantenerse íntegra y estable requiere de la activación de los mecanismos de defensa de forma que se evite el desarrollo de lesiones. La defensa de la mucosa gastroduodenal está regulada por una multiplicidad de sistemas celulares y segundos mensajeros, que determina su capacidad de resistencia a lesiones agudas y recuperación rápida frente a estados de injuria. En el presente trabajo experimental se utilizó etanol absoluto para producir lesiones ulcerosas gástricas, y evaluar la acción gastroprotectora en diferentes vías, independiente de la inhibición de la secreción clorhidrótica. Etanol es uno de

**Cuadro 1**  
**DISTRIBUCIÓN DEL NÚMERO DE LESIONES AGUDAS EN MUCOSA GÁSTRICA**  
**SEGÚN GRUPO DE TRATAMIENTO EN *Rattus rattus* var. albinus**

Tipos de lesiones agudas	Grupo control (Solución salina fisiológica)		Grupo patrón (Sucralfato 500 mg/kg/día)		Grupo problema ( <i>Melissa officinalis</i> L. 1,8 g/kg/día)	
	n	%	n	%	n	%
Hiperemia	10	100	1	10	4	40
Erosión	7	70	2	20	4	40
Hemorragia	6	60	1	10	3	30
Úlcera	10	100	1	10	2	20

**Cuadro 2**  
**COMPARACIÓN DEL NÚMERO DE LESIONES AGUDAS EN MUCOSA GÁSTRICA**  
**ENTRE LOS GRUPOS CONTROL Y PROBLEMA EN *Rattus rattus* var. albinus**

Tipos de lesiones agudas	Grupo control (Solución salina fisiológica)	Grupo problema ( <i>Melissa officinalis</i> L. 1,8 g/kg/día)	Prueba exacta de Fisher	p
	n	n		
Hiperemia	10	4	0,00542	< 0,01
Erosión	7	4	0,18493	> 0,05
Hemorragia	6	3	0,18493	> 0,05
Úlcera	10	2	0,00036	< 0,001

**Cuadro 3**  
**COMPARACIÓN DEL NÚMERO DE LESIONES AGUDAS EN MUCOSA GÁSTRICA**  
**ENTRE LOS GRUPOS PATRÓN Y PROBLEMA EN *Rattus rattus* var. albinus**

Tipos de lesiones agudas	Grupo patrón (Sucralfato 500 mg/kg/día)	Grupo problema ( <i>Melissa officinalis</i> L. 1,8 g/kg/día)	Prueba exacta de Fisher	p
	n	n		
Hiperemia	1	4	0,02864	< 0,05
Erosión	2	4	0,0849	> 0,05
Hemorragia	1	3	0,29102	> 0,05
Úlcera	1	2	0,5	> 0,05

**Cuadro 4**  
**COMPARACIÓN DEL NÚMERO DE ÚLCERAS EN MUCOSA GÁSTRICA**  
**SEGÚN GRUPO DE TRATAMIENTO EN *Rattus rattus* var. albinus**

Grupo control (Solución salina fisiológica)			Grupo patrón (Sucralfato 500 mg/kg/día)			Grupo problema ( <i>Melissa officinalis</i> L. 1,8 g/kg/día)		
N	n*	%	N	n*	%	N	n*	%
2	2	20	1	1	10	1	3	10
2	3	20	9	0	90	1	4	10
3	4	30				8	0	80
2	5	20						
1	7	10						
10		100	10		100	10		100

Cuadro 5  
**PROMEDIO COMPARATIVO DEL NÚMERO DE ÚLCERAS GÁSTRICAS  
 SEGÚN GRUPO DE TRATAMIENTO EN *Rattus rattus* var. *albinus***

Grupo de tratamiento	Número de especímenes	Promedio de úlceras
Solución salina fisiológica	10	2,1
Sucralfato 500 mg/kg/día	10	0,1
<i>Melissa officinalis</i> L. 1,8 g/kg/día	10	0,7

## Leyenda:

n : Número de lesiones agudas en mucosa gástrica

n\* : Numero de úlceras en mucosa gástrica

N : Número de especímenes

los agentes ulcerogénicos comúnmente utilizados intragástricamente en ratas en la producción experimental de erosiones hemorrágicas gástricas.<sup>1,2,21,22,23,24</sup>

La distribución de lesiones agudas de mucosa gástrica según grupo de tratamiento (Cuadro 1), indicó que el 100% del grupo tratado con solución salina fisiológica (SSF) tuvo hiperemia, mientras que los tratados con *Melissa officinalis* L. y sucralfato presentaron un 40 y 10 %, respectivamente, encontrándose entre ellos diferencia significativa ( $p < 0,01$ ), con la prueba exacta de Fisher (Cuadros 1, 2 y 3). La hiperemia observada, se debería a la acción inflamatoria que ejerce al alcohol sobre la mucosa gástrica, en el 100% de los animales tratados con solución salina fisiológica, sin embargo este efecto es disminuido por *Melissa officinalis* L. en 40% y el sucralfato solo el 10%, esto se debería a que la planta en estudio tiene principios activos antiinflamatorios que si lo comparamos con sucralfato, tiene menor efecto protector frente a la hiperemia.

Referente a las erosiones del epitelio gástrico, el grupo tratado con SSF y sucralfato lo presentaron en un 70 y 20 %, respectivamente, mientras que los que recibieron *Melissa officinalis* L. sólo fue del 40%, no encontrándose diferencia significativa entre el tratamiento instaurado y la presencia de erosiones gástricas ( $p > 0,05$ ) (Cuadros 1, 2 y 3). Las erosiones gástricas implican lesión del epitelio gástrico y esta se manifiesta en mayor medida en los animales tratados con solución salina fisiológica, le sigue en descenso los animales tratados con *Melissa officinalis* L. y su mas bajo efecto con los animales tratados con sucralfato, efecto que se debería a la presencia de principios protectores en el extracto hidroalcohólico de *Melissa officinalis* L. y sucralfato.

De igual modo, se observa que el 60% de los especímenes tratados con SSF presentaron hemorragia gástrica, mientras que los tratados con sucralfato y *Melissa offi-*

*cialis* L. sólo lo presentaron en 10 y 30%, respectivamente, sin diferencia significativa entre el tratamiento y la presencia de hemorragia ( $p > 0,05$ ) (Cuadros 1, 2 y 3). Por otro lado, se observó que los especímenes tratados con SSF presentaron lesiones ulcerosas gástricas inducidas por etanol en el 100% de los casos; el grupo de tratamiento con sucralfato, 10%, y el grupo tratado con *Melissa officinalis* L., 20% (Cuadro 1). En la comparación del tratamiento con SSF y *Melissa officinalis* L. se encontró una asociación altamente significativa entre ambos tratamientos ( $p < 0,001$ ) (Cuadros 2 y 3). Estos hallazgos reafirman las propiedades protectoras que posee el sucralfato, al formar una película que cubre la mucosa gástrica y las lesiones ulcerosas, de impedir la retrodifusión de hidrógenos ( $H^+$ ) y aumentar los niveles de prostaglandinas tisulares endógenas y de factores de crecimiento epidérmico locales, con lo que aumenta de este modo, la defensa de la mucosa gastroduodenal<sup>5,9,22</sup>.

De los resultados obtenidos se puede postular que *Melissa officinalis* L. posee propiedades semejantes a sucralfato pero de menor intensidad, que se manifiestan en disminución del número de lesiones sobre la mucosa gástrica de los animales de experimentación (hiperemia, erosiones, hemorragia y úlceras gástricas). Repetto y colaboradores han estudiado el efecto terapéutico de muchas plantas medicinales, entre ellas *Melissa officinalis* L., frente a lesiones gastroduodenales inducidas por estrés y etanol encontrando resultados similares a este estudio, con lo que se demostraría la presencia de propiedades gastroprotectoras de esta planta. El tratamiento experimental con etanol induce estrés oxidativo intracelular y produce a nivel mitocondrial transición de la permeabilidad y despolarización; lo cual genera la muerte de las células de la mucosa gástrica. El etanol está involucrado en la formación de radicales libres generado extracelularmente e intracelularmente<sup>23</sup>.

Referente a la distribución de lesiones ulcerosas gástricas inducidas por etanol en *Rattus rattus* var. *albinus* y tratadas con SSF (Cuadro 4), se encontró que el 100% presentaron lesiones ulcerosas gástricas inducidas por etanol; de éstos, el 10% presentaron hasta 7 úlceras gástricas. Narayan<sup>24</sup>, en una investigación similar utilizando como grupo de contrastación la concentración de la proliferación celular y concentración de la actividad de la fosfatasa alcalina, indicó que la génesis de las lesiones gástricas inducidas por etanol es multifactorial, con la depleción de la pared de la mucosa gástrica, induce a liberar leucotrienos, lo cual genera erosiones y hemorragias a nivel gástrico. La constricción venular a nivel de submucosa por etanol y eventual injuria es causada debido a las perturbaciones de las células de la superficie de la mucosa, en la cual la histamina liberada por los mastocitos juega un rol importante como sustancia vasoactiva en el daño a nivel de mucosa gástrica. El mismo autor indicó que el daño en la mucosa gástrica inducido por etanol es asociado con una significativa producción de radicales libres generado por un incremento de la peroxidación lipídica y daño en las células de las membranas. Asimismo, la acumulación de neutrófilos en la mucosa gástrica podría ser una fuente de radicales libres<sup>24,25</sup>.

El daño de la mucosa gástrica inducida por etanol es por acción directa al epitelio gástrico generando peroxidación lipídica. Los procesos de peroxidación lipídica es mediado por la interacción de radicales hidroxilo con las células de las membranas, luego produce radicales libres derivados de lípidos como dienos conjugados e hidroperóxidos lipídicos. Estos radicales son conocidos por ser productos extremadamente reactivos que generan daños oxidativos. Etanol incrementa la producción de las concentraciones del anión superóxido, radicales hidroxilo y peroxidación lipídica en mucosa gástrica<sup>23,24</sup>.

El rol de las especies reactivas de oxígeno en la generación de úlceras por varios factores ha llamado la atención de muchos investigadores. La peroxidación lipídica genera la pérdida de la fluidez de la membrana, transporte de iones y la integridad de la membrana de las células de la superficie epitelial y, ayuda a la generación de lesiones gástricas<sup>25,26</sup>.

Al realizar el estudio estereoscópico de la mucosa gástrica de los especímenes del grupo tratado con sucralfato se observó una superficie mucosa de color rosado, con pliegues a lo largo de la región del cardias y zona pilórica sin presentar evidencia de ulceración gástrica en el 90% de los casos (Cuadro 1). Del mismo modo, en el grupo tratado con *Melissa officinalis* L., se observó impregnación de los metabolitos secundarios extraídos de la especie

vegetal en estudio sobre la superficie de la mucosa gástrica. El 80% de especímenes de este grupo de trabajo no presentó úlceras gástricas (Cuadro 4). Estos resultados demuestran las propiedades citoprotectoras de *Melissa officinalis* L. sobre la mucosa gástrica comparada con los resultados obtenidos con sucralfato. Adinee<sup>14</sup>, Zeichen<sup>15</sup> y Borrelli<sup>26</sup> en tamizajes fitoquímicos realizados en *Melissa officinalis* L. evidenciaron la presencia de flavonoides, saponinas, taninos y aceites esenciales, los cuales incrementan los niveles de prostaglandinas a nivel de mucosa y disminuyen la secreción de histamina liberada de las células mastocitarias por inhibición de la enzima histidina descarboxilasa.

Al comparar el número promedio de lesiones ulcerosas gástricas inducidas por etanol (Cuadro 5), se encontró que el promedio fue de 2,1 y 0,7 lesiones ulcerosas gástricas en el grupo tratado con SSF y *Melissa officinalis* L., respectivamente, con una diferencia importante a favor del último grupo; lo que permitiría postular que el tratamiento instaurado (grupo problema) ejercería un efecto protector en la mucosa gástrica. Los resultados presentados en la presente investigación demostró que la administración intragástrica de *Melissa officinalis* L. no sólo posee propiedades antioxidantes, sino también incrementa la composición lipídica en la superficie de la mucosa gástrica cuando fue comparado con el grupo control.

## V. CONCLUSIONES

- *Melissa officinalis* L. tiene efecto protector frente a la injuria aguda de la mucosa gástrica inducida por etanol en *Rattus rattus* var. *albinus*.
- Hiperemia, erosiones, hemorragia y úlceras gástricas son las lesiones gástricas inducidas por etanol en *Rattus rattus* var. *albinus*.
- El grupo de tratamiento con sucralfato y *Melissa officinalis* L. presentaron relación estadísticamente significativa comparados con el grupo que no recibió tratamiento.

## VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Feldman M, Sleisenger M. Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophyiology/Diagnosis/Managment. 6ta ed. Edit. W.B. Sanders Company. Phyladelphia, USA. 1998; 1:42-47.
2. Berenger J. Gastroenterología y Hepatología. 2da ed. Edit. Mosby/Doyma libros. Barcelona, España. 1998.
3. Holzer P. Gastroduodenal mucosal defense: coordination by de network of messenger and mediator J. Ethnopharmacol. 2001:489-96.

4. Ko J, Cho C, Ogle C. A correlative study on the mechanism of adaptive cytoprotection against ethanol induced gastric lesion formation in rats. *Life Sci.* 2000; 67 (5): 559-66.
5. Sans M, Soriano A. Enfermedad ulcerosa péptica: Etiopatogenia, Clasificación, Manifestaciones, Clínica y Diagnóstico. *Medicine.* 2000; 8(3):121-27.
6. Kelley W. *Medicina Interna.* 1era edición. Edit. Médica Panamericana. México. 1996.
7. Praxis Médica. *Gastroenterología: Clínica y Terapéutica.* Edit. Praxis Médica S.A. Madrid, España. 1994.
8. Hardman J, Limbird L. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.* 9na edición. Edit. Mc Graw - Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V. México. 1996.
9. IMET - IPSS. *Plantas Medicinales de la Amazonia Peruana Utilizadas por los Curanderos, Chamanes y Herbolarios con fines Antiinflamatorios.* Iquitos, Perú. 1998.
10. Sanyal A, Das P, Sincha S, Sinha Y. Banana and Gastric Secretion. *J. Pharm Pharmacology.* 1961; 13: 318-9.
11. Salomón D, Palomino M, Armas S. Efecto Protector de *Crotón palanostigma* y *Aloe vera* frente a injuria aguda de mucosa gástrica inducida por etanol en ratas Dpto. Patología. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú. 1999.
12. Álvarez A, Ramos I, Robaina Y, Pérez G. Efecto antiulceroso de fórmulas que contienen un extracto de *Aloe vera* L. (sábila). *Rev Cubana PlantMed* 1996; 1(3):31-36.
13. La Casa C, Villegas I, Alarcon C, Motilva V, Calero M. Evidence for protective and antioxidant properties of rutin, a natural flavone, against ethanol induced gastric lesions. *J. Ethnopharmacol* 2000; 69 (3): 229-234.
14. Adinec J, Piri K. Essential Oil Component in Flower of Lemon Balm (*Melissa officinalis* L.) *American Journal of Biochemistry and Biotechnology* 2008; 4(3): 277-278.
15. Zeichen R, Gargiulo S. Estudio farmacológico comparativo de dos especies argentinas: *Nepeta cataria* L. (labiatae) y *Melissa officinalis* L. (labiatae). *Boletín latinoamericano y del Caribe de plantas medicinales y aromáticas.* Chile. 2004; 3(6): 103-106.
16. Castillo F, Castillo E, Reyes C. Efecto protector de *Mentha spicata* L. en la injuria aguda de mucosa gástrica inducida por etanol en *Rattus rattus* var. *albinus*. *Rev. Med. Vallej.* 2008; 5(2):108-114.
17. Lock O. *Investigación Fitoquímica: métodos en el estudio de procedimientos naturales,* 1ra ed. Edit. Fondo editorial de la participación católica del Perú. Lima, Perú. 1988.
18. CYTED. *Manual de Técnicas de Investigación.* Lima, Perú. 1993.
19. Armitage P, Berry G. *Estadística para la Investigación Biomédica.* 1era edición. Edit. Harcourt Brace de España S.A. Barcelona, España. 1997.
20. Mormontoy W. *Elaboración del Proyecto de investigación.* 2da ed. Edit. CIMAGRAFS.R.L. Lima, Perú. 1994.
21. Robert A, Nezamis J, Lancaster C, Manchar A. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl and thermal injury. *Gastroenterology* 1985; 77:433-3.
22. Morris G, Fallone C, Pringle G, MacNaughton W. Gastric cytoprotection is secondary to increased mucosal fluid secretion: A study of six cytoprotective Agents in the rat. 1998; 27(1):53-63.
23. Repetto M. Antioxidant properties of natural compounds used in popular medicine for gastric ulcers. *Braz J Med Biol Res.* 2002; 35(5): 523-534.
24. Narayan S. Protective effect of a polyherbal drug, ambrex in ethanol - induced gastric mucosal lesions in experimental rats. *Indian J Pharmacol.* 2004; 36(1): 34 - 37.
25. Mallika J. Effect of ambrex on gastric mucosal damage: Role of antioxidant enzymes and lipid profile. *Indian J Physiol Pharmacol* 2004; 48 (3): 343-347.
26. Borrelli F. The Plant Kingdom as a Source of Anti-ulcer Remedies. *Phytother. Res.* 2000; 14: 581-591.