

**UNIVERSIDAD TÉCNICA DEL NORTE**  
**FACULTAD DE INGENIERÍA EN CIENCIAS AGROPECUARIAS Y**  
**AMBIENTALES**  
**CARRERA DE INGENIERÍA EN BIOTECNOLOGÍA**



**TEMA:**

**“BIOACTIVIDAD Y APLICACIONES MEDICINALES DEL GÉNERO  
*Clinopodium* spp.: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”**

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de Ingeniera en Biotecnología.

**AUTOR(A):**

Lady Selyn Reascos Arciniega

**DIRECTOR(A):**

Ing. Tania Salomé Sulca Villamarín. PhD.

Ibarra, 2024

## APROBACIÓN DEL COMITÉ CALIFICADOR

El Comité Calificado del trabajo de Integración Curricular “BIOACTIVIDAD Y APLICACIONES MEDICINALES DEL GÉNERO *Clinopodium* spp.: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA” elaborado por LADY SELYN REASCOS ARCINIEGA, previo a la obtención del título del INGENIERA EN BIOTECNOLOGÍA, aprueba el presente informe de investigación en nombre de la Universidad Técnica del Norte:

(f):  .....

Ing. TANIA SALOME SULCA VILLAMARÍN. PhD C.C.: 1719083717.....

(f):  .....

ANDREA JAZMIN CHILQUINGA QUISPE MSc C.C.: 1720064193.....

(f):  .....

PEDRO MIGUEL BARBA ESTRELLA MSc C.C.: 1716751183.....



**UNIVERSIDAD TÉCNICA DEL NORTE  
BIBLIOTECA UNIVERSITARIA**

**AUTORIZACIÓN DE USO Y PUBLICACIÓN  
A FAVOR DE LA UNIVERSIDAD TÉCNICA DEL  
NORTE**

**1. IDENTIFICACIÓN DE LA OBRA**

En cumplimiento del Art. 144 de la Ley de Educación Superior, hago la entrega del presente trabajo a la Universidad Técnica del Norte para que sea publicado en el Repositorio Digital Institucional, para lo cual pongo a disposición la siguiente información:

<b>DATOS DE CONTACTO</b>			
<b>CÉDULA DE IDENTIDAD:</b>	1004436240		
<b>APELLIDOS Y NOMBRES:</b>	REASCOS ARCINIEGA LADY SELYN		
<b>DIRECCIÓN:</b>	RIO CHINCHIPE 7-204 Y RIO SANTIAGO		
<b>EMAIL:</b>	selynreascos1@hotmail.com		
<b>TELÉFONO FIJO:</b>	062612597	<b>TELÉFONO MÓVIL:</b>	0994175733

<b>DATOS DE LA OBRA</b>	
<b>TÍTULO:</b>	BIOACTIVIDAD Y APLICACIONES MEDICINALES DEL GÉNERO <i>Clinopodium</i> spp.: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA
<b>AUTOR (ES):</b>	REASCOS ARCINIEGA LADY SELYN
<b>FECHA: DD/MM/AAAA</b>	28/02/2024
SOLO PARA TRABAJOS DE GRADO	
<b>PROGRAMA:</b>	<input checked="" type="checkbox"/> <b>PREGRADO</b> <input type="checkbox"/> <b>POSGRADO</b>
<b>TITULO POR EL QUE OPTA:</b>	INGENIERA EN BIOTECNOLOGÍA
<b>ASESOR /DIRECTOR:</b>	Ing. TANIA SALOMÉ SULCA VILLAMARÍN. PhD

## CONSTANCIAS

La autora manifiesta que la obra objeto de la presente autorización es original y se la desarrolló, sin violar derechos de autor de terceros, por lo tanto, la obra es original y que es el titular de los derechos patrimoniales, por lo que asume la responsabilidad sobre el contenido de la misma y saldrá en defensa de la Universidad en caso de reclamación por parte de terceros.

Ibarra, a los 28 días, del mes de febrero de 2024

### LA AUTORA:

Firma.....

Nombre: LADY SELYN REASCOS ARCINIEGA

**CERTIFICACIÓN DIRECTOR DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN  
CURRICULAR**

Ibarra, 28 de febrero de 2024

Ing. TANIA SALOME SULCA VILLAMARÍN. PhD

DIRECTORA DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR

CERTIFICA:

Haber revisado el presente informe final del trabajo de Integración Curricular, el mismo que se ajusta a las normas vigentes de la Universidad Técnica del Norte; en consecuencia, autorizo su presentación para los fines legales pertinentes.

(f)  .....

Ing. TANIA SALOME SULCA VILLAMARÍN. PhD

C.C.: H19.0837.17...

## **AGRADECIMIENTO**

En primer lugar, quiero agradecer a mis padres por brindarme siempre su apoyo para poder cumplir con cada una de mis metas y objetivos, tanto personales como académicos. Gracias por estar presentes en cada momento de mi vida.

Quiero agradecer también y de manera muy especial a mi tutora la Ing. Tania Sulca. PhD por su dedicación y paciencia, por su orientación durante todo el desarrollo de mi investigación, por haber contribuido en este trabajo y permitirme llegar hasta este momento tan anhelado.

De igual manera, agradecer a mis asesores la MSc. Andrea Chiliquina y el MSc. Pedro Barba y a todos mis docentes, quienes durante el transcurso de mis estudios supieron guiarme y brindarme sus conocimientos, los llevaré siempre presentes en mi vida profesional.

## Resumen

Algunas especies de *Clinopodium* son ampliamente utilizadas por sus propiedades biológicas; sin embargo, la información disponible es diversa generando confusión respecto a sus aplicaciones. Esta revisión bibliográfica recoge información en torno a la composición y bioactividad de *Clinopodium* y sus usos medicinales en Latinoamérica. Se recolectó información en bases de datos mediante códigos de búsqueda y criterios de selección establecidos para cada revisión. Para la evaluación y presentación de resultados se aplicaron herramientas estadísticas: análisis de componentes principales, análisis de conglomerados, redes sociales artificiales y diagramas de dispersión. Se seleccionaron en total 160 estudios publicados entre 1990-2022 que se registraron en matrices de Excel. A partir de la información evaluada, se determinó que la altitud y temperatura influyen en el rendimiento de los aceites esenciales, siendo las bajas altitudes y altas temperaturas aquellas que lo favorecen, los datos de mayor frecuencia para estas variables fueron 200 – 600 m y 20 °C respectivamente. En cuanto a composición química, los monoterpenos oxigenados son el grupo de componentes predominantes en este género con una proporción del 25 – 90% del total del aceite, seguida de una fracción sesquiterpénica de 5 – 25%. Las especies de *Clinopodium* presentan altas concentraciones de pulegona, carvacrol, piperitenona y mentona, mismos que exhiben propiedades antirradicales y microbicidas, por lo que podrían ser responsables del potencial antioxidante y antimicrobiano evidenciado en algunas especies (*C. nubigenum*, *C. montanum*, *C. taxifolium*, *C. vulgare* y *C. nepeta*). Respecto a usos medicinales se observó que *C. gilliesii*, *C. odorum* y *C. bolivianum* son las especies más utilizadas en Latinoamérica para tratar principalmente afecciones del sistema digestivo y respiratorio.

**Palabras clave:** *Clinopodium*, composición, bioactividad, antioxidante, antimicrobiana, usos medicinales.

## Abstract

Some *Clinopodium* species are widely used for their biological properties; However, the information available is diverse, generating confusion regarding its applications. This bibliographic review collects information about the composition and bioactivity of *Clinopodium* and its medicinal uses in Latin America. Information was collected in databases using search codes and selection criteria established for each review. For the evaluation and presentation of results, statistical tools were applied: principal component analysis, cluster analysis, artificial social networks and scatter diagrams. A total of 160 studies published between 1990-2022 were selected and recorded in Excel matrices. From the information evaluated, it was determined that altitude and temperature influence the performance of essential oils, with low altitudes and high temperatures being those that favor it, the most frequent data for these variables were 200 - 600 m and 20 °C respectively. In terms of chemical composition, oxygenated monoterpenes are the predominant group of components in this genus with a proportion of 25 – 90% of the total oil, followed by a sesquiterpene fraction of 5 – 25%. *Clinopodium* species present high concentrations of pulegone, carvacrol, piperitenone and menthone, which exhibit antiradical and microbicidal properties, so they could be responsible for the antioxidant and antimicrobial potential evidenced in some species (*C. nubigenum*, *C. montanum*, *C. taxifolium*, *C. vulgare* and *C. nepeta*). Regarding medicinal uses, it was observed that *C. gilliesii*, *C. odorum* and *C. bolivianum* are the most used species in Latin America to mainly treat conditions of the digestive and respiratory systems.

**Keywords:** *Clinopodium*, composition, bioactivity, antioxidant, antimicrobial, medicinal uses..



## **Lista de Siglas**

ABTS. Radical 2,2-azinobis (3-etil-benzotiazolina-6-sulfónico).

ACP. Análisis de Componentes Principales.

AE. Aceite esencial/ Aceites esenciales.

ARSA. Análisis de Redes Sociales Artificiales.

CUPRAC. Capacidad Antioxidante Reductora del ion cúprico.

DPPH. Radical 2,2-difenilácido-1-picrilhidrazilo.

EC50. Mediana Concentración Efectiva.

FRAP. Poder de Reducción Antioxidante del ion férrico.

IC50. Mediana Concentración Inhibitoria.

MIC. Concentración Mínima Inhibitoria.

PRISMA. Guías Oficiales para redactar una Revisión Sistemática y Metaanálisis.

ROO. Radical Peroxilo.

ROS. Especies Reactivas de Oxígeno.

TEAC. Capacidad Antioxidante Equivalente a Trolox.

## Índice de Contenidos

APROBACIÓN DEL COMITÉ CALIFICADOR .....	II
IDENTIFICACIÓN DE LA OBRA .....	III
CONSTANCIAS.....	IV
CERTIFICACIÓN DIRECTOR DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR..	V
AGRADECIMIENTO.....	VI
Resumen .....	VII
Abstract.....	VIII
Lista de Siglas.....	IX
Índice de Tablas.....	XVI
Índice de Figuras .....	XVI
Índice de Anexos .....	XVIII
CAPÍTULO I.....	20
Introducción.....	20
1.1 Problema de Investigación .....	20
1.2 Justificación .....	21
1.3 Objetivos .....	22
<i>1.3.1. Objetivo General</i> .....	22
<i>1.3.2. Objetivos Específicos</i> .....	22
1.4 Pregunta directriz .....	22

CAPÍTULO II.....	23
Marco Teórico .....	23
2.1 Género <i>Clinopodium</i> .....	23
2.1.1. <i>Generalidades</i> .....	23
2.1.2. <i>Principales Especies y Usos</i> .....	23
2.1.2.1 <i>Usos Medicinales</i> .....	24
2.2. Aceites Esenciales de <i>Clinopodium</i> .....	25
2.2.1. <i>Composición Química</i> .....	26
2.2.2. <i>Relación de las variables ambientales con la Composición y Rendimiento de los AE</i> .....	26
2.2.3. <i>Grupos de Componentes Totales que Constituyen un Aceite Esencial</i> .....	27
2.3. Bioactividad del Género <i>Clinopodium</i> .....	28
2.3.1. <i>Actividad Antioxidante de los AE de las Especies de Clinopodium</i> .....	29
2.3.1.1 <i>Cuantificación de la actividad antioxidante</i> .....	30
2.3.2. <i>Actividad Antimicrobiana de los AE de las Especies de Clinopodium</i> .....	31
2.3.2.1 <i>Cuantificación de la Actividad Antimicrobiana</i> .....	32
2.4. Herramientas Informáticas para el Análisis de Datos .....	33
2.4.1. <i>Datos Cuantitativos</i> .....	34
2.4.1.1 <i>Análisis de Componentes Principales (ACP)</i> .....	34
2.4.1.2 <i>Análisis de conglomerados</i> .....	35

2.4.2. Datos cualitativos .....	35
2.4.2.1 Análisis de Redes Sociales Artificiales (ARSA).....	35
2.4.2.2 Minería de grafos. ....	36
2.4.2.3 Componentes del grafo.....	37
2.4.2.4 Tipos de grafos. ....	37
2.4.2.5 Diagrama de Dispersión. ....	38
CAPÍTULO III .....	40
METODOLOGÍA .....	40
3.1 Investigación Documental .....	40
3.2 Selección de Referencias Bibliográficas .....	40
3.3 Recolección de fuentes bibliográficas de la Revisión Sistemática .....	40
3.3.1 Fuentes de Información de la Revisión Sistemática.....	40
3.3.2 Estrategia de Búsqueda de la Revisión Sistemática.....	40
3.3.3 Criterios de Selección de la Revisión Sistemática.....	41
3.3.4 Selección de fuentes bibliográficas de la Revisión Sistemática .....	43
3.4 Recolección de fuentes bibliográficas de la Revisión Bibliográfica .....	44
3.4.1 Fuentes de Información de la Revisión Bibliográfica .....	44
3.4.2 Estrategia de Búsqueda de la Revisión Bibliográfica.....	44
3.4.3 Criterios de Selección de la Revisión Bibliográfica.....	45
3.4.4 Selección de fuentes bibliográficas de la Revisión Bibliográfica .....	46

3.5 Análisis y Organización de la Información	46
3.6 Análisis Estadístico	47
3.6.1 <i>Datos Cuantitativos</i> .....	47
3.6.1.1 <i>Análisis de Componentes Principales (ACP)</i> .....	47
3.6.1.2 <i>Análisis de conglomerados</i> .....	48
3.6.2 <i>Datos Cualitativos</i> .....	48
3.6.2.1 <i>Análisis de Redes Sociales Artificiales (ARSA)</i> .....	48
3.6.2.2 <i>Diagrama de dispersión</i> .....	49
CAPÍTULO IV	50
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	50
4.1 Revisión Documental de la Revisión Sistemática	50
4.1.1 <i>Composición Química de las Especies del Género Clinopodium</i> .....	53
4.1.1.1 <i>Relación de las variables ambientales en función del rendimiento de los AE de las especies de Clinopodium</i> .....	59
4.1.1.2 <i>Composición química de los AE de las especies de Clinopodium</i> .....	62
4.1.2 <i>Bioactividad Antioxidante de las Especies del Género Clinopodium</i> .....	67
4.1.2.1 <i>Compuestos principales de los AE de las especies de Clinopodium respecto a la capacidad antioxidante</i> .....	67
4.1.2.2 <i>Cuantificación de la actividad antioxidante de los AE de las especies de Clinopodium</i> .....	70

4.1.3 <i>Bioactividad Antimicrobiana de las Especies del Género Clinopodium</i> .....	74
4.1.3.1 <i>Compuestos principales de los AE de las especies de Clinopodium respecto a la capacidad antimicrobiana.</i> .....	74
4.1.3.2 <i>Cuantificación de la actividad antimicrobiana de los AE de las especies de Clinopodium.</i> .....	77
4.2 Revisión documental para la revisión bibliográfica	89
4.2.1 <i>Usos medicinales de las especies de Clinopodium en Latinoamérica</i> .....	92
4.2.1.1 <i>Categorías de uso de las especies de Clinopodium en América Latina</i> .....	92
4.2.1.2 <i>Consumo de las especies medicinales de Clinopodium en Latinoamérica</i> .	95
CAPÍTULO V .....	100
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	100
5.1 Conclusiones	100
5.2 Recomendaciones	101
BIBLIOGRAFÍA	102

## Índice de Tablas

<b>Tabla 1</b> <i>Usos medicinales de algunas especies de Clinopodium en América Latina.....</i>	25
<b>Tabla 2</b> <i>Códigos de búsqueda para la recopilación bibliográfica para la revisión sistemática</i>	41
<b>Tabla 3</b> <i>Criterios de selección de las fuentes bibliográficas para la revisión sistemática.....</i>	42
<b>Tabla 4</b> <i>Códigos de búsqueda para la recopilación bibliográfica para la revisión bibliográfica..</i>	44
<b>Tabla 5</b> <i>Criterios de selección de las fuentes bibliográficas para la revisión bibliográfica.....</i>	45
<b>Tabla 6</b> <i>Composición química de los AE de las especies de Clinopodium.....</i>	54
<b>Tabla 7</b> <i>Bioactividad antioxidante de los AE de Clinopodium.....</i>	71
<b>Tabla 8</b> <i>Bioactividad antimicrobiana de los AE de Clinopodium mediante el método de difusión frente a grampositivas.....</i>	79
<b>Tabla 9</b> <i>Bioactividad antimicrobiana de los AE de Clinopodium mediante el método de difusión frente a gramnegativas.....</i>	79
<b>Tabla 10</b> <i>Bioactividad antimicrobiana de los AE de Clinopodium respecto al método de difusión frente a hongos.....</i>	81
<b>Tabla 11</b> <i>Bioactividad antimicrobiana de los AE de Clinopodium mediante el método de dilución frente a grampositivas.....</i>	85
<b>Tabla 12</b> <i>Bioactividad antimicrobiana de los AE de Clinopodium mediante el método de dilución frente a gramnegativas.....</i>	86
<b>Tabla 13</b> <i>Bioactividad antimicrobiana de los AE de Clinopodium mediante el método de dilución frente a hongos.....</i>	87

## Índice de Figuras

<b>Figura 1</b> <i>Factores externos que influyen en los aceites esenciales.</i> .....	27
<b>Figura 2</b> <i>Principales moléculas de un aceite esencial.</i> .....	28
<b>Figura 3</b> <i>Ejemplo del Análisis de Componentes Principales (ACP).</i> .....	34
<b>Figura 4</b> <i>Ejemplo del Análisis de Conglomerados.</i> .....	35
<b>Figura 5</b> <i>Ejemplo del Análisis de Redes Sociales Artificiales (ARSA).</i> .....	36
<b>Figura 6</b> <i>Principales componentes de un grafo.</i> .....	37
<b>Figura 7</b> <i>Diferencias entre un grafo dirigido y no dirigido.</i> .....	38
<b>Figura 8</b> <i>Ejemplo de un diagrama de dispersión.</i> .....	39
<b>Figura 9.</b> <i>Diagrama de flujo para la identificación y selección de fuentes bibliográficas para la revisión sistemática sobre la composición y bioactividad del género Clinopodium</i> .....	51
<b>Figura 10.</b> <i>Análisis de Componentes Principales de la influencia de variables ambientales (altitud y temperatura) en el rendimiento de los AE de las especies de Clinopodium</i> .....	61
<b>Figura 11</b> <i>Análisis de conglomerados de los grupos de componentes totales de los AE de las especies de Clinopodium</i> .....	5165
<b>Figura 12.</b> <i>Análisis de Redes Sociales de los compuestos mayoritarios de los AE de Clinopodium respecto a la actividad antioxidante</i> .....	68
<b>Figura 13</b> <i>Análisis de Redes Sociales de los compuestos mayoritarios de los AE de Clinopodium respecto a la actividad antimicrobiana</i> .....	68
<b>Figura 14.</b> <i>Diagrama de flujo para la identificación y selección de fuentes bibliográficas para la revisión bibliográfica sobre los usos medicinales de Clinopodium en América Latina</i> .....	90



<b>Figura 15.</b> <i>Análisis de Redes Sociales de los usos medicinales de las especies de Clinopodium en América Latina</i> .....	93
<b>Figura 16.</b> <i>Diagrama de dispersión de las formas de preparación, parte de la planta utilizada y país de uso de las especies medicinales de Clinopodium en América Latina</i> .....	97

## Índice de Anexos

<b>Anexo 1</b> Estadístico de prueba para el Análisis de Componentes Principales. ....	125
<b>Anexo 2</b> Variables tomadas en cuenta para el Análisis de Componentes Principales.....	125
<b>Anexo 3</b> Estadístico de prueba para el Análisis de Conglomerados. ....	126
<b>Anexo 4</b> Grupos de componentes totales de las especies evaluadas en las investigaciones incluidas en la revisión sistemática.....	126
<b>Anexo 5</b> Estadístico de chi cuadrado para los compuestos principales de los AE de <i>Clinopodium</i> respecto a la actividad antioxidante. ....	130
<b>Anexo 6</b> Estadístico de chi cuadrado para los compuestos principales de los AE de <i>Clinopodium</i> respecto a la actividad antimicrobiana. ....	130
<b>Anexo 7</b> Estadístico de chi cuadrado para las especies medicinales de <i>Clinopodium</i> más utilizadas en América Latina. ....	131
<b>Anexo 8</b> Parámetros para determinar los usos medicinales de <i>Clinopodium</i> en Latinoamérica. ....	132
<b>Anexo 9</b> Categorías de los usos medicinales de <i>Clinopodium</i> en Latinoamérica. ....	132
<b>Anexo 10</b> Subcategorías de los usos medicinales de <i>Clinopodium</i> en Latinoamérica. ....	133
<b>Anexo 11</b> Estadístico de prueba para el diagrama de dispersión. ....	135
<b>Anexo 12</b> Variables para identificar la composición química de los AE de las especies de <i>Clinopodium</i> .....	135
<b>Anexo 13</b> Variables para determinar las propiedades biológicas (antioxidante y antimicrobiana) de los AE de <i>Clinopodium</i> .....	135
<b>Anexo 14</b> Microorganismos evaluados respecto a la actividad antimicrobiana de los AE de <i>Clinopodium</i> .....	135

<b>Anexo 15</b> <i>Composición química de los AE de las especies de Clinopodium</i> .....	135
<b>Anexo 16</b> <i>Diagrama de flujo de la revisión sistemática según PRISMA respecto a la composición y bioactividad de Clinopodium</i> .....	142
<b>Anexo 16</b> <i>Diagrama de flujo de la selección de referencias bibliográficas sobre los usos medicinales de Clinopodium en Latinoamérica</i> .....	143

# CAPÍTULO I

## Introducción

### 1.1 Problema de Investigación

El material vegetal constituye un recurso importante para la subsistencia del ser humano dado que le proporciona fibras, alimentos, refugio, medicamentos, entre otros. Así mismo, las plantas generan una gran variedad de compuestos orgánicos que se distribuyen de forma limitada, tales como los metabolitos secundarios que normalmente se encuentran en una o varias especies relacionados taxonómicamente (Carović-Stanko et al., 2016; Taiz L., 2015).

El hombre ha usado estos compuestos con varios fines, incluyendo aromaterapia, cosmética, perfumería, medicina, entre otros. En cuanto a salud pública, los países en desarrollo presentan algunos desafíos que incluyen la disponibilidad limitada de medicamentos y deterioro progresivo de la salud poblacional. Debido a esto, la medicina tradicional sigue siendo fundamental en regiones como América Latina (Benites et al., 2021; Rajbhandari et al., 2009; Opalchenova & Obreshkova, 1999).

En los últimos años, se ha potenciado el análisis y evaluación de una amplia gama de plantas medicinales, en busca de nuevas fuentes de compuestos bioactivos. A pesar de esto, muchas de estas especies no han sido estudiadas a profundidad, por lo cual hasta el momento no está establecido el mecanismo de acción o toxicidad de una gran variedad de metabolitos, de modo que, continúan generando dudas en cuanto a su aplicación en la industria médica (Nikolova, 2011; Shikov et al., 2014; Khodja et al., 2018).

Algo similar ocurre con el género *Clinopodium* que ha generado interés a nivel científico, sin embargo, solo algunas de sus especies han sido investigadas en cuanto a su composición

química, uso doméstico y propiedades biológicas (antioxidante, antibacteriana, antifúngica, antiinflamatoria, entre otras) (Paco et al., 2018; Mincheva et al., 2019; Estrada-Reyes et al., 2010).

Adicionalmente, los estudios publicados sobre este género presentan información heterogénea resultante de las diferencias experimentales de cada investigación y del origen de la muestra. En la actualidad no existe un documento que recopile información sobre las propiedades activas, composición química o usos medicinales de las especies de *Clinopodium*. En vista de que se realizan revisiones locales sin tomar en cuenta toda la documentación disponible lo que impide esclarecer la situación actual de *Clinopodium*.

## **1.2 Justificación**

El interés en la medicina ancestral es cada vez mayor debido a las numerosas propiedades biológicas que presentan algunas especies vegetales. Incluso, en varias culturas las plantas son muy apreciadas debido a su diverso potencial terapéutico, incluyendo actividades antioxidantes, antiinflamatorias, antibacterianas, antifúngicas y antivirales (Stefanini et al., 2006; Nasar-Eddin et al., 2019).

La bioactividad que presentan ciertas especies se atribuye a su composición química particular, estos conocimientos previamente registrados se siguen utilizando para curar enfermedades. Por esto, es importante mantener los saberes ancestrales que han sido la base para tratar afecciones humanas y posterior desarrollo de productos farmacéuticos (Carović-Stanko et al., 2016; Opalchenova & Obreshkova, 1999).

Las dudas en torno a las posibles aplicaciones terapéuticas de las plantas podrían esclarecerse mediante literatura científica disponible que cuenta con evidencia previa (Pae, 2015; Moreno et al., 2018). Además, las revisiones referentes a plantas medicinales y saberes ancestrales

permiten validar estos conocimientos y ofrecen datos actualizados sobre las aplicaciones de especies vegetales de interés (Torres, 2015).

Por lo descrito, este proyecto pretende desarrollar una revisión bibliográfica y sistemática enfocada en el género *Clinopodium*, considerando su composición química, bioactividad (antioxidante y antimicrobiana) y usos medicinales en torno de la perspectiva latinoamericana. De esta forma, será posible establecer información relevante en cuanto al potencial farmacéutico de las especies vegetales de *Clinopodium*.

### **1.3 Objetivos**

#### ***1.3.1. Objetivo General***

Recopilar información bibliográfica de la bioactividad y las aplicaciones medicinales del género *Clinopodium* spp.

#### ***1.3.2. Objetivos Específicos***

- Recolectar información sobre la composición química de las especies del género *Clinopodium* spp.
- Realizar una revisión sistemática sobre la bioactividad del género *Clinopodium* spp. relacionada con su composición.
- Describir las aplicaciones medicinales del género *Clinopodium* spp. en Latinoamérica a partir de información bibliográfica.

### **1.4 Pregunta directriz**

¿Existe relación entre la composición química de las especies del género *Clinopodium* spp. con sus propiedades farmacológicas?

## CAPÍTULO II

### Marco Teórico

#### 2.1 Género *Clinopodium*

##### 2.1.1. Generalidades

La familia Lamiaceae es muy abundante en plantas medicinales, tiene una distribución cosmopolita y presenta mayor densidad en regiones cálidas, especialmente en el continente americano, la zona mediterránea y el centro de Asia. Consta de aproximadamente 236 géneros y más de 7000 especies, en las que se encuentran plantas herbales, arbustos y árboles (Martínez-Gordillo et al., 2013; Vladimir-Knezevic et al., 2014).

En América están presentes 65 géneros, ubicados en su mayoría en zonas templadas de Centroamérica y Sudamérica. Entre ellos se encuentra el género *Clinopodium* que abarca alrededor de 140 especies herbáceas y arbustivas, su distribución cubre Europa, América, Asia y algunas localidades de África, se distinguen por habitar en áreas tropicales. Se considera que en el continente americano se encuentran alrededor de 50 especies que pertenecen a este género (Tapia Manrique & Valdivieso Marquez, 2019; Perrino et al., 2021; Khodja et al., 2018).

##### 2.1.2. Principales Especies y Usos

En cuanto a *Clinopodium*, es necesario señalar su alcance en la industria medicinal, química y de alimentos. Este es el caso de especies como *C. bolivianum*, *C. nepeta*, *C. montanum* y *C. vulgare* que poseen bioactividad antimicrobiana (Mamani, 2014; Mohammadi et al., 2014; Morocho et al., 2018; Panizzi et al., 1993; Rossi et al., 2007; Vladimir-Knezevic et al., 2014). De manera similar en la industria química se utilizan *C. nubigenum*, *C. chinense*, *C. bolivianum* y *C. gracile* en el desarrollo de plaguicidas botánicos y repelentes, debido a sus propiedades larvicidas,

ovicidas y disuasorias de la oviposición (Romani et al., 2019; Solís-quispe et al., 2018; Chen et al., 2013; Rojas et al., 2018 ).

Por otro lado, las preocupaciones toxicológicas asociadas con el uso de sustancias sintéticas en los alimentos provocaron mayor atención en la exploración de extractos naturales como conservantes de comestibles y compuestos antioxidantes. Algunas de las especies utilizadas con esta finalidad son *C. nepeta*, *C. gilliessi*, *C. nubigenum*, *C. pulchellum* y *C. sericeum* (Barbieri et al., 2016; Benites et al., 2021; Khodja et al., 2018; Paco et al., 2018; Robert & Manrique, 2017).

#### **2.1.2.1 Usos Medicinales.**

Las plantas medicinales constan de extractos que se conocen como principios activos los cuales presentan propiedades terapéuticas. Tales compuestos se obtienen a partir del metabolismo secundario y se encargan de proteger a las plantas de patógenos y depredadores. A nivel económico y social son de interés ya que se pueden aprovechar en la industria farmacéutica (Opalchenova & Obreshkova, 1999; Wache et al., 2013; Karaş et al., 2017).

Las comunidades andinas de Centro y Sur América por décadas han hecho uso de las plantas medicinales de *Clinopodium* a partir de infusiones, decocciones y maceraciones. Actualmente, estas plantas siguen desempeñando un papel importante como alternativas terapéuticas en el sistema tradicional de salud de muchos países en desarrollo (Trevizan et al., 2020; Sarac & Ugur, 2007). Algunas de las especies de *Clinopodium* que más se usan en la región Latinoamericana se exponen en la Tabla 1.



**Tabla 1**

*Usos medicinales de algunas especies de Clinopodium en América Latina.*

<b>Especie</b>	<b>Nombre común</b>	<b>Usos</b>
<i>Clinopodium mexicanum</i>	Toronjil de monte, poleo verde	Inducir el sueño, sedante, analgésico, problemas digestivos y gastrointestinales.
<i>Clinopodium gilliesii</i>	Sunfo, tipo de llano	Problemas gástricos, esterilidad femenina, dolor cardiaco, antigripal.
<i>Clinopodium brevicalyx</i>	Inca muña, Sacha muña	Mareos, gastritis, indigestión, gripe, tos, bronquitis.
<i>Clinopodium bolivianum</i>	Khoa	Nauseas, diarrea, anemia, enfermedades respiratorias, artritis, várices.
<i>Clinopodium odorum</i>	Muña-muña, peperina, salviolora	Anticatarral, antiespasmódico, diurético, carminativo, soporífero.
<i>Clinopodium brownei</i>	Poleo	Agente expectorante, tos, asma, bronquitis, problemas gástricos, esterilidad femenina.
<i>Clinopodium sericeum</i>	Romero amarillo	Dolores reumáticos y musculares, acné, problemas de hígado, resfriado.

## **2.2. Aceites Esenciales de *Clinopodium***

El género *Clinopodium* está conformado mayormente por especies aromáticas, que pueden definirse como plantas con aptitudes medicinales derivadas de sus principios activos que además desprenden olor. Esta característica les da el nombre de aceites esenciales (AE) y son sustancias lipofílicas y volátiles que se obtienen de varias fracciones de la planta, entre ellas hojas, tallo, flores, frutos, raíces y resinas (Stefanini et al., 2006; Tapia Manrique & Valdivieso Marquez, 2019).

El empleo de AE en el ámbito alimenticio es una tecnología antigua muy utilizada, principalmente para agregar un olor o sabor específico a un alimento o bebida. Además, estos compuestos cada vez atraen mayor atención en otros segmentos de la industria por sus múltiples funciones (Tepe et al., 2007; Rossi et al., 2007).

### **2.2.1. Composición Química**

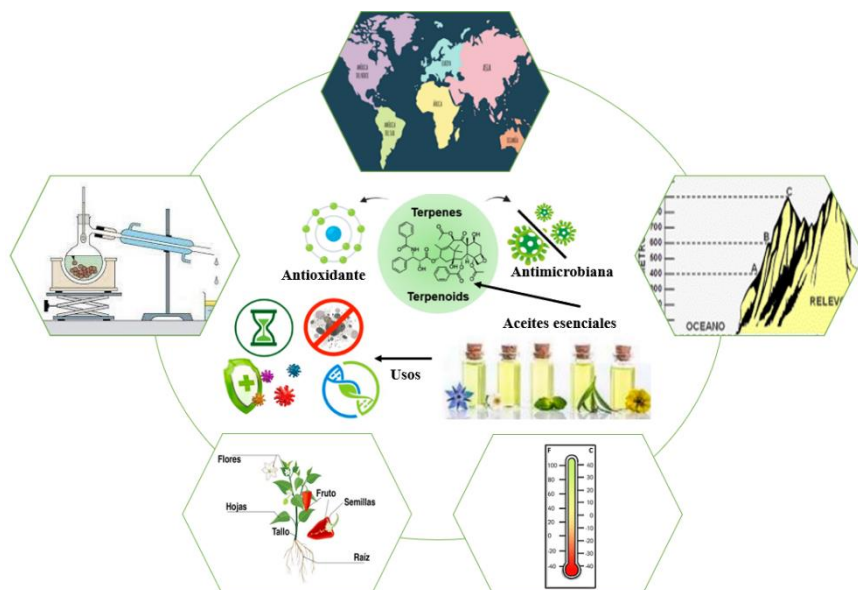
Los aceites esenciales son combinaciones heterogéneas que contienen una amplia gama de constituyentes, esta heterogeneidad hace que a menudo sea difícil explicar su bioactividad. El aprovechamiento de las especies del género *Clinopodium* frecuentemente se ve obstaculizado por la ausencia de una adecuada caracterización. Por lo tanto, vale la pena indagar a detalle el perfil químico y propiedades activas de estas sustancias para desarrollar nuevas aplicaciones en campos relacionados con la medicina, actividades agrícolas y el medio ambiente (Benites et al., 2021; Barbieri et al., 2016; Arantes et al., 2017).

### **2.2.2. Relación de las variables ambientales con la Composición y Rendimiento de los AE**

En primer lugar, para la obtención del perfil químico de los aceites esenciales es necesario realizar la recolección de material vegetal. Para esto, se debe tomar en cuenta que el contenido de un aceite se relaciona con agentes externos, como el lugar de origen de las plantas, las condiciones ambientales (condiciones climáticas, geográficas y de suelo), la etapa fenológica, la parte de la planta utilizada, la preservación de la materia prima y el almacenamiento del aceite, tal como se muestra en la Figura 1 ( Khodja et al., 2018; Stefanini et al., 2006).

**Figura 1**

*Factores externos que influyen en los aceites esenciales.*



*Nota.* Adaptado de *An Update on Effectiveness and Practicability of Plant Essential Oils in the Food Industry*, Salanță & Cropotova, 2022.

### **2.2.3. Grupos de Componentes Totales que Constituyen un Aceite Esencial**

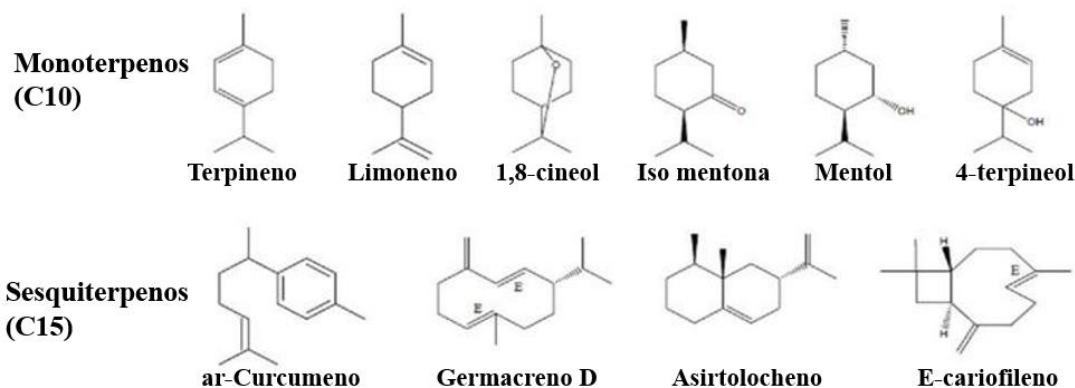
Los metabolitos de las plantas permanentemente han sido considerados para varias ramas industriales, entre ellas farmacología, cosmetología y dietética. Los aceites esenciales son un tipo de metabolitos secundarios que forman parte de organismos vegetales y presentan un perfil químico variable. Los terpenos constituyen las moléculas más abundantes en estas sustancias. Estos compuestos son moléculas químicas sintetizadas por medio de isopreno, 2-metil-1,3 butadieno (Lange & Ahkami, 2013; Noriega, 2021; Matsunaga et al., 2011).

Respecto a *Clinopodium*, sus especies vegetales presentan altas concentraciones de compuestos monoterpénicos tales como pulegona, piperitenona, piperitona, isopulegona, carvacrol, timol, sabineno y  $\gamma$ -terpineno. Por otro lado, muestran una fracción menor de estructuras sesquiterpénicas, entre ellas germacreno-D,  $\beta$ -cariofileno, espatulenol y neomentol (Tepe et al.,

2007; Ruiz et al., 2010). En la Figura 2 se exhiben compuestos mono y sesquiterpenos que generalmente están presentes en los aceites esenciales.

## Figura 2

*Principales moléculas de un aceite esencial.*



*Nota.* Adaptado de *Terpenes in Essential Oils: Bioactivity and Applications*, Noriega.,2020.

### a. Monoterpenos

Son moléculas de cadena abierta y forma cíclica, constituidos por 10 átomos de carbono, que resultan de la adherencia de dos moléculas de isopreno que abundan en los AE (Tepe et al., 2007).

### b. Sesquiterpenos

Es un amplio grupo de terpenoides que incluyen más de 200 estructuras cíclicas distintas formadas por 15 átomos de carbono, las cuales son producto de la cohesión de tres moléculas de isopreno (Barbieri et al., 2016).

## 2.3. Bioactividad del Género *Clinopodium*

La bioactividad se define como la influencia generada tras exponerse a determinado material. Se puede evaluar a partir de metodologías in vivo (estudios en personas o animales), ex vivo (células, tejidos u órganos bajo condiciones de laboratorio), e in vitro (membranas artificiales,

cultivos celulares, membranas celulares aisladas y reconstituidas). Todo cuerpo vivo a partir de procesos químicos es capaz de generar diversos compuestos para su supervivencia y subsistencia ( Karaş et al., 2017; Carbonell-Capella et al., 2014; Wache et al., 2013).

Se dice que un compuesto o sustancia tiene actividad biológica, si provoca un efecto directo sobre un organismo vivo. Las consecuencias varían en función de la sustancia, la dosis o la biodisponibilidad; afectando significativamente al organismo siendo curativo o por el contrario tóxico. Del mismo modo las plantas pueden usar precursores inorgánicos simples para sintetizar una gran diversidad de compuestos derivados de su sistema biológico, esta capacidad les ayuda a colonizar entornos desafiantes y diversos (Carbonell-Capella et al., 2014; Erb & Kliebenstein, 2020; Wache et al., 2013).

### **2.3.1. Actividad Antioxidante de los AE de las Especies de *Clinopodium***

El concepto de antioxidante describe la capacidad de las moléculas redox para eliminar radicales libres nocivos también denominados especies reactivas de oxígeno (ROS). Las cuales se generan a partir del metabolismo normal del oxígeno o de agentes exógenos. Bajo estrés nuestros cuerpos producen ROS en mayor proporción, lo que conduce a un desbalance entre la generación y el potencial intracelular para eliminarlas, esta desigualdad se conoce como estrés oxidativo (Sucur et al., 2018; Tepe et al., 2007; Vladimir-Knezevic et al., 2014).

La escasa producción de antioxidantes enzimáticos y el estrés oxidativo, dan paso al desarrollo de enfermedades degenerativas. Por tanto, es crucial la búsqueda de antioxidantes de origen natural más eficaces. De ser así, se podría contemplar algunas plantas de *Clinopodium* ya que disponen de diferentes compuestos captadores de radicales libres ( Arantes et al., 2017; Öztürk et al., 2011; Amira et al., 2012).

### **2.3.1.1 Cuantificación de la actividad antioxidante.**

El interés en los antioxidantes naturales ha aumentado debido a su capacidad para retrasar, inhibir o prevenir la formación de radicales libres y disminuir el estrés oxidativo. No obstante, con un solo ensayo no es posible evaluar todos los tipos de antioxidantes presentes en un extracto. Y con frecuencia se han utilizado diferentes métodos para identificar las capacidades antioxidantes de las plantas (Vladimir-Knezevic et al., 2014; Sucur et al., 2018).

#### **a. Ensayo de Captación de Radicales: 2,2-difenilácido 1-picrilhidrazilo (DPPH)**

En esta prueba, los antioxidantes reaccionan con el radical 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (color violeta intenso) y lo convierten en 2,2-difenil-1 picrilhidrazina con decoloración. El grado de decoloración indica la capacidad para eliminar radicales libres de una muestra. Esta técnica además tiene la ventaja de que no requiere ninguna preparación previa, por lo que se considera una metodología fácil y rápida para identificar las propiedades antioxidantes de las especies de interés (Khled khoudja et al., 2014; Khodja et al., 2018; Sucur et al., 2018).

#### **b. Ensayo de Decoloración de Cationes Radicales: 2,2-azinobis (3-etil-benzotiazolina-6-sulfónico) (ABTS)**

El ensayo ABTS a menudo es elegido para evaluar la capacidad de una sustancia para remover radicales, tiene como principio la formación de un radical ABTS que va disminuyendo por su reacción con los antioxidantes de la muestra. Sin embargo, a pesar de ser una técnica sencilla, el radical ABTS solo se puede generar tras una respuesta específica que puede ser de carácter químico o enzimático lo que representa una desventaja (Sucur et al., 2018; Ilyasov et al., 2020).

### **c. Ensayo del $\beta$ -caroteno/ácido linoleico**

Esta técnica se basa en la decoloración de una solución de  $\beta$ -caroteno a partir de la adición de un lípido o radical peroxilo (ROO) a un doble enlace de carbono de  $\beta$ -caroteno. El radical ROO se genera a partir de la autooxidación del ácido linoleico mediante el calentamiento de la atmósfera. De esta forma, la similitud estructural permite medir las propiedades antioxidantes de un extracto a partir del blanqueamiento de  $\beta$ -caroteno (Barbieri et al., 2016; Paco et al., 2018; Ueno et al., 2014).

### **d. Ensayo del Poder de Reducción Antioxidante del Ion Férrico (FRAP)**

El método FRAP es una técnica simple y automatizada que tiene como fundamento la reducción del hierro férrico a hierro ferroso mediante antioxidantes en un medio ácido. Esta prueba está condicionada por la sustancia de estudio dado que mientras más antioxidante sea, mayor será la reducción y la concentración de hierro ferroso, la cual genera una señal de absorbancia superior (Sucur et al., 2018; Khodja et al., 2018).

### **e. Ensayo de la capacidad antioxidante reductora del ion cúprico (CUPRAC)**

El ensayo CRUPAC, es una prueba que emplea cobre como agente oxidante. Su objetivo es medir el potencial de los antioxidantes en la reducción del ion cúprico a su forma cuprosa, lo que refleja su poder reductor. Este ensayo es fácil de aplicar y de bajo coste, sin embargo, presenta desventajas como la extracción incompleta y el largo período de extracción, esto podría afectar la precisión y fiabilidad de resultados ( Apak et al., 2010; Özyürek et al., 2011).

### **2.3.2. Actividad Antimicrobiana de los AE de las Especies de *Clinopodium***

Los antimicrobianos buscan destruir o inhibir el crecimiento de microorganismos principalmente patógenos. No obstante, algunas infecciones bacterianas o fúngicas no siempre se

tratan con éxito debido a la ineficacia o toxicidad de los fármacos disponibles. Adicionalmente, la terapia con varios tipos de antibióticos con frecuencia se acompaña por los efectos secundarios y la resistencia microbiana (Sarac & Ugur, 2009; Gilardoni et al., 2011; Feresin et al., 2001).

Ciertas plantas de *Clinopodium* cuentan con componentes activos que influyen en la multiplicación y desarrollo de microorganismos interfiriendo en sus procesos fisiológicos y bioquímicos. Por lo cual, las enfermedades causadas por microorganismos multirresistentes pueden tratarse con antimicrobianos obtenidos de estas fuentes vegetales (Perrino et al., 2021; Özturk et al., 2021).

### **2.3.2.1 Cuantificación de la Actividad Antimicrobiana**

Existen varios métodos de laboratorio que permiten evaluar la susceptibilidad microbiana, estas técnicas se aplican en múltiples disciplinas de investigación y constituyen el paso inicial en la búsqueda de nuevos fármacos. La prueba escogida, el microorganismo utilizado y el grado de solubilidad del extracto evaluado, son aspectos que influyen en los resultados por lo que es importante seleccionar adecuadamente estos factores. Entre las técnicas más utilizadas están las técnicas de difusión y de dilución (Miladinović et al., 2012; Vieira et al., 2017; Benites et al., 2021).

#### **a. Método de Difusión**

El antibiograma de difusión en disco tiene como principio inocular una placa Petri con el microorganismo de interés y posteriormente depositar en la superficie del medio de cultivo los discos previamente humedecidos del extracto evaluado. De forma que, el filtro absorbe el agua y el extracto se difunde en el agar. La eficacia de un aceite esencial frente a cierto organismo se establece midiendo los diámetros de la zona de inhibición (Gormez et al., 2015; Rossi et al., 2007).



De modo que, un microorganismo es sensible a una sustancia si presenta un halo de inhibición mayor a 30 milímetros, presenta actividad antimicrobiana significativa o intermedia si el diámetro es mayor o igual a 15 mm y es resistente si el halo de inhibición tiene un tamaño menor a 15 mm (Rossi et al., 2007).

#### **b. Método de Dilución**

Este método busca determinar el MIC o concentración mínima inhibitoria, que es el porcentaje más bajo de una sustancia (en  $\mu\text{g/ml}$ ) que restringe el incremento de organismos microscópicos. En esta prueba, las placas Petri se siembran con una concentración específica del extracto vegetal, a continuación, se inoculan con el microorganismo de interés y se incuban por un periodo de tiempo, posteriormente, se examina si existe o no crecimiento microbiano en cada una de las placas (Gomez et al., 2015; Miladinović et al., 2012).

Para determinar la resistencia o sensibilidad microbiana en el ensayo de dilución se consideran los valores obtenidos de MIC. En tal sentido, es un microorganismo sensible si presenta un MIC de 10 – 100  $\mu\text{g/ml}$ , la actividad es moderada con valores de 100 – 500  $\mu\text{g/ml}$  y se considera resistente si el MIC está entre 500 - 700  $\mu\text{g/ml}$  (Gomez et al., 2015; Morocho et al., 2018).

#### **2.4. Herramientas Informáticas para el Análisis de Datos**

Al tener una gran cantidad de datos, se vuelve muy difícil realizar un análisis efectivo de la información. Debido a diversos aspectos como volumen, variabilidad, valor y complejidad lo que representa algunos desafíos. Sin embargo, en la actualidad existen tecnologías disponibles que permiten extraer valores de cierta cantidad de información mediante un proceso de recolección y análisis (Katal et al., 2013; Herrmann, 2013; Connolly et al., 2010).

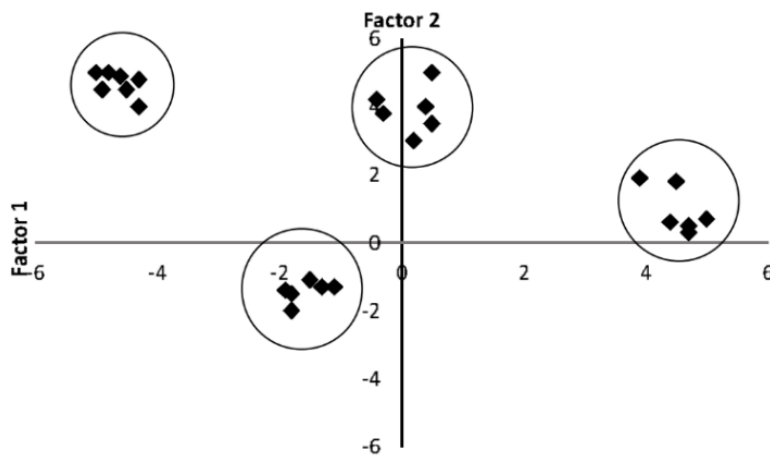
### 2.4.1. Datos Cuantitativos

#### 2.4.1.1 Análisis de Componentes Principales (ACP).

ACP es probablemente el método estadístico multivariado más utilizado en casi todas las áreas de la ciencia. Esta herramienta analiza una matriz de información que representa las valoraciones detalladas por variables dependientes que en general se relacionan entre sí. Tiene como fundamento la recolección y agrupación de datos relevantes de la matriz en nuevos criterios de manera ortogonal, estas agrupaciones se denominan componentes principales. Además, ACP permite reducir datos multidimensionales a dimensiones más bajas mientras se retiene la mayor parte de la información (Abdi & Williams, 2010; Bro & Smilde, 2014; Tharwat, 2016; Karamizadeh et al., 2013) tal como se muestra a continuación (Figura 3).

#### Figura 3

Ejemplo del Análisis de Componentes Principales (ACP).



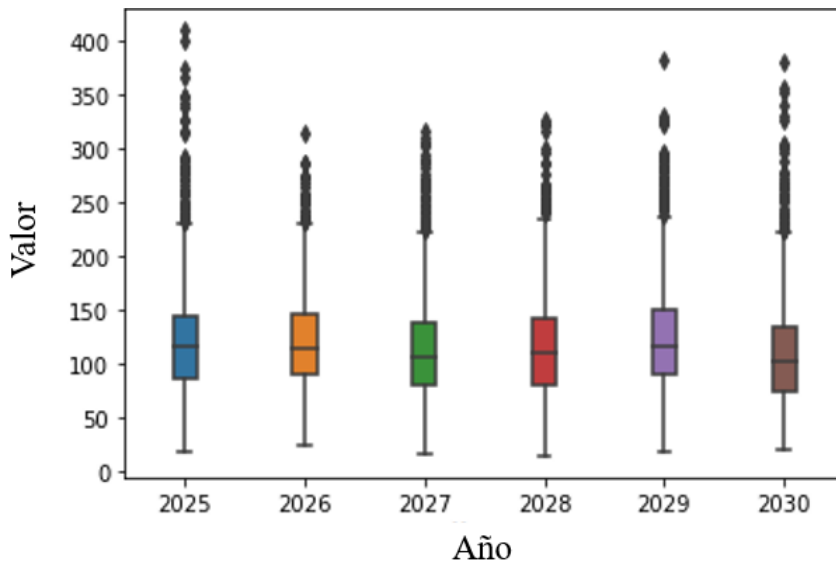
*Nota.* Procedente de *Application of the principal-component analysis in the evaluation of three grass varieties*, Restrepo et al., 2012.

### 2.4.1.2 Análisis de conglomerados.

El agrupamiento es una herramienta destacada en varias aplicaciones de minería de datos, valoración de informes estadísticos, comprensión de datos y cuantificación de vectores. Tiene como fin reunir datos en conglomerados (o clústeres) de modo que las similitudes entre los datos dentro del mismo clúster sean máximas, mientras que las similitudes entre los miembros de datos de diferentes clústeres sean mínimas (Figura 4). Es decir, cada conglomerado comparte un alto grado de similitud mientras se mantienen diferencias con los datos de otros grupos (Karaboga & Ozturk, 2011; Trupti M., 2013; Xu & Tian, 2015).

**Figura 4**

*Ejemplo del Análisis de Conglomerados.*



*Nota.* Procedente de *A Comprehensive Survey of Clustering Algorithms*, Xu & Tian, 2015.

### 2.4.2. Datos cualitativos

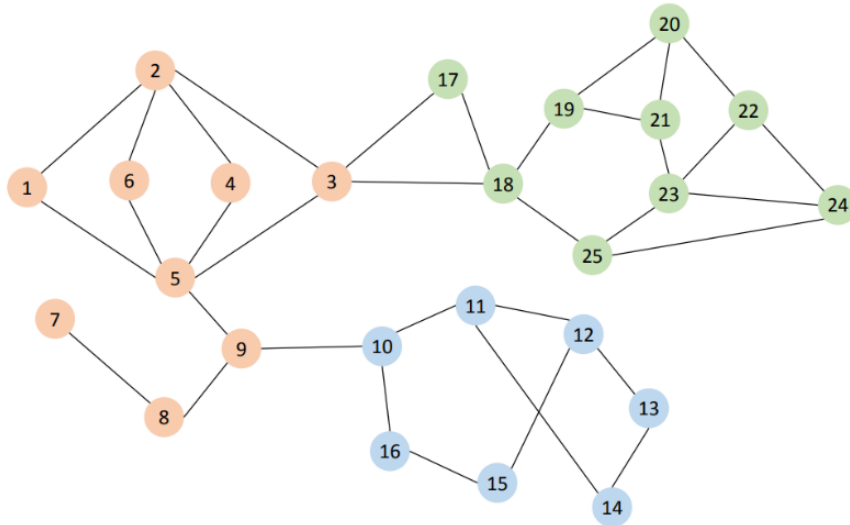
#### 2.4.2.1 Análisis de Redes Sociales Artificiales (ARSA).

ARSA es una herramienta estadística que tradicionalmente se ha centrado en la representación de grafos como redes estáticas. Esto con la finalidad de estudiar la interacción de una variedad de información agrupada mediante nodos y aristas, tomando en cuenta la importancia

y relación entre los datos (Figura 5). Esta técnica se lleva a cabo a partir de algoritmos e incluye la evaluación de esquemas agrupados, la posición social y el análisis de roles (Greene et al., 2010; Tang & Liu, 2010; Aplin et al., 2012).

### Figura 5

*Ejemplo del Análisis de Redes Sociales Artificiales (ARSA).*



*Nota.* Procedente de *Network Representation Learning: A Survey. IEEE Transactions on Big Data*, Zhang et al., 2020.

#### 2.4.2.2 Minería de grafos.

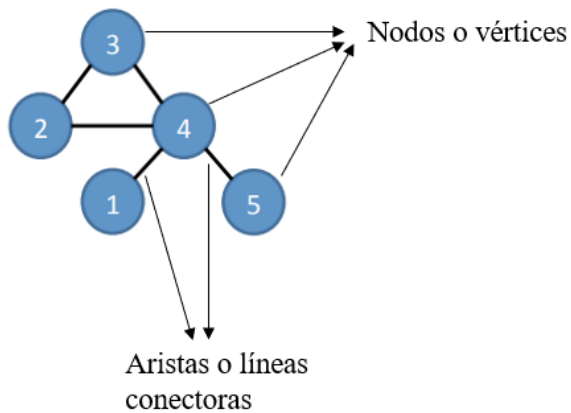
La minería de grafos sirve para procesar, analizar y extraer información significativa de grandes cantidades de datos gráficos para comprenderlos a mayor profundidad. Para esto, son necesarios modelos de programación sencillos que utilizan algoritmos con la finalidad de descubrir patrones interesantes, inesperados y útiles basados en la estructura y en las etiquetas. La mayoría de estas técnicas son bastante simples, fáciles de usar y capaces de hacer frente a conjuntos de datos potencialmente ilimitados (Aridhi & Mephu Nguifo, 2016; Teixeira et al., 2015; Henderson et al., 2011).

### 2.4.2.3 Componentes del grafo.

Los grafos son herramientas matemáticas que permiten analizar la relación entre un conjunto de elementos comunicados de varias formas. Se componen por nodos que se conectan a partir de aristas que pueden ser o no dirigidas. Los nodos representan los objetos que se conectan entre sí y las aristas representan el tipo de interacción que los une (Pržulj et al., 2006; Ferro et al., 2007; Combariza, 2012) Figura 6.

#### Figura 6

*Principales componentes de un grafo.*



*Nota.* Adaptado de *Proceedings of the 25th Symposium on Operating Systems Principles*, Teixeira., 2015.

### 2.4.2.4 Tipos de grafos.

#### a. Grafos dirigidos

También denominado dígrafo, representa un conjunto de nodos que se relacionan de forma unidireccional a partir de aristas (flechas). Es decir, las aristas tienen como destino un nodo (Figura 7a).

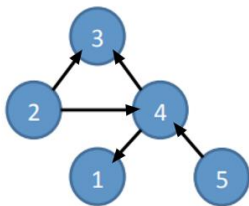
## b. Grafos no dirigidos

Son grafos que abarcan una serie de nodos y aristas que se conectan entre sí de manera no direccional. Por lo que, la arista puede desplazarse desde sus dos puntos y en cualquier dirección (Figura 7b).

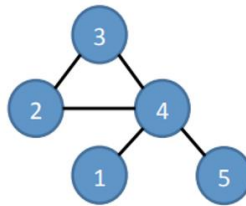
### Figura 7

*Diferencias entre un grafo dirigido y no dirigido.*

a. Grafo dirigido



b. Grafo no dirigido



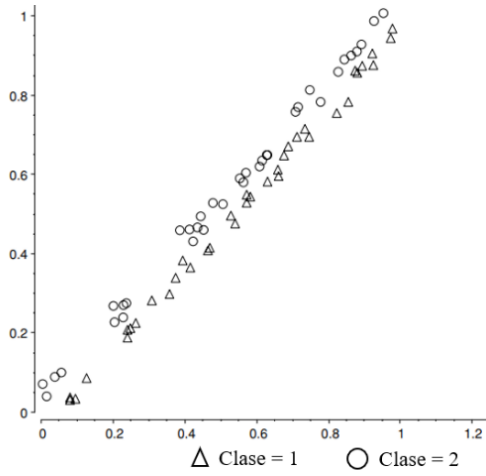
*Nota.* Adaptado de *Proceedings of the 25th Symposium on Operating Systems Principles*, Teixeira., 2015.

#### 2.4.2.5 Diagrama de Dispersión.

También se conoce como esquema correlativo o nube de puntos y se trata de una interpretación visual del vínculo entre un conjunto de datos obtenidos de dos o más variables que se presentan en dos ejes X y Y (Figura 8). La relación puede ser positiva cuando los valores de X y Y se relacionan de forma creciente y es negativa cuando estos datos se asocian de forma decreciente. Además, se considera que es un método eficiente para determinar la sensibilidad y exploración general de datos multidimensionales (Batanero C., González-Ruiz I., López-Martín M., 2015; Li et al., 2010; Chan Y., Correa C., 2010).

## Figura 8

*Ejemplo de un diagrama de dispersión.*



*Nota.* Procedente de *Data visualization guided by machine learning*, Leban et al., 2006.

## **CAPÍTULO III**

### **METODOLOGÍA**

#### **3.1 Investigación Documental**

La actual investigación se llevó a cabo en la ciudad de Ibarra, corresponde a un trabajo de revisión en el cual se recogió, registró y analizó evidencia científica publicada entre los años 1990 y 2022, en torno de la composición, bioactividad y usos medicinales de los AE de diferentes especies de *Clinopodium*.

#### **3.2 Selección de Referencias Bibliográficas**

La selección de información bibliográfica se realizó en función de los objetivos establecidos en la presente investigación con el fin de exponer los datos de manera clara, por lo cual se separó por apartados, 3.3 orientado a la revisión sistemática sobre composición y bioactividad de las especies de *Clinopodium* a nivel mundial (objetivos 1 y 2) y 3.4 enfocado a la revisión bibliográfica sobre los usos medicinales de las plantas de *Clinopodium* en Latinoamérica (objetivo 3).

#### **3.3 Recolección de fuentes bibliográficas de la Revisión Sistemática**

##### **3.3.1 Fuentes de Información de la Revisión Sistemática**

Se recolectaron publicaciones que relacionen el perfil químico y bioactividad (antioxidante y antimicrobiana) de extractos obtenidos de plantas del género *Clinopodium*. Para esto se escogieron las bases de datos ProQuest, World Wide Science, Springer Link, Europe PMC, Wiley Online Library, Science Direct, Taylor & Francis Online, PubMed, Redalyc y DOAJ.

##### **3.3.2 Estrategia de Búsqueda de la Revisión Sistemática**

Para la recopilación bibliográfica se aplicaron términos de búsqueda relacionados a la temática de estudio establecida en los objetivos 1 y 2. De esta forma se generaron códigos en



español e inglés en los cuales se combina el término *Clinopodium* con las expresiones composición química, bioactividad, propiedades bioactivas, antioxidante, antimicrobiana mediante la expresión booleana Y o AND para las ecuaciones en inglés.

**Tabla 2**

*Códigos de búsqueda para la recopilación bibliográfica para la revisión sistemática.*

En español	En inglés
▪ <i>Clinopodium</i> Y composición química	▪ <i>Clinopodium</i> AND chemical composition
▪ <i>Clinopodium</i> Y bioactividad	▪ <i>Clinopodium</i> AND bioactivity
▪ <i>Clinopodium</i> Y propiedades bioactivas	▪ <i>Clinopodium</i> AND bioactive properties
▪ <i>Clinopodium</i> Y antioxidante	▪ <i>Clinopodium</i> AND antioxidant
▪ <i>Clinopodium</i> Y antimicrobiana	▪ <i>Clinopodium</i> AND antimicrobial

### 3.3.3 Criterios de Selección de la Revisión Sistemática

La búsqueda bibliográfica contempló estudios experimentales de texto completo, relativos a la composición química y bioactividad (antioxidante y antimicrobiana) de los AE de diferentes especies de *Clinopodium*, se excluyeron investigaciones de pregrado, libros, artículos de revisión o revisiones bibliográficas y estudios de cualquier categoría con cuartiles 3 o 4.

En ese mismo contexto, se delimitó el periodo en que se publicaron los estudios recopilados, considerando los años 1990 a 2022, en lengua inglesa y española. Los parámetros de selección empleados para la elegibilidad de artículos relevantes se muestran a continuación (Tabla 3).

**Tabla 3**

*Criterios de selección de las fuentes bibliográficas para la revisión sistemática.*

<b>Criterio</b>	<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Criterios de exclusión</b>
Tipo de publicación:	Artículos experimentales originales publicados en revistas científicas indexadas.	Investigaciones descriptivas o de revisión bibliográfica y estudios experimentales obtenidos de otra fuente que no son revistas científicas.
Cuartil de las publicaciones:	Estudios que sean de cuartiles 1 o 2.	Estudios que tengan cuartil 3 o 4.
Periodo:	Información comprendida en los años 1990 – 2022.	Publicaciones fuera del límite de tiempo 1990 – 2022.
Idioma:	Inglés y español.	Información que no esté en inglés o español.
Localidad o espacio:	Investigaciones publicadas a nivel mundial.	Ninguna.
Temática del estudio:	Las investigaciones deben tener relación con la composición de los aceites esenciales de <i>Clinopodium</i> ó sus propiedades biológicas (antioxidante o antimicrobiana).	Estudios sobre usos medicinales de <i>Clinopodium</i> , y sus aplicaciones en industrias de alimentos, perfumería y fragancias, control de plagas, entre otras.
VARIABLES:	Composición: localidad, condiciones climáticas, método de extracción, método de análisis, de	Investigaciones que evalúen otras variables.

---

altitud de recolección de la muestra (m), temperatura de recolección (°C), rendimiento del aceite esencial (% v/p), grupos de componentes totales (monoterpenos oxigenados, hidrocarburos monoterpénicos, sesquiterpenos oxigenados e hidrocarburos sesquiterpénicos)- (%) (Anexo 12). Bioactividad antioxidante y antimicrobiana: compuestos principales de los aceites esenciales, métodos de cuantificación para la actividad antioxidante, métodos de cuantificación para la actividad antimicrobiana (Anexo 13) y microorganismos evaluados en la actividad antimicrobiana (bacterias gram positivas, gram negativas y hongos) (Anexo 14).

---

### ***3.3.4 Selección de fuentes bibliográficas de la Revisión Sistemática***

La recolección de información bibliográfica se llevó a cabo por medio de la metodología PRISMA (Guías Oficiales para Redactar una Revisión Sistemática y Metaanálisis) propuesta por

Moher et al., (2009) (Anexo 16). Para la recolección y selección de artículos se aplicaron los códigos de búsqueda, así como también los criterios de inclusión y exclusión propuestos previamente en las tablas 2 y 3.

### 3.4 Recolección de fuentes bibliográficas de la Revisión Bibliográfica

#### 3.4.1 Fuentes de Información de la Revisión Bibliográfica

Se recolectaron referencias bibliográficas sobre el tratamiento de malestares mediante los usos de las especies medicinales de *Clinopodium* únicamente en América Latina. Las bases de datos fueron ProQuest, World Wide Science, Springer Link, Science Direct, Wiley Online Library, Europe PMC y Taylor & Francis Online. Además, una gran cantidad de información se obtuvo de repositorios de universidades de Latinoamérica.

#### 3.4.2 Estrategia de Búsqueda de la Revisión Bibliográfica

El material bibliográfico se recogió a partir de códigos en inglés y español referentes a las variables tomadas en cuenta en este apartado sobre los usos medicinales de *Clinopodium* en Latinoamérica, considerando el término *Clinopodium* en conjunto con aplicaciones medicinales, enfermedades, trastornos digestivos, estrés oxidativo usando la expresión booleana Y o AND para las ecuaciones en inglés, información que se presenta a continuación en la Tabla 4.

**Tabla 4**

*Códigos de búsqueda para la recopilación bibliográfica para la revisión bibliográfica.*

En español			En inglés		
▪ <i>Clinopodium</i> medicinales	Y	aplicaciones	▪ <i>Clinopodium</i> applications	AND	medical
▪ <i>Clinopodium</i>	Y	enfermedades	▪ <i>Clinopodium</i>	AND	diseases
▪ <i>Clinopodium</i> digestivos	Y	trastornos	▪ <i>Clinopodium</i> disorders	AND	digestive

- *Clinopodium* Y estrés oxidativo
- *Clinopodium* AND oxidative stress

### 3.4.3 Criterios de Selección de la Revisión Bibliográfica

La selección bibliográfica del tercer objetivo abarcó estudios originales de texto completo referentes a los usos medicinales del género *Clinopodium* para el tratamiento de enfermedades y dolencias en América Latina, se incluyeron investigaciones experimentales y de revisión, trabajos de pregrado y posgrado. Investigaciones publicadas entre 1990-2022, en idiomas inglés, español y portugués. En la Tabla 5 se exponen los parámetros de selección aplicados en la revisión bibliográfica.

#### Tabla 5

*Criterios de selección de las fuentes bibliográficas para la revisión bibliográfica.*

<b>Criterios</b>	<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Criterios de exclusion</b>
Tipo de publicación:	Investigaciones, trabajos de pregrado o posgrado u otro tipo de publicaciones de carácter experimental o de revisión publicados en revistas indexadas o repositorios universitarios.	Ninguna.
Periodo:	Información comprendida en los años 1990 – 2022.	Estudios publicados antes del año 1990.
Idiomas:	Inglés, español y portugués.	Investigaciones que estén en idiomas diferentes a los que se usan en Latinoamérica.

Localidad o espacio:	Estudios publicados a nivel de Latinoamérica.	Información publicada a nivel mundial o fuera de América Latina.
Temática del estudio:	Investigaciones referentes al uso de <i>Clinopodium</i> como medicina tradicional latinoamericana para el tratamiento de malestares y dolencias:	Publicaciones sobre aplicaciones de <i>Clinopodium</i> que no se relacionen con los usos medicinales.
VARIABLES:	Usos medicinales: parte de la planta utilizada, forma de preparación, país de uso, categorías y subcategorías de uso (Anexos 8, 9 y 10).	Investigaciones que estudien otras variables.

#### **3.4.4 Selección de fuentes bibliográficas de la Revisión Bibliográfica**

La recopilación de publicaciones científicas destinadas al desarrollo de la revisión bibliográfica sobre usos medicinales de *Clinopodium* en Latinoamérica planteada en el tercer objetivo se realizó mediante un proceso de varias fases (búsqueda y recopilación, clasificación, lectura y análisis, registro). Metodología propuesta por Ferrari, (2015) (Anexo 17). Se consideraron los códigos de búsqueda y criterios de inclusión y exclusión mencionados anteriormente 4 y 5.

#### **3.5 Análisis y Organización de la Información**

Se realizaron varios apartados de Excel mediante tablas para mantener un seguimiento sistemático y organizado de la información en función de la investigación. La primera sección de

Excel sirvió para la recolección de artículos. Para esto se consideraron varios aspectos (DOI o URL, título del artículo, autores, fecha de publicación, base de datos o revista utilizada, código de búsqueda aplicado y referencia).

En el siguiente apartado de Excel se clasificó la información obtenida de las publicaciones recopiladas. A continuación, se aplicaron los criterios de selección mencionados previamente en las tablas 3 y 5 respectivamente. Finalmente, la evaluación de los datos se llevó a cabo a partir de la normalización de los mismos tal como se muestra en la base de datos <https://docs.google.com/spreadsheets/d/1SErPpnngBlAq2Z7IkSwpTT8SQSuxRGoo/edit?usp=sharing&ouid=113903411611662591524&rtpof=true&sd=true>.

### **3.6 Análisis Estadístico**

#### **3.6.1 Datos Cuantitativos**

##### **3.6.1.1 Análisis de Componentes Principales (ACP).**

Se desarrolló una matriz en Excel considerando los 39 estudios que incluyeron datos sobre el rendimiento de los aceites esenciales de *Clinopodium*, también se tomaron en cuenta las variables: altitud de recolección de la muestra (m) y temperatura de la zona de recolección (°C) (Anexo 2). A partir de esta tabla se preparó el gráfico mediante el programa estadístico INFOSTAT (versión 2017.1.2).

La correlación de variables generada de forma automática en este software hizo posible identificar la disposición de los datos en cuanto a similitudes observadas y de esta forma establecer la formación de componentes principales (Abdi & Williams, 2010). Para establecer el análisis estadístico se obtuvieron los valores de Chi cuadrado que facilitaron la determinación de significancia.

### **3.6.1.2 Análisis de conglomerados**

En esta sección se creó una hoja de cálculo con 49 artículos referentes al perfil químico de los AE de las especies de *Clinopodium* que mencionan los porcentajes correspondientes a los compuestos químicos clasificados en cuatro grupos totales de componentes (monoterpenos oxigenados, hidrocarburos monoterpénicos, sesquiterpenos oxigenados, hidrocarburos sesquiterpénicos) (Anexo 4).

Una vez generada la matriz con los datos cuantitativos, se realizó una evaluación de conglomerados jerárquicos mediante el software INFOSTAT (versión 2017.1.2). De esta manera, se agrupó la información formando clústeres generados por semejanzas en los datos. Para evaluar e interpretar el agrupamiento de datos se utilizó el resultado Silhouette obtenido del mismo programa (Xu & Tian, 2015).

### **3.6.2 Datos Cualitativos**

#### **3.6.2.1 Análisis de Redes Sociales Artificiales (ARSA).**

Se utilizó el programa Gephi (versión 0.9.7) para el desarrollo de gráficas de Redes Sociales Artificiales, mismas que se utilizaron para presentar los resultados obtenidos de las referencias bibliográficas incluidas en el apartado de bioactividad. Se realizaron 2 grafos para ilustrar los compuestos principales de los AE de las plantas de *Clinopodium* referentes a la actividad antioxidante y actividad para inhibir microorganismos mismos que se realizaron con 14 y 29 estudios respectivamente.

De igual forma, en la sección de usos medicinales de *Clinopodium* en América Latina, se desarrolló una figura ARSA a partir de 100 investigaciones relacionadas a esta temática, en las que se contemplaron las especies de *Clinopodium* utilizadas con fines terapéuticos y las categorías de



uso (Anexo 9), con el objetivo de reconocer las plantas mayormente empleadas en esta región y las aplicaciones que más se aprovechan.

Para la apreciación de los grafos se tomaron en cuenta los pesos de entrada y de salida (número de veces que una arista sale o entra en un nodo). Además, para determinar el factor estadístico se aplicó la prueba Chi cuadrado.

### **3.6.2.2 Diagrama de dispersión.**

Este esquema se desarrolló a partir de matrices de Excel en las que se registró información obtenida de 100 publicaciones referentes a los países de Latinoamérica que usan las especies de *Clinopodium* con fines terapéuticos, también se consideraron las variables respecto a fracciones vegetales que más se aprovechan y las formas en que se preparan o consumen (Anexo 8). El gráfico se realizó mediante la herramienta ORANGE (versión 3.34.0) con el fin de identificar cómo se comportan y que relación presentan las variables estudiadas entre sí. En cuanto a la significancia estadística se utilizó el estadístico Cochran – Mantel – Haenszel.

## **CAPÍTULO IV**

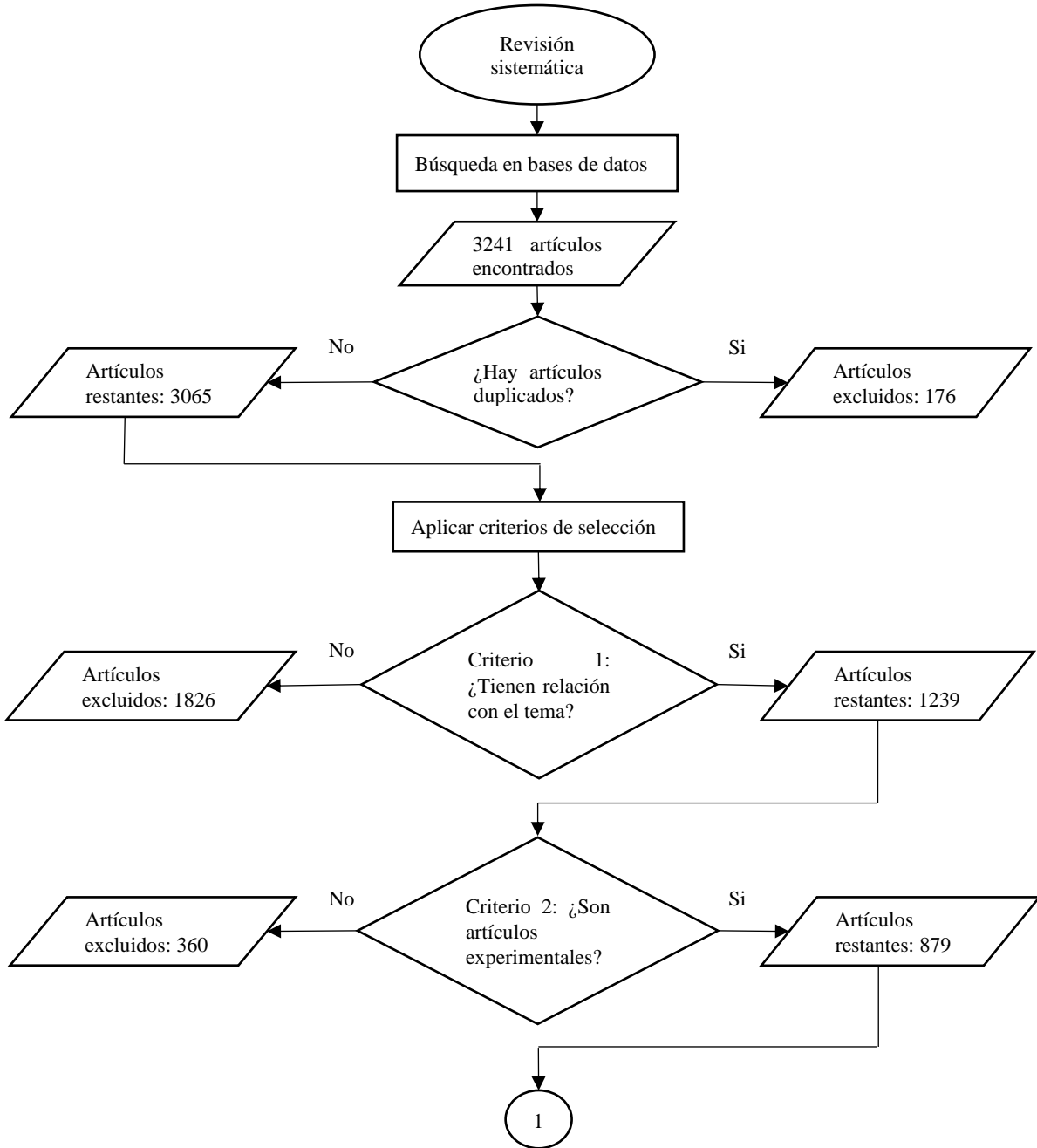
### **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

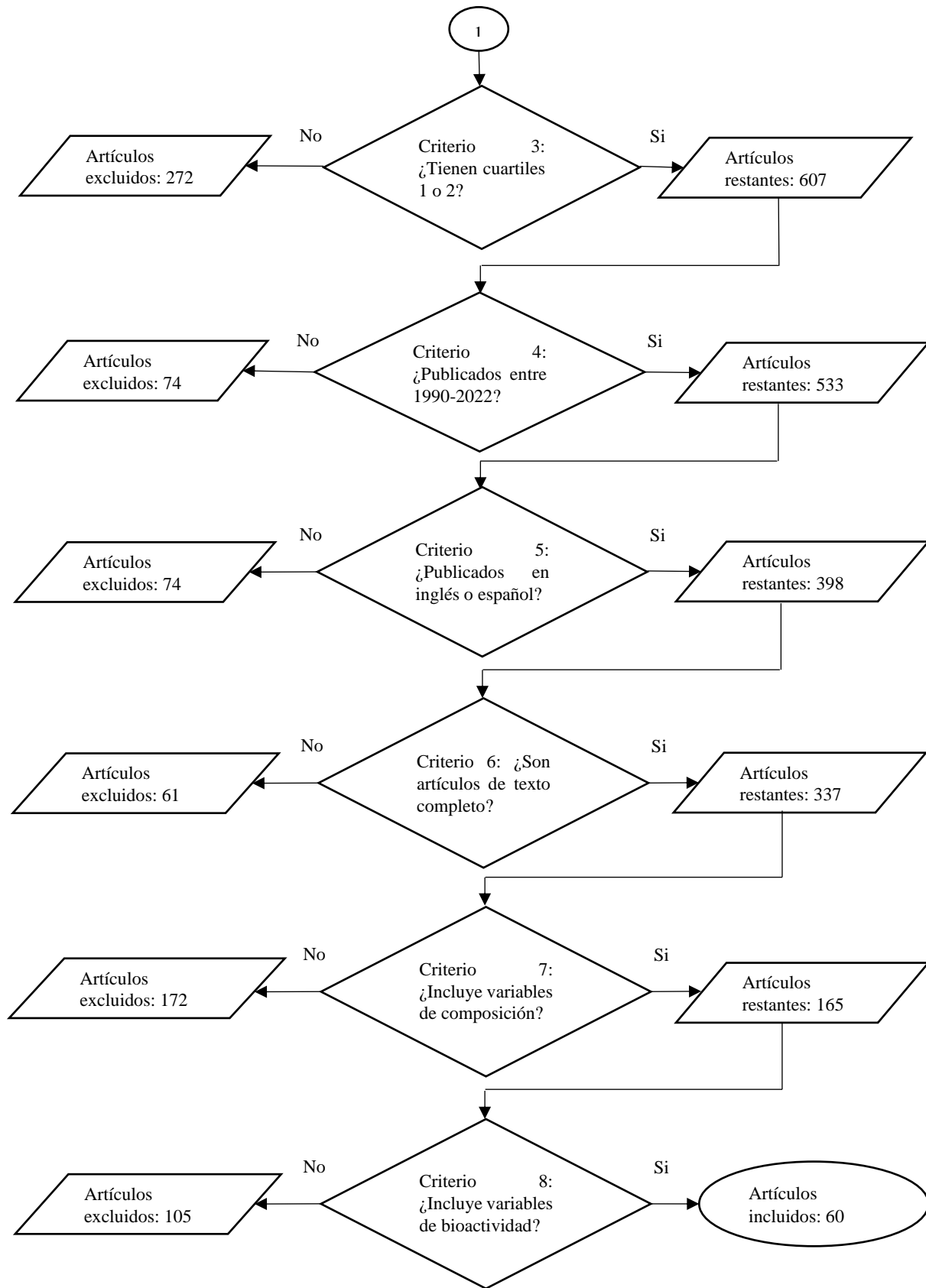
#### **4.1 Revisión Documental de la Revisión Sistemática**

Se evaluaron un total de 3241 investigaciones de tipo experimental obtenidas de diez bases de datos: ProQuest (762), World Wide Science (641), Springer Link (500), Europe PMC (335), Wiley Online Library (331), Science Direct (312), Taylor & Francis Online (205), PubMed (107), Redalyc (68) y DOAJ (62). Aplicando la guía PRISMA detallada en la metodología (apartado 3.3.4, Anexo 16), se seleccionaron 60 investigaciones que se ajustaron a los parámetros de selección (Figura 9).

**Figura 9**

*Diagrama de flujo para la identificación y selección de fuentes bibliográficas para la revisión sistemática sobre la composición y bioactividad del género Clinopodium.*





#### ***4.1.1 Composición Química de las Especies del Género Clinopodium***

La composición de las esencias vegetales varía mucho y depende de diversos factores como los métodos de análisis y extracción, procedencia de la planta, condiciones ambientales y geobotánicas en las que se desarrolló la planta, entre otros. En ese mismo contexto, los efectos biológicos de los AE dependen de la suma de sus elementos razón por la que es necesario analizar la composición química de la especie vegetal de interés (Jaramillo et al., 2010; Barbieri et al., 2016). Variables definidas previamente en la metodología (apartado 3.3.3).

La información obtenida en los estudios seleccionados se utilizó para elaborar la Tabla 6, la cual presenta los datos sobre la localidad y condiciones ambientales en las que se recolectaron las muestras de estudio, de igual forma se resume el tratamiento de los aceites esenciales y sus constituyentes químicos principales.

**Tabla 6**

*Composición química de los AE de las especies de Clinopodium.*

Nombre científico	Localidad	Parte utilizada	Condiciones climáticas	Método de extracción	Método de análisis	Compuestos principales (%)	Referencias
<i>C. ascendens</i>	Europa	Partes aéreas	Cálido-seco	Hidrodestilación	GC-FID, GC-MS	Cis-isopulegona, pulegona, neoiso-isopulegol	(Rodrigues, 2007)
<i>C. albanicum</i>	Europa	Partes aéreas	Cálido-seco	Hidrodestilación	GC-FID, GC-MS	Óxido de piperitenona, pulegona, piperitenona	(Marinković et al., 2002)
<i>C. bolivianum</i>	América	Partes aéreas	Cálido-seco	Hidrodestilación	GC-FID, GC-MS	Isomentona, pulegona, 1,8-cineol, $\gamma$ -Terpineno, trans-cariofileno, $\beta$ -selineno	(Dambolena et al., 2009; Viturro et al., 2000)
<i>C. brevifolium</i>	Asia	Partes aéreas	Frío-seco	Hidrodestilación	GC-FID, GC-MS	Óxido de trans-piperitona, óxido de piperitenona, piperitenona	(Popović-Djordjević et al., 2019)
<i>C. dalmaticum</i>	Europa	Partes aéreas	Cálido-seco	Hidrodestilación	GC-FID, GC-MS	Óxido de piperitenona, pulegona, piperitenona	(Marinković et al., 2002)
<i>C. darwinii</i>	América	NE	Cálido-seco	Hidrodestilación	GC-FID-MS	Óxido de piperitenona, germacreno-D, trans-cariofileno	(Retta et al., 2017)
<i>C. gilliesii</i>	América	Partes aéreas	Cálido-seco, cálido-húmedo, frío-seco	Hidrodestilación	GC-FID, GC-MS	Pulegona, óxido de piperitenona, óxido de piperitona, isopulegona, mentofurano, piperitenona, piperitona, epóxido de cis-piperitona, $\beta$ -bourboneno	(Barbieri et al., 2016; Carvajal et al., 2017; Dambolena et al., 2009; Viturro et al., 2000; Luna et al., 2008)
<i>C. hortense</i>	Europa, Asia	Partes aéreas	Cálido-seco, cálido-húmedo	Hidrodestilación	GC-FID, GC-MS	Carvacrol, $\gamma$ -terpineno, p-cimeno, timol, o-cimeno	(Mihajilov-Krstev et al., 2009; Gormez et al., 2015; Mohammadi et al., 2014)

<i>C. grandiflorum</i>	Europa	Partes aéreas	Cálido-seco	Hidrodestilación	GC-FID, GC-MS	Timol, ciclopropano, ciclohexano	(A. Zeynalova, 2018)
<i>C. montanum</i>	Europa	Partes aéreas	Cálido-seco, frío-seco	Hidrodestilación, arrastre de vapor	GC-FID, GC-MS	Carvacrol, timol, p-cimeno, linalool, $\gamma$ -terpineno, hidrato de cis-sabineno	(Mihajilov-Krstev et al., 2014; Stefanini et al., 2006; Panizzi et al., 1993; Perrino et al., 2021)
<i>C. menthifolium</i>	Europa	Partes aéreas	Cálido-seco	Hidrodestilación	GC-FID, GC-MS	Óxido de cis-piperitona, mentona, hidrato de cis-sabineno	(Kitic et al., 2002)
<i>C. nepeta</i>	África, Europa, Asia, América	Partes aéreas	Cálido-seco, cálido-húmedo, frío-seco	Hidrodestilación, arrastre de vapor	GC-FID, GC-MS	Pulegona, isomentona, mentona, limoneno, timol, neomentol, espatulenol, óxido de piperitenona, óxido de piperitona, carvona, piperitona, piperitenona, isopulegol, isopulegona, 1,8-cineol, óxido de cis-piperitona, óxido de cis-piperitenona, cis-isopulegona, trans-mentona, 1,10-di-epi-cubenol, epóxido de alo-aromadedreno, 4-terpineol, trans-mentona, d-limoneno	(Kerbouche et al., 2013; Bensouici et al., 2013; Cavar et al., 2013; Khodja et al., 2018; Hodaj-Çeliku et al., 2017; Arantes et al., 2017; Mancini et al., 2013; Rossi et al., 2007; Gormez et al., 2015; Kitic et al., 2002; Kitic et al., 2005; Vieira et al., 2017; Miladinović et al., 2012; Şarer & Paçali, 1998; Couladis & Tzakou, 2001; Velasco-Negueruela et al., 1996; Akgül et al., 1991; Cozzolino et al., 2000; Nickavar & Mojab, 2005; Öztürk et al., 2011; Panizzi et al., 1993; Debbabi, El Mokni, Chaieb, et al.,

							2020; Božović et al., 2017)
<i>C. nubigenum</i>	América	Partes aéreas	Cálido-seco, frío-seco	Hidrodestilación, arrastre de vapor	GC-FID, GC-MS	Pulegona, carvacrol, timol, mentona, linalool, p-cimeno, acetato de carvacrol, acetato de carvacril	(Paco et al., 2018; Taylor & El-seedi, 2011; Ruiz et al., 2010)
<i>C. sericeum</i>	América	Partes aéreas	Cálido-seco	Hidrodestilación	GC-FID, GC-MS	Germacreno-D, $\beta$ -cariofileno, sabineno	(Benites et al., 2021)
<i>C. suaveolens</i>	Europa	NE	Cálido-seco	Hidrodestilación	GC-MS	Trans-pulegona, isopulegona, linalool	(Perrino et al., 2021)
<i>C. taxifolium</i>	América	Partes aéreas	Cálido-seco	Hidrodestilación	GC-FID, GC-MS	Éter metílico de carvacrol, carvacrol, acetato de carvacrilo	(Morocho et al., 2018)
<i>C. vulgare</i>	Asia	Partes aéreas	Cálido-seco	Hidrodestilación	GC-FID, GC-MS	Timol, germacreno-D, $\gamma$ -terpineno, p-cimeno, $\beta$ -pineno, sabineno, óxido de piperitona, $\beta$ -cariofileno, vulgarona-B, acetato de santolinilo, $\alpha$ -muuroleno	(Tepe et al., 2007; Mohammadi et al., 2014; Kökdil, 1998; Morteza-Semnani et al., 2009)



De acuerdo con la Tabla 6, todas las muestras vegetales estudiadas fueron obtenidas de diferentes regiones del planeta. Fueron mayormente recolectadas en América y Europa y en menor medida en localidades de África y Asia (20, 15, 9 y 5 estudios respectivamente). Esto puede deberse a que la distribución de las especies de *Clinopodium* es muy extendida en los continentes americano y europeo (Çelik et al., 2021; Vladimir-Knezevic et al., 2014).

Respecto a las condiciones ambientales, las especies de *Clinopodium* se desarrollan en 3 entornos diferentes cálido-seco, cálido-húmedo y frío-seco. Considerando los datos obtenidos de las referencias bibliográficas se trató principalmente de zonas cálidas y secas correspondientes a 34 artículos. Así mismo, la evidencia bibliográfica sugiere que las muestras utilizadas en su mayoría corresponden con las partes aéreas constituidas por hojas, ramillas y flores para aquellas que se encontraban en etapa de floración. Partes vegetales de las que se extraen los aceites esenciales (Benites et al., 2021).

La pureza y calidad de los AE depende principalmente de la técnica de extracción empleada, en vista de que un método inadecuado puede mitigar y modificar el efecto de los fitoquímicos que forman parte de estas sustancias aromáticas (Jaramillo et al., 2010; Shaikh & Patil, 2020). Considerando la revisión realizada, predominantemente las muestras se extrajeron mediante hidrodestilación, a partir de un equipo de tipo Clavenger (47 referencias bibliográficas).

En menor medida se utilizó la extracción por vapor para el análisis de AE de *Clinopodium* en 2 investigaciones. La razón de esto podría ser que el sistema de hidrodestilación presenta ciertas ventajas respecto a que se trata de un proceso sencillo de bajo costo y equipamiento accesible (Paco et al., 2018; Feng et al., 2019). Por otra parte, la destilación por arrastre de vapor es más eficiente en la extracción de algunos aceites, sin embargo, este procedimiento requiere

equipamiento más específico, además, se pueden presentar dificultades al tratarse de compuestos menos volátiles (Valderrama & Ruiz, 2018; Paco et al., 2018).

Respecto a la composición química, las referencias bibliográficas mostraron la presencia de mono y sesquiterpenos en todas las especies de *Clinopodium*. Múltiples estudios señalan la marcada presencia de algunos monoterpenos, los mayormente mencionados son pulegona, isopulegona, mentona, piperitenona, piperitona y limoneno ((Kerbouche et al., 2013; Cavar et al., 2013; Khodja et al., 2018; Hodaj-Çeliku et al., 2017; Arantes et al., 2017; Mancini et al., 2013; Rossi et al., 2007; Gormez et al., 2015; Kitic et al., 2002; Vieira et al., 2017). Esto concuerda con Benites et al., (2021) que menciona, que los AE de las especies de Lamiaceae son particularmente ricos en monoterpenos volátiles, sesquiterpenos, y diterpenos constituidos por 10, 15 y 20 átomos de carbono, respectivamente.

Para la especie *C. gilliesi* los compuestos principales fueron pulegona, óxido de piperitenona y óxido de piperitona, es decir monoterpenos oxigenados con porcentajes mayores al 74 % (Carvajal et al., 2017; Barbieri et al., 2016; Luna et al., 2008; Dambolena et al., 2009; Viturro et al., 2000). En el caso de *C. montanum* y *C. bolivianum* fueron predominantes los monoterpenos oxigenados e hidrocarburos monoterpénicos como carvacrol, timol, linalool, isomentona, pulegona, 1,8-cineol y p-cimeno (Mihajilov-Krstev et al., 2014; Stefanini et al., 2006; Panizzi et al., 1993; Perrino et al., 2021) (Anexo 15).

De manera similar los aceites esenciales de *C. nepeta* presentaron el mismo tipo de compuestos, siendo los predominantes pulegona, isomentona, mentona, piperitenona, entre otros (Bensouici et al., 2013; Kerbouche et al., 2013; Cavar et al., 2013; Khodja et al., 2018; Hodaj-Çeliku et al., 2017; Arantes et al., 2017; Bouzidi et al., 2018b; Dambolena et al., 2009; Viturro et al., 2000).

En menor medida ciertas especies mostraron mayoritariamente compuestos sesquiterpénicos, entre ellas *C. sericeum*, especie en la que se identificaron germacreno-D,  $\beta$ -cariofileno y linalool como compuestos mayoritarios. Del mismo modo, *C. vulgare* presentó compuestos similares incluyendo germacreno-D,  $\beta$ -cariofileno, vulgarona y  $\alpha$ -muuroleno (Benites et al., 2021; Kökdil, 1998; Morteza-Semnani et al., 2009) (Anexo 15).

#### **4.1.1.1 Relación de las variables ambientales en función del rendimiento de los AE de las especies de *Clinopodium***

Para diferenciar las especies de *Clinopodium* de acuerdo con las condiciones climáticas que afectan el rendimiento de sus aceites esenciales, se llevó a cabo un Análisis de Componentes Principales (ACP). Los datos resultantes se muestran en la Figura 10 y se presentan en forma de vectores; es decir, mientras menor sea el ángulo entre estos, mayor será la relación entre variables. En este caso, se tomaron en cuenta tres variables cuantitativas (rendimiento, altitud de recolección y temperatura de la zona de recolección).

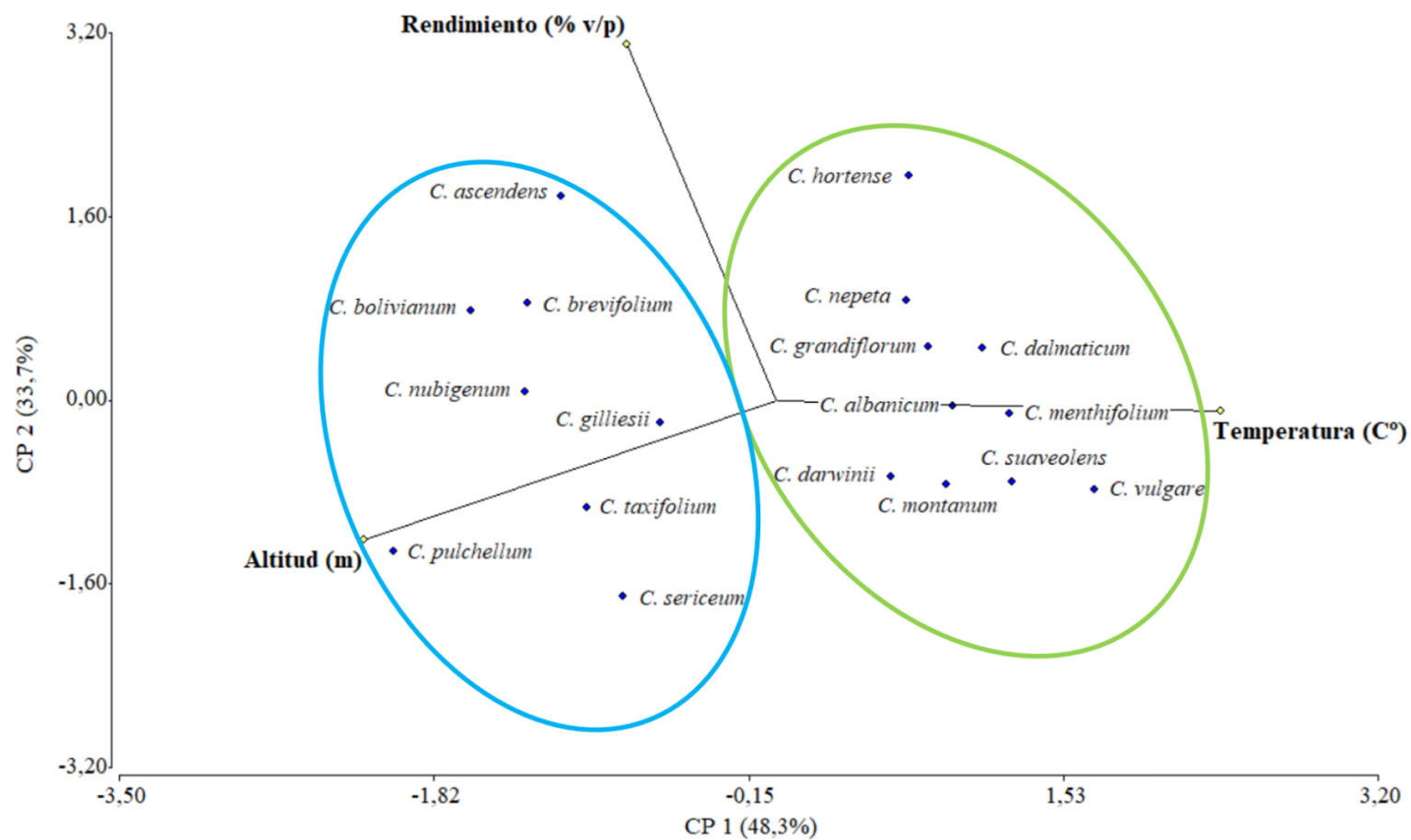
Las especies se agruparon en dos grupos señalados con los colores azul y verde ubicados entre los vectores, en la zona superior se encuentra el rendimiento y en la región inferior izquierda la altitud y la temperatura del lado derecho. Respecto a la altitud, las especies que se encuentran en la agrupación señalada con azul presentan altitudes superiores a 1600 m y temperaturas menores a 15 °C. En el caso del grupo subrayado con verde, las especies mostraron temperaturas que sobrepasan los 15 °C y valores de altitud entre 200 a 600 m.

En cuanto al rendimiento, las especies ubicadas sobre el eje de las x exhibieron un rendimiento mayor, mientras que, mostraron bajos rendimientos aquellas especies situadas por debajo de este eje. De igual forma, se observaron diferencias significativas entre las variables ( $\chi^2=45,667$ ;  $gl=2$ ;  $p<0,0001$ ) Anexo 1. Respecto a las especies, todas se discriminaron en dos

grupos diferentes, esto justifica el 75,5% de la diferencia total obtenida de la adición de los porcentajes de los ejes X y Y.

**Figura 10**

*Análisis de Componentes Principales de la influencia de variables ambientales (altitud y temperatura) en el rendimiento de los AE de las especies de Clinopodium.*



Está demostrado que la elevación influye en porcentajes de luz solar, agua y nutrientes que disponen las plantas, una altitud elevada supone mayor vulnerabilidad por las condiciones climatológicas. Por el contrario, las especies encontradas a menor altura cuentan con ambientes favorables para su desarrollo (Pacífico et al., 2015; Kofidis et al., 2007). Conforme a la información seleccionada para esta investigación, la altitud de las zonas de recolección de las muestras varía mucho de 400 a 4000 m, siendo la altitud predominante la de 200 a 600 m para las especies de *Clinopodium* (Anexo 2).

Por otra parte, un aumento de temperatura representa mayor actividad de los microorganismos, por lo que, el material orgánico del suelo se descompone más rápido en los ambientes cálidos, soltando mayores concentraciones de nutrientes para las plantas (Nickavar & Mojab, 2005; Villa-Ruano et al., 2015). De acuerdo al Anexo 2, la temperatura más frecuente en cuanto a recolección de muestras fue de 20 °C, esto quiere decir que el material orgánico nutritivo de la tierra estuvo disponible para la mayor parte de especies.

En cuanto al rendimiento, se determinó que el contenido de los aceites esenciales se mantuvo entre 0,15% a 2,66% (Anexo 2). Las especies que exhibieron rendimientos más altos fueron aquellas que crecieron bajo condiciones óptimas en cuanto a altitud y temperatura mencionadas previamente. Tomando en cuenta estos resultados y la literatura disponible, se puede concluir que ambas variables tienen impacto en el rendimiento de los AE de las plantas de *Clinopodium*.

#### **4.1.1.2 Composición química de los AE de las especies de *Clinopodium***

Se realizó un Análisis de Conglomerados con el propósito de establecer los componentes químicos totales de los AE de 17 especies de *Clinopodium* a partir de información obtenida de referencias bibliográficas incluidas en la sección de composición (Figura 11). Para esto, es

importante tener presente que los aceites esenciales generalmente están constituidos por 4 grupos de componentes totales, monoterpenos oxigenados, hidrocarburos monoterpénicos, sesquiterpenos oxigenados e hidrocarburos sesquiterpénicos (Miladinović et al., 2012).

De acuerdo con el gráfico generado, se formaron 3 clústeres en función de la proporción de componentes totales de las sustancias aromáticas de las especies evaluadas. La formación de estas agrupaciones se muestra en el eje de las X y está representada por cifras numéricas que van del 1 al 3, mismas que se encuentran a continuación del nombre de cada especie.

El clúster 1 consta de 13 especies que se caracterizan por una mayor concentración de monoterpenos oxigenados con fracciones que se encuentran en un rango de 60 y 90% aproximadamente. Seguidos de una proporción de hidrocarburos monoterpénicos mayor al 5% en 11 especies. Igualmente, se presentaron concentraciones bajas de compuestos sesquiterpénicos representados por los colores amarillo y verde.

Por su parte, el segundo clúster está conformado por una sola especie, la cual exhibe a los monoterpenos oxigenados como compuestos predominantes con una concentración aproximada de la mitad del volumen completo del AE. Los sesquiterpenos oxigenados fueron el segundo grupo mayoritario con más del 20% del total, seguido por los hidrocarburos mono y sesquiterpénicos que se encontraron en proporciones de 7 y 5% respectivamente.

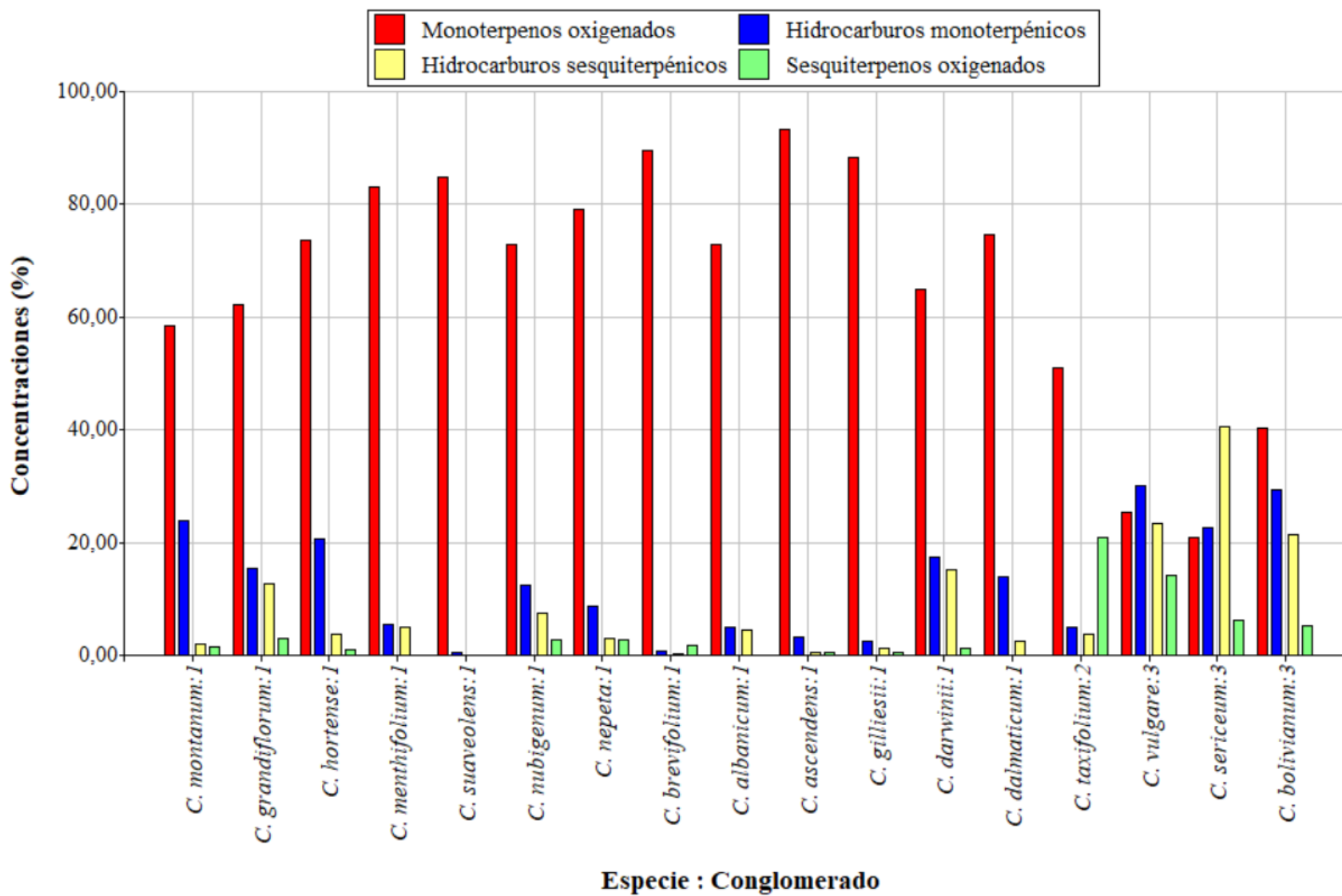
En última instancia, el clúster 3 exhibió una fracción considerable de monoterpenos oxigenados e hidrocarburos monoterpénicos representados por los colores rojo y azul con concentraciones de 20 a 40% del aceite esencial. De manera similar el porcentaje de hidrocarburos sesquiterpénicos varió entre el 20 y 40% del contenido total del aceite. Por otro lado, en el caso de sesquiterpenos oxigenados la concentración se mantuvo en un intervalo de 5 a 20% aproximadamente.

Estos 3 grupos además presentaron diferencias significativas ( $p = 0,043$ ) Anexo 3. Valor obtenido a partir del método de interpretación y validación de coherencia en un análisis de grupos, denominado Silhouette (Shutaywi & Kachouie, 2021).



**Figura 11**

*Análisis de conglomerados de los grupos de componentes totales de las AE de las especies de Clinopodium*



La literatura disponible sobre la composición química de las especies del género *Clinopodium* ha hecho posible conocer que estas especies muestran una concentración elevada de compuestos monoterpénicos y una fracción sesquiterpénica menor (Morocho et al., 2018; Ruiz et al., 2010; Tepe et al., 2007). Lo cual coincide con los hallazgos encontrados en la Figura 11 y Anexo 4, dado que se verificaron que los componentes más abundantes en gran parte de las muestras fueron los monoterpenos oxigenados entre ellos la pulegona, piperitenona, piperitona, carvacrol y timol como los componentes más importantes.

De igual forma, las especies se caracterizaron por la presencia notable de hidrocarburos monoterpénicos donde el limoneno,  $\gamma$ -terpineno y p-cimeno fueron los compuestos mayoritarios. Los hidrocarburos sesquiterpénicos conformaron el tercer grupo, siendo los compuestos más representativos el germacreno-D,  $\beta$ -cariofileno y aromadendreno. El cuarto grupo lo constituyeron los derivados oxigenados de los sesquiterpenos con dos volátiles mayoritarios: espatulenol y óxido de cariofileno (Anexo 4).

Sin embargo, la ecología, subraya que el perfil químico de un aceite esencial depende en gran medida de factores ambientales, por lo tanto, no se establecen resultados absolutos y definitivos. Además, se deben contemplar las variaciones genéticas entre especies y variedades botánicas que también influyen en el contenido de los aceites (Benites et al., 2021; Nickavar & Mojab, 2005).

Considerando lo antes mencionado, se estableció una variabilidad entre la constitución química de las esencias de las plantas de *Clinopodium*, conocida como el polimorfismo químico altamente complejo que tiene este género. Esta fluctuación entre componentes resulta interesante, puesto que el valor de un aceite esencial puede estar directamente relacionado con la cantidad de cierto grupo de compuestos (Ćavar et al., 2013; Morocho et al., 2018).

## **4.1.2 Bioactividad Antioxidante de las Especies del Género *Clinopodium***

### **4.1.2.1 Compuestos principales de los AE de las especies de *Clinopodium* respecto a la capacidad antioxidante**

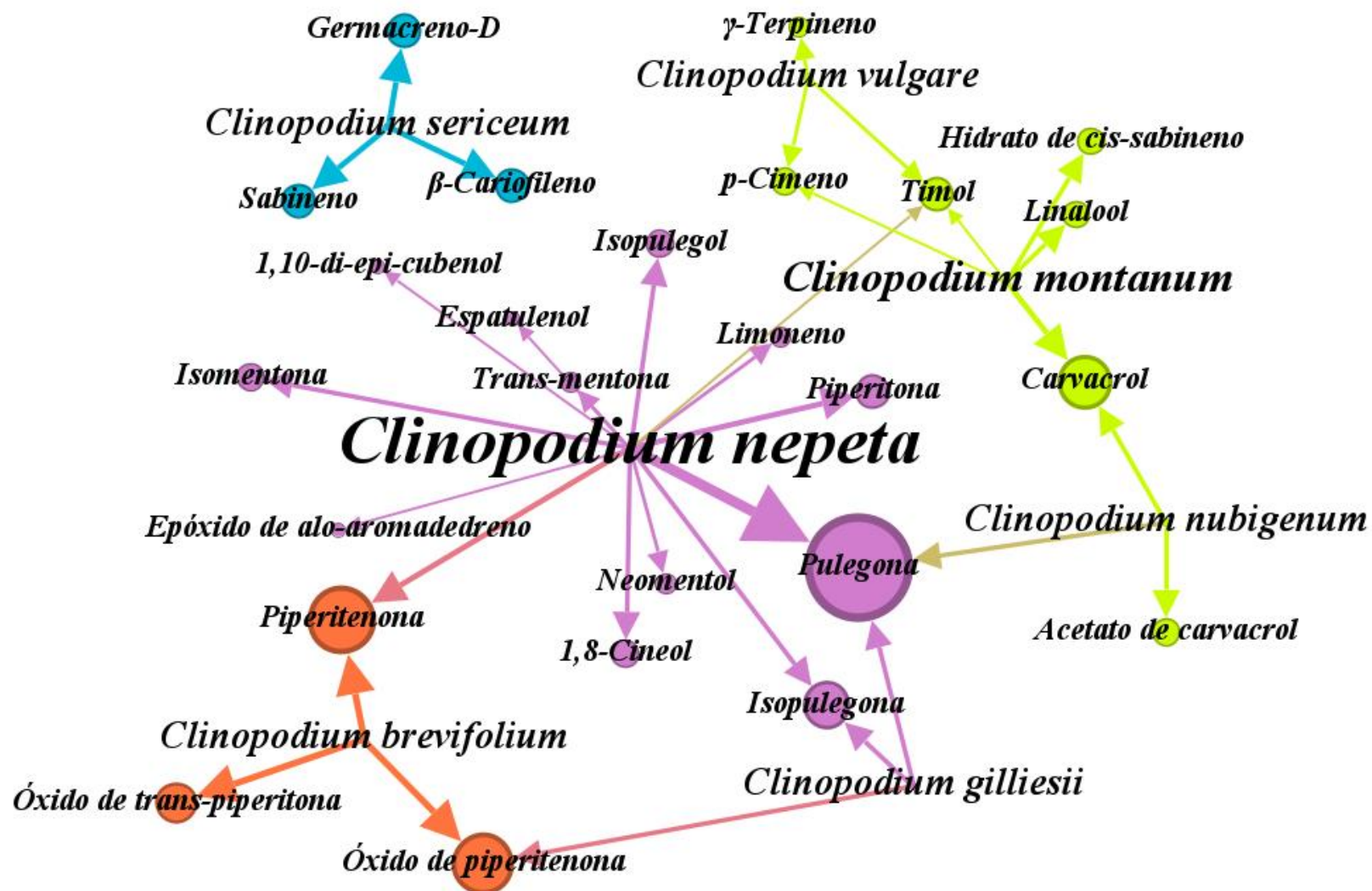
La Figura 12 exhibe un Análisis de Redes Sociales Artificiales de los compuestos principales de las especies de *Clinopodium* estudiadas en las publicaciones incluidas en la sección de actividad antioxidante. Este tipo de figura arroja valores numéricos denominados pesos, que representan las conexiones entre nodos. De forma que, aquellos que presentan pesos más altos tienen mayor influencia en los demás nodos.

En este caso, los compuestos están representados por circunferencias y las especies vegetales solo se encuentran escritas, en ambos casos un mayor diámetro supone pesos de entrada o salida más altos. Por medio de los pesos del gráfico se evaluó el perfil químico de las sustancias aromáticas de 6 especies de *Clinopodium*, de las cuales *C. nepeta*, *C. brevifolium* y *C. montanum* presentaron pesos de salida con valores de 39, 15 y 12 respectivamente.

Además, se encontraron 25 metabolitos bioactivos, algunos de los cuales eran propios de cada especie, mientras que los demás fueron frecuentes en varias especies. Los AE de *Clinopodium* exhibieron componentes similares como pulegona, piperitenona y óxido de piperitenona con pesos de entrada de 15, 9 y 8 respectivamente. Fitoquímicos que además mostraron diferencias significativas ( $\chi^2=20,563$ ;  $gl=10$ ;  $p=0,03$ ) Anexo 5.

Figura 12

Análisis de Redes Sociales de los compuestos mayoritarios de los AE de *Clinopodium* respecto a la actividad antioxidante.



Varios estudios establecen que las estructuras monoterpénicas, principalmente las cetonas son responsables del potencial antioxidante de los aceites vegetales. No obstante, la estructura química de los AE puede presentar diferencias significativas a pesar de tratarse de la misma especie, estos cambios podrían atribuirse a diferencias climáticas, composición del suelo, ciclos vegetativos y condiciones de cultivo (Barbieri et al., 2016; Cavar et al., 2013; Kerbouche et al., 2013; Popović-Djordjević et al., 2019; Robert & Manrique, 2017).

Considerando los datos encontrados, las especies de *Clinopodium* respecto a la actividad antioxidante se caracterizaron por el predominio de tres monoterpenos oxigenados. Entre ellos están la pulegona, una cetona incolora que exhibe un esqueleto de p-mentano (Cavar et al., 2013). Al igual que otros monoterpenos, se le ha asociado con propiedades antioxidantes considerables confirmadas en varias investigaciones (Rossi et al., 2007; Hodaj-Çeliku et al., 2017; Popović-Djordjević et al., 2019).

De igual forma, la piperitenona es otro de los constituyentes oxigenados más frecuentes, además es precursor del óxido de piperitenona que fue el tercer compuesto predominante en las especies de *Clinopodium* de acuerdo a los resultados. El potencial de estos fitoquímicos para eliminar radicales libres ha sido evaluado por múltiples autores, los cuales llegaron a la conclusión de que son posibles agentes antioxidantes. Ambos monoterpenos pertenecen al grupo de cetonas insaturadas, las cuales presentan generalmente más actividad que otras cetonas, esto sugiere que también podrían exhibir mayor toxicidad (Wojtunik-Kulesza, 2022; Carvajal et al., 2017; Barbieri et al., 2016; Khodja et al., 2018).

Se ha encontrado a la pulegona, piperitenona y óxido de piperitenona como compuestos principales en los AE de diversas plantas. En estos casos, los investigadores atribuyen las propiedades antioxidantes observadas a estas moléculas dado que se encontraban en mayores

concentraciones. A pesar del potencial antioxidante de dichos monoterpenoides, es importante considerar que estas esencias son combinaciones de gran complejidad y sus propiedades biológicas podrían no estar relacionadas con la cantidad de compuestos principales (Benites et al., 2021; Barbieri et al., 2016; Gilardoni et al., 2011; Hodaj-Çeliku et al., 2017; Khodja et al., 2018; Popović-Djordjević et al., 2019).

En ese mismo contexto, de acuerdo a la literatura disponible la bioactividad se debe a interacciones entre las sustancias principales y secundarias que producen respuestas tanto sinérgicas como antagónicas. Motivo por el cual, es difícil atribuir la actividad antioxidante de un aceite a unos pocos compuestos (Ruiz et al., 2010; Paco et al., 2018; Benites et al., 2021; Miladinović et al., 2012; Perrino et al., 2021).

#### **4.1.2.2 Cuantificación de la actividad antioxidante de los AE de las especies de *Clinopodium***

La tabla 7 muestra la capacidad antioxidante de los AE de ocho especies de *Clinopodium*, incluyendo *C. brevifolium*, *C. gilliesii*, *C. montanum*, *C. nepeta*, *C. nubigenum*, *pulchellum*, *C. sericeum* y *C. vulgare*. A partir de cinco métodos de cuantificación DPPH, ABTS,  $\beta$ -caroteno/Ác. Linoleico, FRAP y CUPRAC que fueron aplicados en las investigaciones incluidas en este apartado.

Considerando las diferencias experimentales propias de cada estudio las unidades de respuesta varían, en el caso de IC50, EC50 y TEAC los valores más bajos representan mayor potencial antioxidante. Por el contrario, en cuanto al porcentaje de inhibición y zona de retención de color un valor superior exhibe más propiedades antioxidantes (Gormez et al., 2015; Morocho et al., 2018).

Los resultados se muestran de forma descendente; es decir, de mayor a menor actividad observada en las especies evaluadas (Tabla 7). De forma que, cuatro especies presentaron capacidad antioxidante significativa entre ellas, *C. nubigenum*, *C. montanum*, *C. pulchellum* y *C. vulgare*. A continuación, *C. brevifolium* y *C. gilliesii* mostraron actividad moderada, seguidas de *C. nepeta*, *C. sericeum* y *C. montanum* con menor potencial.

**Tabla 7**

*Bioactividad antioxidante de los AE de Clinopodium.*

Especie	Actividad antioxidante		Referencia
	Método	Resultado y medida de respuesta	
<i>C. nubigenum</i>	DPPH	0.24 IC50 (mg/ml)	(Paco et al., 2018)
	ABTS	0.0069 IC50 (mg/ml)	
	β-caroteno/ác. Linoleico	0.0015 IC50 (mg/ml)	
<i>C. montanum</i>	DPPH	0.42 EC50 (mg/ml)	(Mihajilov-Krstev et al., 2014)
	FRAP	0.21 EC50 (mg/ml)	
<i>C. pulchellum</i>	DPPH	2.28 IC50 (mg/ml)	(Robert & Manrique, 2017)
	ABTS	0.0308 IC50 (mg/ml)	
<i>C. vulgare</i>	DPPH	0.063 IC50 (mg/ml)	(Tepe et al., 2007)
	β-caroteno/ác. Linoleico	52.30 % de inhibición	
<i>C. brevifolium</i>	DPPH	3.67 IC50 (mg/ml)	(Popović-Djordjević et al., 2019)
	ABTS	1.45 IC50 (mg/ml)	
	FRAP	1.49 IC50 (mg/ml)	
	CUPRAC	1.13 IC50 (mg/ml)	
<i>C. gilliesii</i>	DPPH	5.80 IC50 (mg/ml)	(Barbieri et al., 2016)
	ABTS	2.42 IC50 (mg/ml)	
	β-caroteno/ác. Linoleico	1.56 IC50 (mg/ml)	
<i>C. nepeta</i>	DPPH	5.88 IC50 (mg/ml)	(Kerbouche et al., 2013)
	FRAP	0.088 IC50 (mg/ml)	
	DPPH	8.33 IC50 (mg/ml)	(Khodja et al., 2018)
	FRAP	10.1 EC50 (mg/ml)	

	DPPH	17.8 % de inhibición	(Hodaj-Çeliku et al., 2017)
	$\beta$ -caroteno/ác. Linoleico	39.9 % de inhibición	
	DPPH	32.61 IC50 (mg/ml)	
	FRAP	26.84 IC50 (mg/ml)	(Arantes et al., 2017)
	$\beta$ -caroteno/ác. Linoleico	0.85 IC50 (mg/ml)	
	DPPH	34.29 IC50 (mg/ml)	
	ABTS	4.4 IC50 (mg/ml)	(Ćavar et al., 2013)
	FRAP	406.51 IC50 (mg/ml)	
	DPPH	410.7 EC50 (mg/ml)	(Mancini et al., 2013)
<i>C. sericeum</i>	DPPH	473.03 IC50 (mg/ml)	
	ABTS	106.06 IC50 (mg/ml)	(Benites et al., 2021)
	FRAP	1.4 TEAC (mg/ml)	
	CUPRAC	30.17 TEAC (mg/ml)	
<i>C. montanum</i>	$\beta$ -caroteno/ác. Linoleico	10 Zona de retención de color (mm)	(Stefanini et al., 2006)

En el caso de *C. nubigenum*, Paco et al., (2018) menciona que, los posibles agentes responsables de la actividad observada son los mono y sesquiterpenos limoneno,  $\delta$ -elemeno,  $\gamma$ -muroleno, acetato de carvacrol y timol siendo estos los compuestos principales. Además, señala que la capacidad antioxidante aumentó en el método DPPH con mayores concentraciones del aceite esencial.

Estos resultados coinciden con las propiedades antioxidantes atribuidas a estos componentes en varios estudios. Sin embargo, la toxicidad de las plantas es distinta a la de los aceites esenciales principalmente por sus propiedades fisicoquímicas, por lo que una mayor concentración podría generar efectos perjudiciales en la salud (Shaikh & Patil, 2020; Barbieri et al., 2016; Khodja et al., 2018; Mihajilov-Krstev et al., 2009; Paco et al., 2018; Robert & Manrique, 2017).



Por su parte, Mihajilov-Krstev et al., (2014) evaluó las propiedades antioxidantes de *C. montanum*, destaca que pueden atribuirse a la fracción monoterpénica presente en el aceite esencial. De igual forma, *C. pulchellum* exhibió potencial antioxidante significativo, Robert & Manrique, (2017) señala que, la actividad antirradicalaria se debe al sinergismo de todas las moléculas del aceite.

Tepe et al., (2007) destaca que, el potencial antirradicales libres de *C. vulgare* con las pruebas DPPH y  $\beta$ -caroteno/Ác. linoleico, se debió al timol y c-terpineno, compuestos monoterpénicos que fueron los predominantes en la composición del aceite. Igualmente, indica que se presentó una mayor correlación con el método DPPH, algo que también ocurrió con las especies antes mencionadas.

Considerando los resultados reportados en la literatura, es posible sugerir que la actividad antioxidante observada en los aceites estudiados puede ser justificada principalmente por la presencia de monoterpenos. Estos hallazgos respaldan la opinión de que ciertas plantas aromáticas son fuentes potenciales de antirradicales (Barbieri et al., 2016; Sucur et al., 2018).

Respecto a los métodos de cuantificación, está demostrado que evaluar la actividad antioxidante de un producto a partir de un solo método es complicado, por lo que se requieren diferentes ensayos para obtener resultados óptimos. Estas pruebas también proporcionan información complementaria sobre la interacción entre los radicales y el aceite esencial, lo que ayuda a entender sus mecanismos de acción (Popović-Djordjević et al., 2019; Benites et al., 2021).

Los métodos DPPH y ABTS son los más utilizados para valorar la capacidad de un antioxidante para neutralizar radicales libres. Esta afirmación se ajusta a los resultados obtenidos, en vista de que fueron los ensayos más aplicados. Seguidos de FRAP o poder antioxidante reductor férrico que obtuvo actividades bajas. Por otra parte, el método de blanqueamiento oxidativo del  $\beta$ -

caroteno en presencia del ácido linoleico, se aplicó en menor medida pero exhibió mejores resultados (Barbieri et al., 2016; Popović-Djordjević et al., 2019; Paco et al., 2018).

#### **4.1.3 Bioactividad Antimicrobiana de las Especies del Género *Clinopodium***

##### **4.1.3.1 Compuestos principales de los AE de las especies de *Clinopodium* respecto a la capacidad antimicrobiana.**

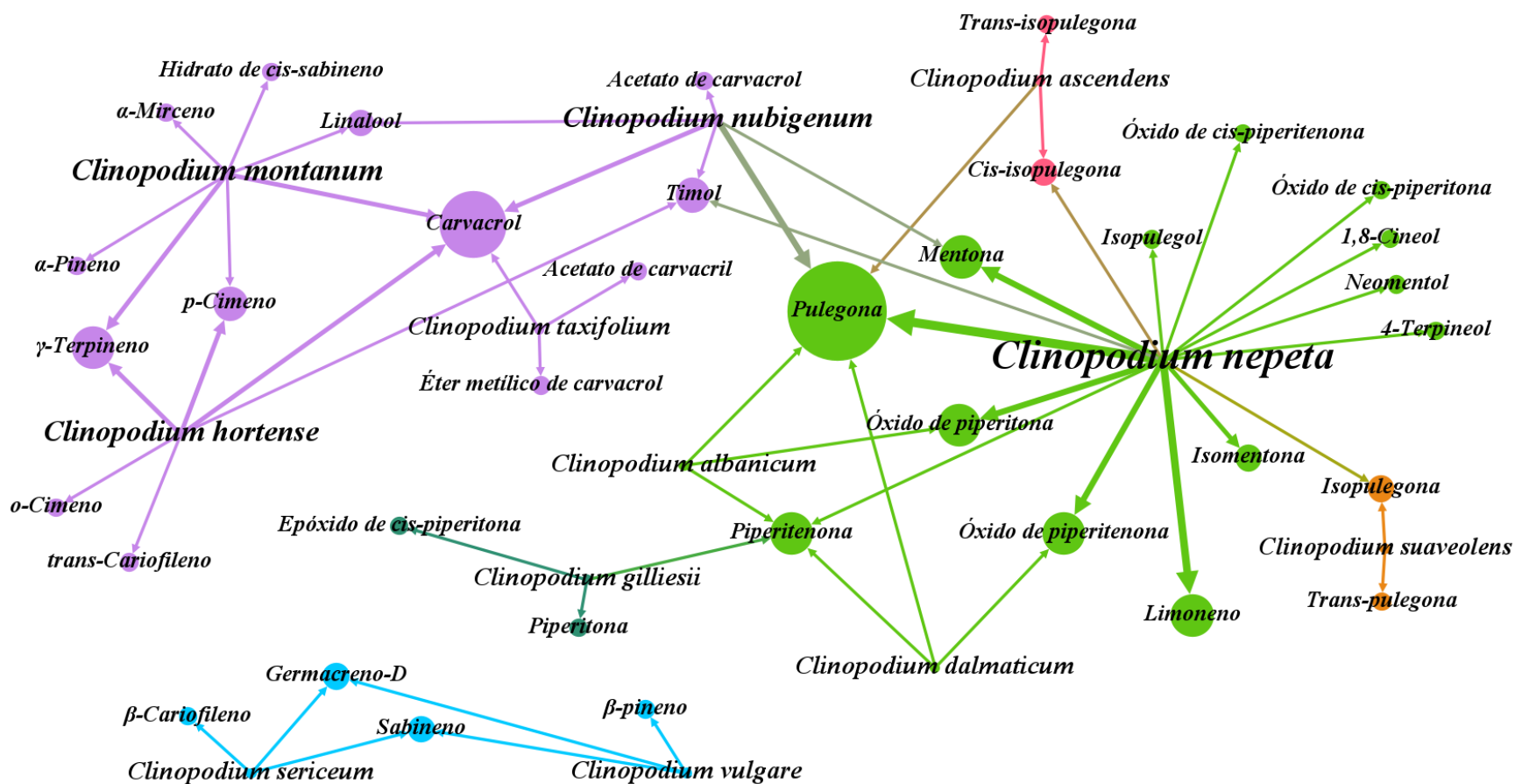
La relación entre las especies de *Clinopodium* considerando sus compuestos principales se muestra en el ARSA de la Figura 13, referente a las publicaciones incluidas en el apartado de actividad antimicrobiana. Las especies se muestran de forma escrita y los compuestos están representados por circunferencias, para los dos criterios el tamaño del diámetro equivale al valor de pesos de entrada o salida, a mayor dimensión más alto el peso.

De esta forma, partiendo de los AE de doce especies de *Clinopodium* se identificaron 36 compuestos en total, de los cuales más de la mitad estaban presentes en una especie en particular, mientras que los demás formaban parte de una o más especies. Se identificó a *C. nepeta*, *C. nubigenum* y *C. hortense* como aquellas que presentaron compuestos similares con pesos de salida de 66, 18 y 18 respectivamente.

Por otro lado, los compuestos más frecuentes entre las especies estudiadas fueron pulegona, carvacrol y mentona, esto se determinó gracias a los pesos de entrada obtenidos del gráfico con valores de 22, 14 y 8 respectivamente. Además, se encontraron diferencias significativas ( $\chi^2=44,267$ ;  $gl=15$ ;  $p=0.0001$ ) Anexo 6.

**Figura 13**

*Análisis de Redes Sociales de los compuestos mayoritarios de los AE de Clinopodium respecto a la actividad antimicrobiana.*



De acuerdo a la literatura, la pulegona, es un monoterpeno natural que se encuentra en las hojas y flores de varias especies del género *Clinopodium*. Exhibe propiedades antimicrobianas y antifúngicas significativas que se han demostrado en diversos estudios, por lo que es ampliamente usada para tratar este tipo de infecciones. Sin embargo, en cuanto a toxicidad la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) ha categorizado a la pulegona como carcinógeno 2B; es decir posiblemente carcinógeno para los humanos (Gormez et al., 2015; Khodja et al., 2018; Hodaj-Çeliku et al., 2017; Öztürk et al., 2021; Carvajal et al., 2017).

Dentro del mismo marco, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) fijó la ingesta diaria tolerable de pulegona para alimentos sin efectos adversos observados, en un rango de 0,1mg/kg como dosis mínima y 2,3mg/kg como máxima por día y en formulaciones cosméticas, la concentración de pulegona no debe exceder el 1%. La toxicidad que muestra este compuesto podría explicar su potencial frente a infecciones bacterianas (Wojtunik-Kulesza, 2022; Carvajal et al., 2017).

En cuanto a los datos encontrados en esta investigación, el segundo compuesto más frecuente fue el carvacrol, considerado como un fenol monoterpénico producido por una gran cantidad de plantas aromáticas entre ellas algunas especies de *Clinopodium*. De manera similar, como tercer compuesto se encontró el timol, uno de los principales constituyentes fenólicos presente en los AE extraídos de arbustos que son parte del género antes mencionado (Kong et al., 2018; Gormez et al., 2015).

En cuanto a sus aplicaciones, estos extractos se usan en bajas concentraciones como saborizantes y conservantes de alimentos, además se aplican como fragancias en formulaciones cosméticas. De igual forma, varios autores destacan que poseen una variedad de propiedades biológicas, que incluyen actividad antioxidante, antibacteriana, antifúngica, anticancerígena,

antiinflamatoria, hepatoprotectora y espasmolítica (Marchese et al., 2016; Vieira et al., 2017; Hernández et al., 2000; Miladinović et al., 2012; Paco et al., 2018; Rossi et al., 2007).

Las propiedades bactericidas de estos compuestos están evidentemente asociadas a su carácter lipofílico. Tanto la pulegona, como el carvacrol y el timol tienen la capacidad de descomponer la capa superficial de las bacterias, desprendiendo los lipopolisacáridos y aumentando la porosidad de la membrana, lo que provoca una fuga citoplásmica, lisis celular y, finalmente, la muerte celular (Helander et al., 1998; Miladinović et al., 2012).

Considerando lo antes mencionado, en varias investigaciones los autores atribuyen las propiedades antimicrobianas de las especies de *Clinopodium* a la presencia de la pulegona, carvacrol y mentona (Carvajal et al., 2017; Gormez et al., 2015; Kerbouche et al., 2013; Paco et al., 2018). Por otra parte, muchos otros investigadores sostienen la posibilidad de que esta bioactividad podría deberse a la sinergia de las interacciones de todos los compuestos terpénicos y sus derivados, algo que seguramente da lugar a una mayor actividad (Benites et al., 2021; Çelik et al., 2021; Miladinović et al., 2012).

#### **4.1.3.2 Cuantificación de la actividad antimicrobiana de los AE de las especies de *Clinopodium*.**

##### **a. Método de difusión**

Las Tablas 8, 9 y 10 muestran de manera sintetizada los datos encontrados en diferentes investigaciones respecto a la cuantificación del potencial antimicrobiano de las esencias de trece especies de *Clinopodium* a partir del método de difusión frente a bacterias gramnegativas, grampositivas y hongos. En cuanto a este método, la eficiencia de un aceite esencial se determina por el tamaño del halo de inhibición, un mayor diámetro constituye propiedades antimicrobianas más altas (Rossi et al., 2007).

Los valores se ordenaron tomando en cuenta la proporción de los AE usada para probar su capacidad antibacteriana y antifúngica. Los datos obtenidos de las referencias bibliográficas mostraron que las dosis de AE de las especies de *Clinopodium* mayormente evaluadas fueron las esencias en su estado puro y muestras diluidas con DMSO. Por otra parte, las sustancias de prueba diluidas con etanol y metanol se aplicaron en menor medida.

Además, los estudios seleccionados respecto a las propiedades antimicrobianas de los AE de las plantas de *Clinopodium* exhibieron diámetros de inhibición con valores de 5 – 52 mm para las bacterias grampositivas con un promedio de 22.7 mm, siendo las especies bacterianas más evaluadas *Staphylococcus aureus* y *Bacillus subtilis* (Anexo 14).

En el caso de las bacterias gramnegativas el rango de inhibición fue de 6 – 59.8 mm, el valor medio fue de 19.9 mm, los microorganismos en los que mayormente se probaron los AE de *Clinopodium* fueron *Escherihia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*. Por otro lado, la zona de inhibición mostrada en hongos estuvo en un intervalo de 0.6 – 89.5 mm y la media fue de 29.1 mm, siendo los más evaluados *Candida albicans*, *Aspergillus niger* y *Saccharomyces cerevisiae* (Anexo 14).

**Tabla 8**

Bioactividad antimicrobiana de los AE de *Clinopodium* mediante el método de difusión frente a grampositivas.

Especie	Resultado y medida de respuesta	Concentración del aceite	Referencia
<i>C. ascendens</i>	15.0 Inhibición (mm)	Aceite esencial puro	(Rodrigues, 2007)
<i>C. montanum</i>	40.3-52.0 Inhibición (mm)	Aceite esencial puro	(Perrino et al., 2021)
<i>C. nepeta</i>	8.0-44.0 Inhibición (mm)	Aceite esencial puro	(Vieira et al., 2017; Sarac & Ugur, 2009; Bensouici et al., 2013; Kerbouche et al., 2013)
<i>C. nubigenum</i>	7.5 Inhibición (mm)	Aceite esencial puro	(Taylor & El-seedi, 2011)
<i>C. suaveolens</i>	12.3-12.5 Inhibición (mm)	Aceite esencial puro	(Perrino et al., 2021)
<i>C. hortense</i>	5.0-48.0 Inhibición (mm)	Aceite diluido (aceite: DMSO)	(Gormez et al., 2015; Mohammadi et al., 2014)
<i>C. nepeta</i>	24.0-48.0 Inhibición (mm)	Aceite diluido (aceite: DMSO)	(Rossi et al., 2007; Gormez et al., 2015)
<i>C. nubigenum</i>	7.0-12.6 Inhibición (mm)	Aceite diluido (aceite: DMSO)	(Gilardoni et al., 2011; Paco et al., 2018)
<i>C. pulchellum</i>	35.0 Inhibición (mm)	Aceite diluido (aceite: DMSO)	(Tapia Manrique & Valdivieso Marquez, 2019)
<i>C. sericeum</i>	6.0-7.0 Inhibición (mm)	Aceite diluido (aceite: DMSO)	(Benites et al., 2021)
<i>C. vulgare</i>	8.0-27.0 Inhibición (mm)	Aceite diluido (aceite: DMSO)	(Mohammadi et al., 2014)
<i>C. albanicum</i>	14.0-30.0 Inhibición (mm)	Aceite diluido (aceite: etanol)	(Marinković et al., 2002)
<i>C. dalmaticum</i>	12.0-25.0 Inhibición (mm)	Aceite diluido (aceite: etanol)	(Marinković et al., 2002)
<i>C. nepeta</i>	22.3-31.0 Inhibición (mm)	Aceite diluido (aceite: etanol)	(Kitic et al., 2002; Kitic et al., 2005)

**Tabla 9**

*Bioactividad antimicrobiana de los AE de Clinopodium mediante el método de difusión frente a gramnegativas.*

<b>Especie</b>	<b>Resultado y medida de respuesta</b>	<b>Concentración del aceite</b>	<b>Referencia</b>
<i>C. ascendens</i>	20.0-22.0 Inhibición (mm)	Aceite esencial puro	(Rodrigues, 2007)
<i>C. bolivianum</i>	59.8 Inhibición (mm)	Aceite esencial puro	(Mamani, 2014)
<i>C. nepeta</i>	9.0-25.0 Inhibición (mm)	Aceite esencial puro	(Vieira et al., 2017; Sarac & Ugur, 2009; Bensouici et al., 2013; Kerbouche et al., 2013)
<i>C. nubigenum</i>	6.0-8.0 Inhibición (mm)	Aceite esencial puro	(Taylor & El-seedi, 2011)
<i>C. hortense</i>	10.0-48.0 Inhibición (mm)	Aceite diluido (aceite: DMSO)	(Gormez et al., 2015; Mohammadi et al., 2014)
<i>C. nepeta</i>	6.0-48.0 Inhibición (mm)	Aceite diluido (aceite: DMSO)	(Rossi et al., 2007; Gormez et al., 2015)
<i>C. pulchellum</i>	9.0 Inhibición (mm)	Aceite diluido (aceite: DMSO)	(Tapia Manrique & Valdivieso Marquez, 2019)
<i>C. sericeum</i>	7.0-8.0 Inhibición (mm)	Aceite diluido (aceite: DMSO)	(Benites et al., 2021)
<i>C. vulgare</i>	7.0-19.0 Inhibición (mm)	Aceite diluido (aceite: DMSO)	(Mohammadi et al., 2014)
<i>C. albanicum</i>	12.0-15.0 Inhibición (mm)	Aceite diluido (aceite: etanol)	(Marinković et al., 2002)
<i>C. dalmaticum</i>	12.0-14.0 Inhibición (mm)	Aceite diluido (aceite: etanol)	(Marinković et al., 2002)
<i>C. nepeta</i>	21.0-32.0 Inhibición (mm)	Aceite diluido (aceite: etanol)	(Kitic et al., 2002; Kitic et al., 2005)



**Tabla 10**

*Bioactividad antimicrobiana de los AE de Clinopodium respecto al método de difusión frente a hongos.*

<b>Especie</b>	<b>Resultado y medida de respuesta</b>	<b>Concentración del aceite</b>	<b>Referencia</b>
<i>C. ascendens</i>	20.0 Inhibición (mm)	Aceite esencial puro	(Rodrigues, 2007)
<i>C. montanum</i>	62.5-89.5 Inhibición (mm)	Aceite esencial puro	(Perrino et al., 2021)
<i>C. nepeta</i>	11.3-17.3 Inhibición (mm)	Aceite esencial puro	(Sarac & Ugur, 2009; Kerbouche et al., 2013)
<i>C. nubigenum</i>	11.0-14.5 Inhibición (mm)	Aceite esencial puro	(Taylor & El-seedi, 2011)
<i>C. suaveolens</i>	40.5-49.0 Inhibición (mm)	Aceite esencial puro	(Perrino et al., 2021)
<i>C. nubigenum</i>	0.6-1.5 Inhibición (mm)	Aceite diluido (aceite: DMSO)	(Gilardoni et al., 2011)
<i>C. nepeta</i>	24.2-40.0 Inhibición (mm)	Aceite diluido (aceite: etanol)	(Kitic et al., 2002; Kitic et al., 2005)
<i>C. brevicalyx</i>	26.1 Inhibición (mm)	Aceite diluido (aceite: metanol)	(Merma Ccana et al., 2020)

En su mayoría, las especies de *Clinopodium* presentaron propiedades antimicrobianas; sin embargo, se podría considerar a las especies de *C. nepeta*, *C. hortense* y *C. montanum* como aquellas que obtuvieron mayor actividad frente a bacterias y hongos (Perrino et al., 2021; Vieira et al., 2017; Sarac & Ugur, 2009; Bensouici et al., 2013; Kerbouche et al., 2013; Gormez et al., 2015; Mohammadi et al., 2014; Rossi et al., 2007). En vista de que estos aceites esenciales exhibieron halos de inhibición de 40 – 89.5 mm siendo estos valores los de mayor diámetro en comparación con las demás especies (Tabla 8, 9 y 10).

Dentro del mismo marco la especie más estudiada fue *C. nepeta*, en vista de que ocho estudios referentes a este ejemplar obtuvieron halos de inhibición mayores a 15 mm contra bacterias grampositivas y gramnegativas. Esta bioactividad podría deberse a la constitución de los AE de estas plantas, constituidas principalmente por monoterpenos a los que se atribuyen propiedades bactericidas, entre ellos pulegona, mentona, piperitenona, piperitona y limoneno (Bensouici et al., 2013; Kerbouche et al., 2013; Kitic et al., 2002, 2005; Rossi et al., 2007; Sarac & Ugur, 2009; Vieira et al., 2017).

Igualmente, se encontraron resultados favorables para *C. hortense*. Gormez et al., (2015) determinó que el aceite aromático de esta especie es eficaz frente a microorganismos bacterianos, en este caso los componentes principales fueron carvacrol,  $\gamma$ -terpineno y p-cimeno. De manera similar, en el estudio ejecutado por Mohammadi et al., (2014), *C. hortense* exhibió capacidad antibacteriana moderada, atribuida a sus compuestos mayoritarios que fueron timol, o-cimeno y carvacrol.

En lo que respecta a *C. montanum*, mostró potencial antimicrobiano significativo ante bacterias grampositivas y hongos, además el autor Perrino et al., (2021), menciona que el grado de

fuerza del efecto antibacteriano fue proporcional a la concentración del aceite esencial constituido principalmente por timol,  $\gamma$ -terpineno y carvacrol.

En general, los halos de inhibición tuvieron mayores diámetros para las especies grampositivas de acuerdo a las Tablas 8, 9 y 10. Esto podría deberse a que las bacterias gramnegativas ofrecen mayor resistencia a la entrada de antimicrobianos, gracias a su membrana celular externa que les proporciona de una superficie hidrofílica (Benites et al., 2021; Rossi et al., 2007).

En ese mismo contexto, algunos monoterpenos tales como pulegona y timol cuentan con hidrofobicidad, característica que les concede la habilidad de fragmentar los lípidos del revestimiento plasmático bacteriano, de forma que se perturba la estructura haciéndola más permeable. Esto genera una pérdida de control quimiosmótico y posterior muerte celular, por lo que es considerada como la fuente más probable de su acción bactericida (Miladinović et al., 2012; Benites et al., 2021; Rossi et al., 2007).

Además, diversas publicaciones han demostrado que los compuestos terpénicos, son predominantes e inciden en la capacidad microbiciada de las sustancias aromáticas, entre ellos terpenoides que incluyan compuestos fenólicos y alcoholes, seguidos por cetonas. Ese es el caso de la pulegona, piperitenona, piperitona y timol, compuestos observados en algunas especies de *Clinopodium* (Gormez et al., 2015; Kerbouche et al., 2013; Rossi et al., 2007; Vieira et al., 2017).

En cuanto a la prueba de difusión, a menudo es el método más comúnmente empleado para medir la actividad antimicrobiana de aceites esenciales. No obstante, este método presenta algunas limitaciones, principalmente para muestras hidrofóbicas tal como la mayoría de aceites esenciales, puesto que son sustancias oleosas que presentan mayor dificultad para difundirse uniformemente en el medio de agar. Además, los discos filtrantes impregnados con la esencia pueden absorber

una cierta porción de la misma, disminuyendo así su capacidad de difusión (Miladinović et al., 2012; Sarac & Ugur, 2009).

#### **b. Método de dilución**

La cuantificación del potencial antimicrobiano de los AE de ocho plantas de *Clinopodium* mediante el método de dilución frente a bacterias grampositivas, gramnegativas y hongos se presenta en las tablas 11, 12 y 13 respectivamente, desarrolladas a partir de la información obtenida de diversos estudios incluidos en este apartado. En cuanto a esta técnica, los valores de MIC más bajos representan mayor capacidad antimicrobiana.

Los resultados obtenidos en las referencias bibliográficas seleccionadas se ordenaron tomando en cuenta los porcentajes de AE de las plantas de *Clinopodium* con los que se evaluaron sus propiedades antimicrobianas. Los aceites diluidos con DMSO y las muestras en estado puro fueron el tipo de muestra más utilizada. Por otra parte, hubo una aplicación menos frecuente de las esencias diluidas con etanol.

De igual forma, las publicaciones incluidas en cuanto a la actividad antimicrobiana de los AE de *Clinopodium* mostraron valores de MIC en un rango de 0.5 – 4000 µg/ml con un promedio de 621.5 µg/ml frente a las bacterias grampositivas, siendo *Staphylococcus aureus* y *Bacillus subtilis* las más probadas. En lo que respecta a las bacterias gramnegativas los datos de MIC fueron 1 – 3000 µg/ml y la media fue 529 µg/ml, los microorganismos más probados fueron *Escherihia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae* (Anexo 14).

En el caso de los microorganismos fúngicos, *Candida albicans*, *Aspergillus niger* y *Saccharomyces cerevisiae* fueron los hongos más evaluados y los valores de MIC se encontraron en un intervalo de 5 – 3120 µg/ml con una media de 567 µg/ml (Anexo 14).

**Tabla 11**

*Bioactividad antimicrobiana de los AE de Clinopodium mediante el método de dilución frente a grampositivas.*

<b>Especie</b>	<b>Resultado y medida de respuesta</b>	<b>Concentración del aceite</b>	<b>Referencia</b>
<i>C. montanum</i>	5.0 MIC (µg/ml)	Aceite esencial puro	(Panizzi et al., 1993)
<i>C. nepeta</i>	2.0-2000.0 MIC (µg/ml)	Aceite esencial puro	(Vieira et al., 2017; Bensouici et al., 2013; Panizzi et al., 1993; Öztürk et al., 2011)
<i>C. nubigenum</i>	128.0 MIC (µg/ml)	Aceite esencial puro	(Taylor & El-seedi, 2011)
<i>C. gilliesii</i>	1630.0 MIC (µg/ml)	Aceite diluido (aceite: DMSO)	(Luna et al., 2008)
<i>C. hortense</i>	1.0-4000.0 MIC (µg/ml)	Aceite diluido (aceite: DMSO)	(Gormez et al., 2015; Mohammadi et al., 2014; Mihajilov-Krstev et al., 2009)
<i>C. montanum</i>	100.0 MIC (µg/ml)	Aceite diluido (aceite: DMSO)	(Mihajilov-Krstev et al., 2014)
<i>C. nepeta</i>	7.8 MIC (µg/ml)	Aceite diluido (aceite: DMSO)	(Gormez et al., 2015)
<i>C. sericeum</i>	100.0 MIC (µg/ml)	Aceite diluido (aceite: DMSO)	(Benites et al., 2021)
<i>C. taxifolium</i>	5.0 MIC (µg/ml)	Aceite diluido (aceite: DMSO)	(Morocho et al., 2018)
<i>C. vulgare</i>	0.5 MIC (µg/ml)	Aceite diluido (aceite: DMSO)	(Mohammadi et al., 2014)
<i>C. nepeta</i>	100.0 MIC (µg/ml)	Aceite diluido (aceite: etanol)	(Miladinović et al., 2012)

**Tabla 12**

*Bioactividad antimicrobiana de los AE de Clinopodium mediante el método de dilución frente a gramnegativas.*

<b>Especie</b>	<b>Resultado y medida de respuesta</b>	<b>Concentración del aceite</b>	<b>Referencia</b>
<i>C. montanum</i>	40.0 MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Aceite esencial puro	(Panizzi et al., 1993)
<i>C. nepeta</i>	10.0-2000.0 MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Aceite esencial puro	(Vieira et al., 2017; Bensouici et al., 2013; Panizzi et al., 1993; Öztürk et al., 2011)
<i>C. nubigenum</i>	64.0 MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Aceite esencial puro	(Taylor & El-seedi, 2011)
<i>C. gilliesii</i>	820.0 MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Aceite diluido (aceite: DMSO)	(Luna et al., 2008)
<i>C. hortense</i>	1.0-3000.0 MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Aceite diluido (aceite: DMSO)	(Gormez et al., 2015; Mohammadi et al., 2014; Mihajilov-Krstev et al., 2009)
<i>C. montanum</i>	780.0 MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Aceite diluido (aceite: DMSO)	(Mihajilov-Krstev et al., 2014)
<i>C. nepeta</i>	7.8 MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Aceite diluido (aceite: DMSO)	(Gormez et al., 2015)
<i>C. sericeum</i>	50.0 MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Aceite diluido (aceite: DMSO)	(Benites et al., 2021)
<i>C. taxifolium</i>	1.9 MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Aceite diluido (aceite: DMSO)	(Morocho et al., 2018)
<i>C. vulgare</i>	2.0 MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Aceite diluido (aceite: DMSO)	(Mohammadi et al., 2014)
<i>C. nepeta</i>	100.0 MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Aceite diluido (aceite: etanol)	(Miladinović et al., 2012)

**Tabla 13**

*Bioactividad antimicrobiana de los AE de Clinopodium mediante el método de dilución frente a hongos.*

<b>Especie</b>	<b>Resultado y medida de respuesta</b>	<b>Concentración del aceite</b>	<b>Referencia</b>
<i>C. montanum</i>	5.0 MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Aceite esencial puro	(Panizzi et al., 1993)
<i>C. nepeta</i>	5.0-200.0 MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Aceite esencial puro	(Panizzi et al., 1993; Debbabi, El Mokni, Nardoni, et al., 2020)
<i>C. gilliesii</i>	31.2 MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Aceite diluido (aceite: DMSO)	(Lima et al., 2011)
<i>C. montanum</i>	40.0 MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Aceite diluido (aceite: DMSO)	(Mihajilov-Krstev et al., 2014)
<i>C. nepeta</i>	3120.0 MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Aceite diluido (aceite: etanol)	(Božović et al., 2017)

Tomando en cuenta los valores MIC expuestos en la Tabla 11, 12 y 13 la mayoría de especies de *Clinopodium* exhibieron potencial significativo frente a bacterias y hongos. No obstante, *C. taxifolium*, *C. vulgare*, *C. montanum* y *C. hortense* presentaron mayor eficacia. De acuerdo a los datos recogidos en las referencias bibliográficas estas especies mostraron valores de MIC en un rango de 5 y 100 µg/ml, lo que quiere decir que los microorganismos son sensibles a estos aceites esenciales.

En lo que se refiere a las especies *C. taxifolium* y *C. vulgare* presentaron mayor capacidad antimicrobiana frente a las bacterias. Morocho et al., (2018) señala que, la especie *C. taxifolium* presenta propiedades antimicrobianas frente a bacterias gramnegativas y grampositivas; sin embargo, ninguno de los metabolitos aislados por el autor mostró actividad antibacteriana por sí solo, por lo que menciona que el potencial antimicrobiano de esta especie es resultado de reacciones sinérgicas entre los compuestos principales y secundarios del aceite.

De manera similar, considerando la evidencia bibliográfica *C. vulgare* exhibió potencial bactericida considerable. En este aceite los compuestos predominantes fueron germacreno-D,  $\beta$ -pineno y sabineno. No obstante, de acuerdo al autor Mohammadi et al., (2014), la actividad observada podría deberse a un efecto sinérgico entre todos los componentes que constituyen el aceite y no únicamente a sus fitoquímicos principales.

Por otra parte, (Panizzi et al., 1993), estudió el potencial microbicida de la especie *C. montanum*, en los resultados encontró que su aceite esencial contiene carvacrol,  $\gamma$ -terpineno y p-cimeno como compuestos mayoritarios, por lo cual atribuye la capacidad bactericida registrada al carvacrol, en vista de que múltiples estudios aseguran que dicho fitoquímico muestra propiedades antimicrobianas relevantes (Carvajal et al., 2017; Gormez et al., 2015; Kerbouche et al., 2013; Paco et al., 2018).



*C. hortense* también exhibió propiedades antimicrobianas frente a bacterias grampositivas y gramnegativas, Gormez et al., (2015) adjudica este potencial a las altas concentraciones del aceite esencial y a la presencia de monoterpenos oxigenados aromáticos y altos contenidos fenólicos, carvacrol, pulegona, timol, entre otros. Mientras tanto Mohammadi et al., (2014) menciona que, la bioactividad antimicrobiana del AE de la especie *C. hortense* se debe a interacciones sinérgicas entre sus compuestos principales y secundarios.

Adicionalmente, al igual que sucedió en el método de difusión analizado con anterioridad, se precisó que los aceites esenciales de *Clinopodium* evaluados con la prueba de dilución exponen mayor actividad ante bacterias grampositivas y gramnegativas y en menor medida en microorganismos fúngicos.

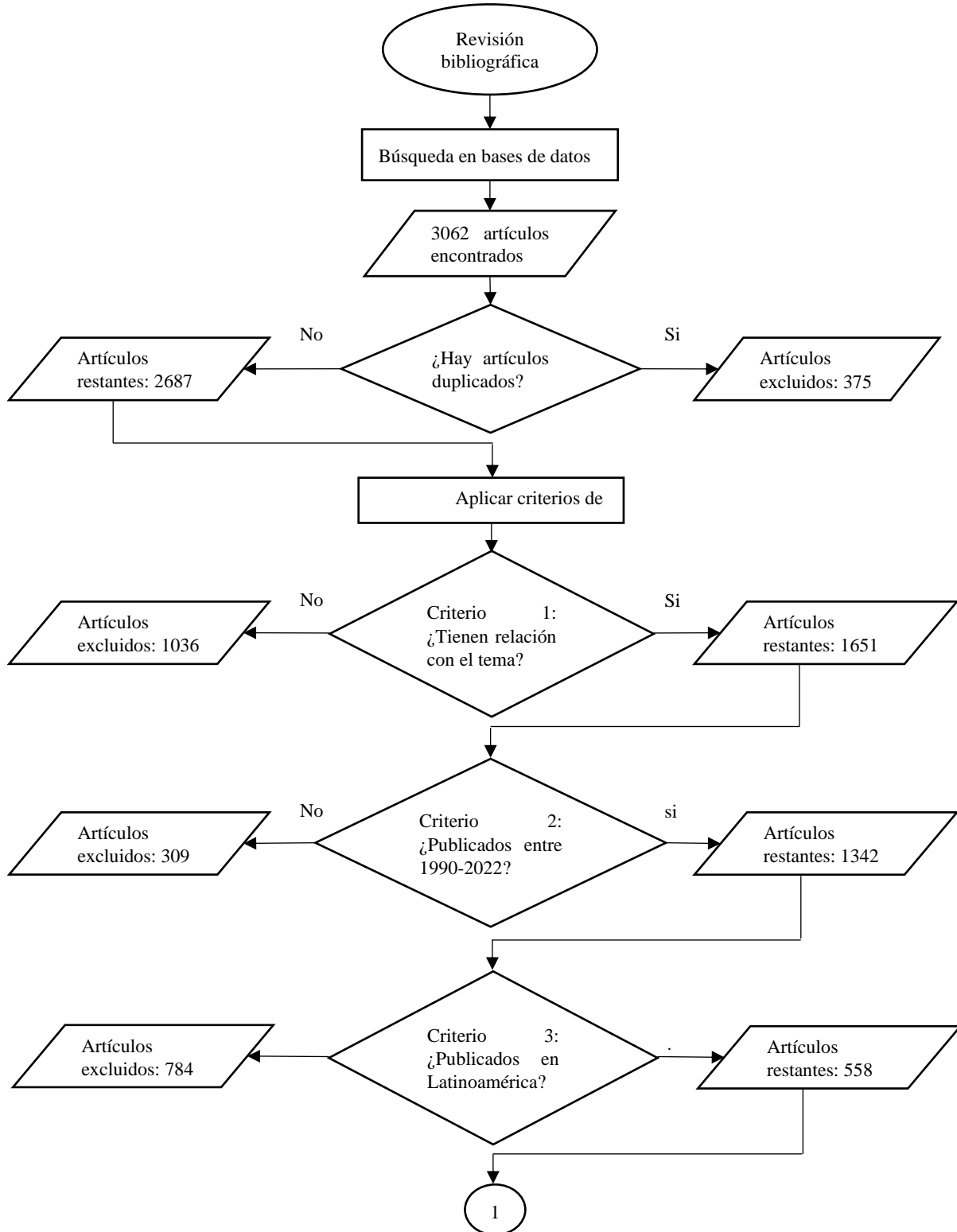
Además, la técnica de dilución presenta algunas ventajas, incluyendo cargas de trabajo menores para un mayor número de repeticiones, así mismo utiliza pequeños volúmenes de una sustancia de prueba. Razón por la cual varios autores escogen este ensayo para determinar la capacidad antimicrobiana de estas esencias (Palareti et al., 2016; Mohammadi et al., 2014; Morocho et al., 2018; Panizzi et al., 1993).

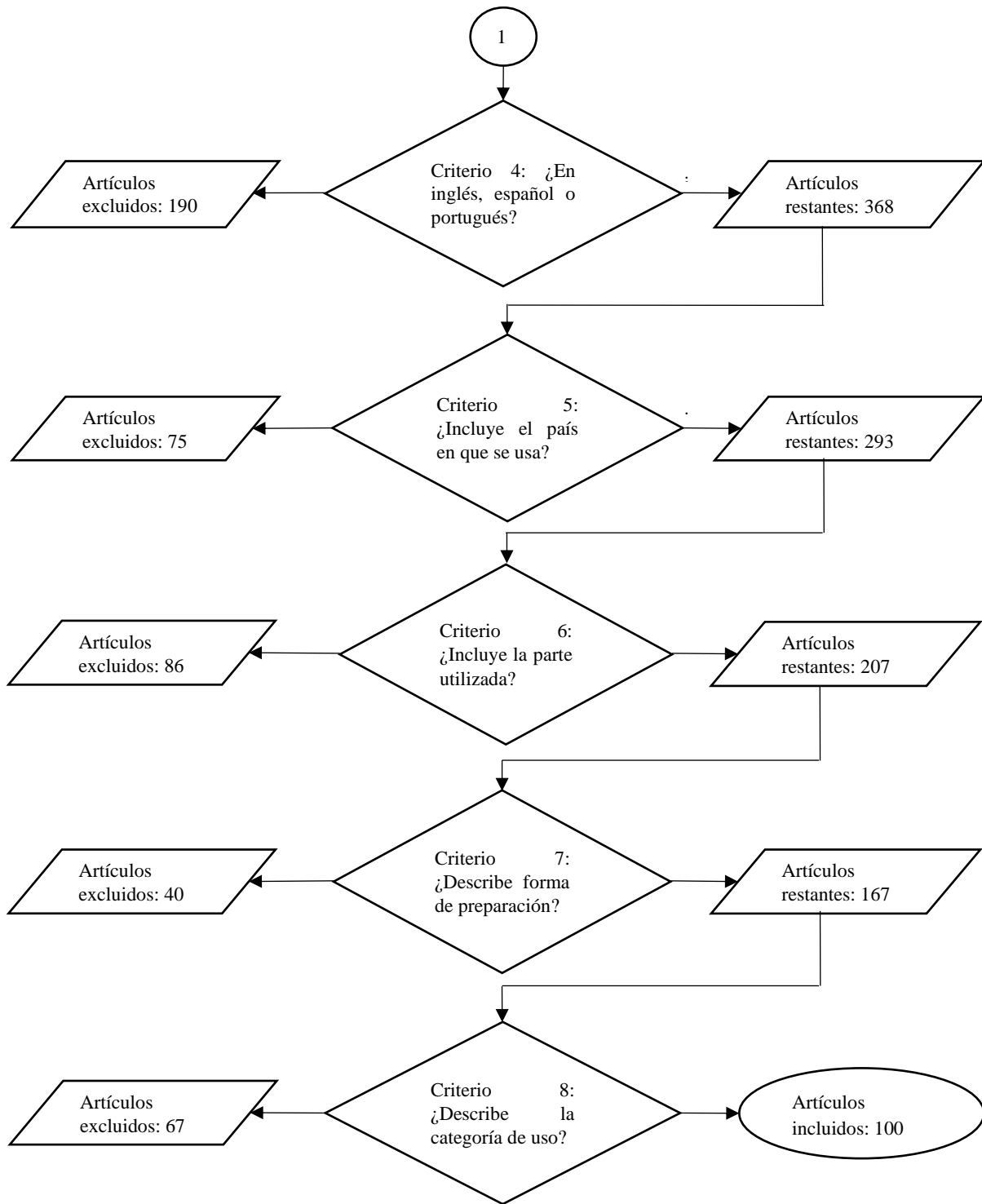
#### **4.2 Revisión documental para la revisión bibliográfica**

Se analizaron un total de 3062 investigaciones incluidas tesis de grado y artículos experimentales y de revisión, obtenidos de bibliotecas virtuales y principalmente de repositorios universitarios de América Latina. Estas bases de datos incluyen: ProQuest (465), World Wide Science (598), Springer Link (64), Science Direct (56), Wiley Online Library (56), Europe PMC (50), Taylor & Francis Online (48) y Repositorios Universitarios (1725). Se aplicó una metodología de cuatro pasos mencionada en la metodología (apartado 3.4.4, Anexo 17) con la cual fueron elegidos 100 publicaciones que se ajustaron los parámetros de inclusión (Figura 14).

**Figura 14**

*Diagrama de flujo para la identificación y selección de fuentes bibliográficas para la revisión bibliográfica sobre los usos medicinales de Clinopodium en América Latina.*





## **4.2.1 Usos medicinales de las especies de *Clinopodium* en Latinoamérica**

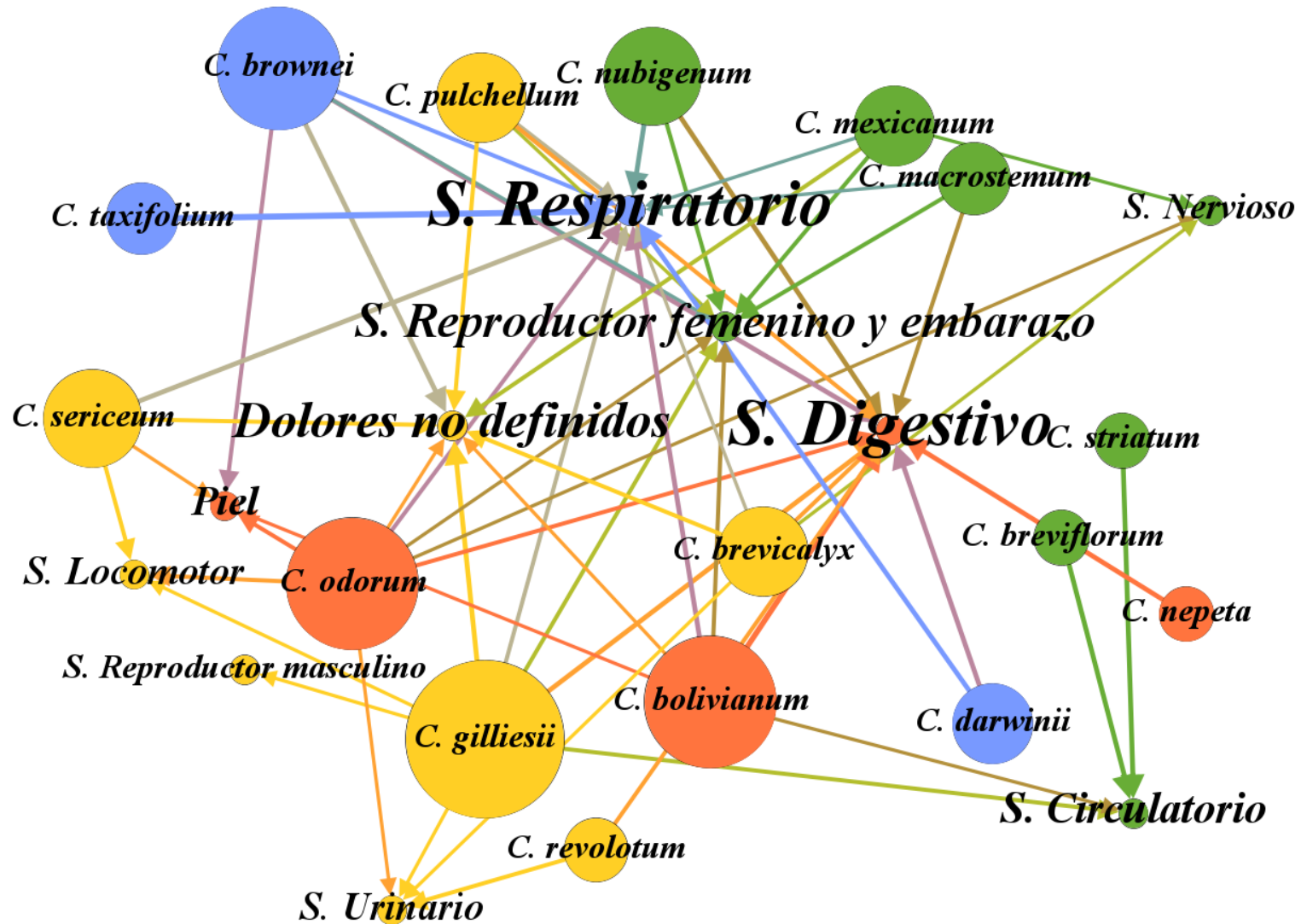
### **4.2.1.1 Categorías de uso de las especies de *Clinopodium* en América Latina**

El análisis de redes presentado en la Figura 15, muestra las plantas de *Clinopodium* más utilizadas en Latinoamérica con fines medicinales de un total de 16 especies, información obtenida de 100 referencias bibliográficas seleccionadas para esta revisión. Tomando en cuenta los pesos de salida mayores, se determinó que *C. gilliesii* con 30, *C. odorum* con 24, *C. bolivianum* con 24 y *C. brownei* con 22, son las mayormente aplicadas, mismas que presentaron diferencias significativas ( $\chi^2= 55,217$ ;  $gl=16$ ;  $p=0,000003$ ) Anexo 7.

De igual forma, considerando los datos recogidos, se identificaron las categorías de uso principales tales como afecciones del sistema digestivo, respiratorio, dolores no definidos y afecciones del sistema reproductor femenino y embarazo con pesos de entrada de 29, 28, 16 y 13 respectivamente.

Figura 15

Análisis de Redes Sociales de los usos medicinales de las especies de *Clinopodium* en América Latina.



De acuerdo a la literatura, los productos naturales obtenidos a través de la vegetación se han utilizado como fuente para tratar, curar y prevenir enfermedades. Como es conocido el uso de sustancias naturales es una tradición centenaria que ha hecho posible el descubrimiento de más del 50% de todos los suministros médicos modernos. En diversas investigaciones las plantas superiores han demostrado ser una fuente potencial de nuevos agentes terapéuticos (Benites et al., 2021; Opalchenova & Obreshkova, 1999; Sarac & Ugur, 2007; Rossi et al., 2007; Bensouici et al., 2013; Kitic et al., 2005).

Respecto a los resultados, entre las especies medicinales de *Clinopodium* más utilizadas en Latinoamérica se encuentra *C. gilliesii*, también conocida como hierba del amor, oreganillo o hierba del pajarito. Es ampliamente utilizada en Perú, Argentina, Chile, Ecuador y Bolivia; para tratar múltiples desordenes gastrointestinales tales como náuseas, vómito, inapetencia, dolores de estómago, indigestión por frío, además actúa como purgante, colerético y carminativo (Barbieri et al., 2016b; Carvajal et al., 2017; Ceballos S., 2014).

De igual forma, otros autores mencionan que sirve para atender problemas de esterilidad femenina, menopausia, síntomas menstruales, dolores de embarazo y post parto. Además, es usada como un afrodisiaco para la disfunción eréctil y potenciar la libido en hombres. Por otra parte, se utiliza también como terapia para el mal de altura, dolores de cabeza, curar el empacho, dolores cardíacos, agotamiento físico, contusiones y hernias (Hurrell, 2018; Paco et al., 2018; Puentes J.; Arenas P., 2020).

Del mismo modo, *C. odorum* también llamada muña-muña, saviolora, peperina o piperina, es otra de las especies más utilizadas principalmente en Bolivia y Argentina como señalan varios autores (Ariza et al., 2009; Carbonó-Delahoz & Dib-Diazgranados, 2013; Decarlini, 2018). Esta especie se aplica con fines terapéuticos tales como anticatarral, antiespasmódico, laxante

estomacal, vermígugo, carminativo, antiácido, diurético, soporífero, astringente. Además, es aprovechada en el tratamiento de cólicos, supresión menstrual, trabajo de parto, dolores de cabeza, dolores de estómago y mal de altura (Marina Richeri, María B. Cardoso & Ana H. Ladio, 2013; Robert & Manrique, 2017; Vázquez et al., 2014).

Por su parte, varias investigaciones destacan que *Khoa* o *C. bolivianum* presenta múltiples propiedades medicinales que incluyen el tratamiento de enfermedades respiratorias, presión alta, anemia, diabetes, várices, artritis (Ajacopa et al., 2021; Ariza et al., 2009; Herrera et al., 2015; Justo-chipana & Moraes R., 2015). Igualmente, se utiliza para tratar problemas gástricos como son gastritis, indigestión, náuseas, diarrea. También sirve como antirreumático, abortivo y para cuidados neonatales y pediátricos (Mamani, 2014; Maldonado, C., Paniagua-Zambrana, N., Bussmann, R., Zenteno-Ruiz, F., 2020).

En base a los resultados, queda claro que las especies de *Clinopodium* se utilizan principalmente para el tratamiento de afecciones de los sistemas digestivo y respiratorio; sin embargo, para que estas plantas puedan usarse de manera segura para la prevención y terapia de algunos malestares, es necesario determinar la toxicidad de los componentes activos, sus efectos secundarios y propiedades farmacocinéticas. Adicionalmente, no existen recomendaciones oficiales ni control en cuanto a la comercialización de estas plantas en los mercados e internet (Mohammadi et al., 2014; Ruiz et al., 2010). Por esto, sería importante realizar un seguimiento en cuanto a su venta y consumo en América Latina.

#### **4.2.1.2 Consumo de las especies medicinales de *Clinopodium* en Latinoamérica**

La Figura 16 presenta un diagrama de puntos respecto a las técnicas de formulación, sección de la planta utilizada y país de Latinoamérica en que se usan las especies medicinales de *Clinopodium*. En este gráfico de dispersión, las formas de preparación se representan con colores,

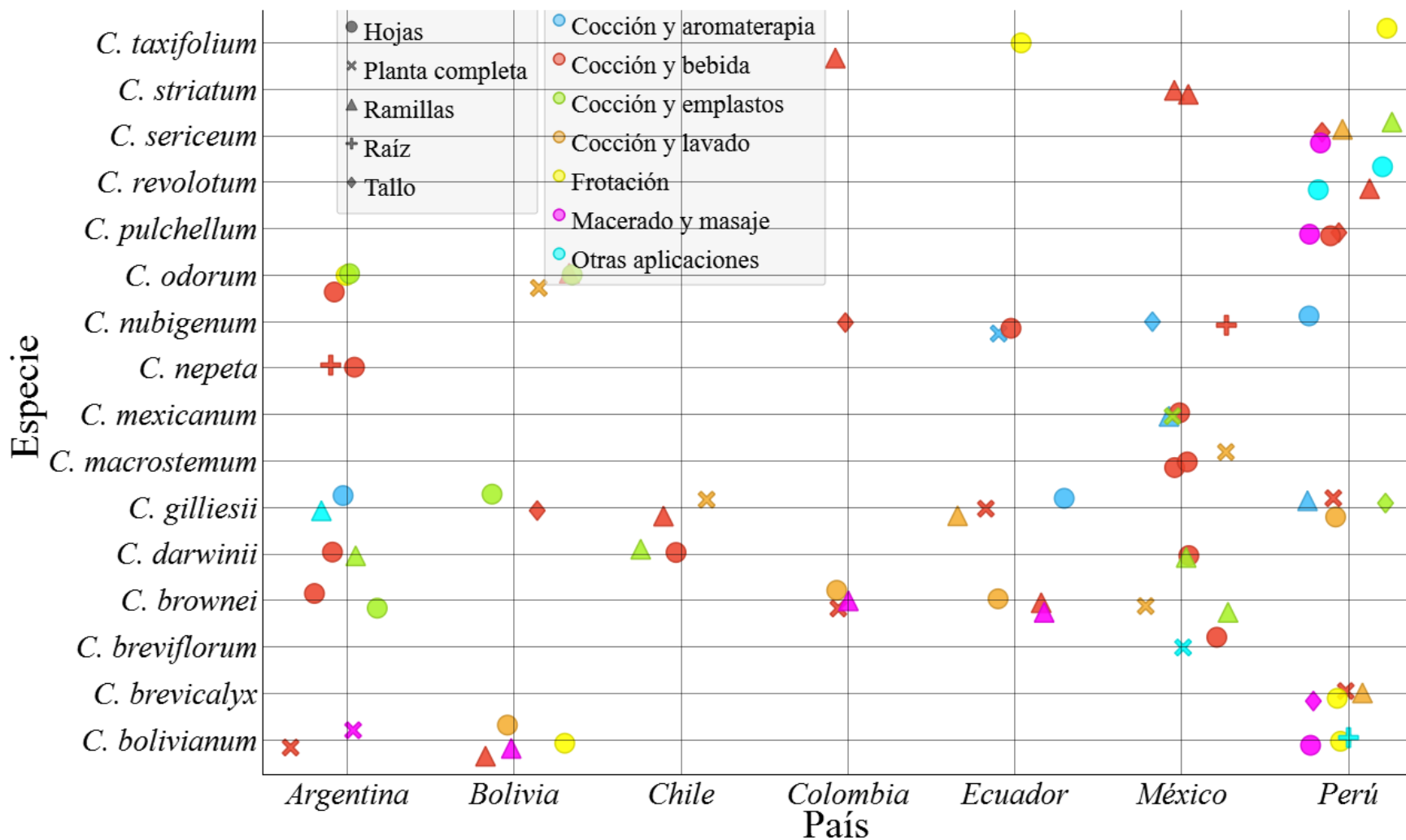
mientras que las partes de la planta utilizada están constituidas por símbolos. Los resultados muestran que los métodos más utilizados son aquellos que tienen un tratamiento previo, entre ellos se encuentran cocción y bebida, cocción y emplastos y cocción y lavado.

Por el contrario, las que se usan en menor proporción son las técnicas de aplicación sin ningún tipo de tratamiento como es el caso de la frotación u otras aplicaciones. Respecto a los países en que se aplican estas especies medicinales Perú, México y Argentina son los que hacen mayor uso de *Clinopodium* con fines curativos. De igual forma, se determinó cuáles son las partes de las plantas que más se aprovechan siendo las hojas y las ramillas los componentes de las especies más usados para el tratamiento de afecciones. Se evidenció divergencia entre las variables analizadas ( $P=313,32$ ;  $gl=90$ ;  $p<0,0001$ ) Anexo 11.



**Figura 16**

Diagrama de dispersión de las formas de preparación, parte de la planta utilizada y país de uso de las especies medicinales de *Clinopodium* en América Latina.



En cuanto a salud pública, los países en desarrollo presentan algunos desafíos que incluyen la disponibilidad limitada de medicamentos y deterioro progresivo de la salud poblacional. Debido a esto, la medicina tradicional sigue siendo fundamental en regiones como América Latina (Benites et al., 2021; Rajbhandari et al., 2009; Opalchenova & Obreshkova, 1999). Considerando los datos obtenidos de las referencias bibliográficas seleccionadas, las plantas de *Clinopodium* son mayormente usadas en Perú, México y Argentina con fines terapéuticos (Hurrell, 2018; Puentes J.; Arenas P., 2020; Ceballos S., 2014).

Considerando las referencias bibliográficas, de las 16 especies mencionadas en la bibliografía en Perú se utilizan 8, en México 7 y en Argentina 6 especies. Siendo las más empleadas *C. gilliesii*, *C. bolivianum*, *C. brownei* (Ajacopa et al., 2021; Arenas P., 2020; Ariza et al., 2009; Hurrell, 2018; Justo-chipana & Moraes R., 2015). Por el contrario, en las regiones de Chile y Colombia se evidenció menos aplicaciones medicinales de las especies de este género.

En la región latinoamericana las prácticas medicinales son diversas y cuentan con una larga historia de conocimientos que se han transmitido de generación en generación. En ese mismo contexto, las partes de las plantas que se utilizan y las formas de preparación de especies medicinales varían en función de la especie o tradición local (Trevizan et al., 2020; Sarac & Ugur, 2007).

En lo que respecta a fracciones de las plantas de *Clinopodium* que más se utilizan para el tratamiento de malestares en la región de América Latina, las ramillas y hojas son las que mayormente se aprovechan, por el contrario, las que se usan en menor medida son el tallo y la raíz tal como se demuestra en la figura 18 (Ajacopa et al., 2021; Hurrell, 2018; María B. Cardoso & Ana H. Ladio, 2013; Ariza et al., 2009; Herrera et al., 2015; Decarlini, 2018).

Por otra parte, las formas de preparación mayormente aplicadas en el uso de plantas medicinales de *Clinopodium* en América Latina, fueron aquellas que tuvieron un tratamiento previo tales como cocción y bebida, cocción y emplastos y cocción y lavado (Paco et al., 2018; Robert & Manrique, 2017; Puentes J.; Arenas P., 2020; Vázquez et al., 2014; Carbonó-Delahoz & Dib-Diazgranados, 2013).

## CAPÍTULO V

### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

#### 5.1 Conclusiones

- Las plantas del género *Clinopodium* presentan compuestos de carácter mono y sesquiterpénicos, la mayor parte de AE exhibieron una mayor concentración de monoterpenos en un rango de 25 – 90 % seguida de una fracción sesquiterpénica menor de 5 – 25 % del total del aceite. Considerando los estudios incluidos en la investigación, se atribuyeron las diferencias observadas en el perfil químico de las especies analizadas a variaciones genéticas y variedades botánicas.
- Las variables de altitud y temperatura en el rendimiento de los AE de las plantas de *Clinopodium*. De acuerdo a la evidencia bibliográfica, la altitud predominante en las zonas de recolección fue de 200 – 600 m, por otra parte, la temperatura del área de obtención de muestras que se registró con mayor frecuencia fue de 20 °C. Estas circunstancias resultaron beneficiosas para el desarrollo de las plantas y la eficiencia en su rendimiento que exhibió un intervalo de 0.40 – 3.33 %.
- Considerando los datos recogidos en los estudios evaluados, las técnicas DPPH y ABTS fueron las más utilizadas para estimar el potencial antioxidante de los AE de las plantas de *Clinopodium*, estos ensayos mostraron valores de IC50 de 0.0069 – 2.28 mg/ml. De forma similar, los compuestos predominantes en las sustancias aromáticas de este género fueron pulegona, piperitenona y óxido de piperitenona compuestos que exhiben potencial antioxidante.
- Las esencias de *Clinopodium* muestran propiedades antimicrobianas frente a bacterias grampositivas, gramnegativas y hongos. Esta actividad está relacionada a la composición química de estas especies, en las que predominó pulegona, carvacrol, mentona y limoneno,

compuestos que muestran potencial bactericida y antifúngico de acuerdo a la información recogida. Respecto a los ensayos aplicados en las publicaciones, el método de dilución utiliza menor cantidad de muestra para un mayor número de repeticiones, por lo que se utilizó más que el método de difusión.

- Perú, México y Argentina hacen mayor uso de las plantas medicinales de *Clinopodium*, siendo *C. gilliesii*, *C. odorum*, *C. bolivianum* y *C. brownei* las más empleadas para malestares del sistema digestivo, respiratorio y afecciones del sistema reproductor femenino y embarazo. Las formas de preparación que más se aplican son cocción y bebida, cocción y emplastos y cocción y lavado.

## **5.2 Recomendaciones**

- Plantear un proyecto de metaanálisis sobre la constitución química y bioactividad de los AE de las plantas de *Clinopodium*, que incluya únicamente información cuantitativa y que haga posible establecer la relación entre ambas variables.
- Realizar investigaciones sobre las interacciones de sinergia y antagonismo que se presentan entre los componentes que constituyen un aceite esencial para establecer si la bioactividad se debe a los compuestos predominantes.
- Desarrollar un documento que registre información ancestral en las regiones de Latinoamérica que aplican conocimientos referentes a los usos medicinales de las especies de *Clinopodium*, para establecer un control en cuanto a la comercialización y venta de estas plantas, principalmente en los mercados y otros medios que hacen posible su obtención.

## BIBLIOGRAFÍA

- A. Zeynalova, S. (2018). Chemical Composition of the Essential Oil From Calamintha Nepeta (L.) Savi Plants Growing in the Flora of Azerbaijan. *Plant & Fungal Research*, 1(1), 62–68. <https://doi.org/10.29228/plantfungalres.9>
- Abdi, H., & Williams, L. J. (2010). Principal component analysis. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Statistics*, 2(4), 433–459. <https://doi.org/10.1002/wics.101>
- Ajacopa, C., Cruz, D., & Huaycho, H. (2021). Morphological characterization and botanical description of populations of tolares (*Parastrephia* sp, *Baccharis* sp, *Fabiana* sp and *Clinopodium* sp) in the communities of the municipality of Patacamaya of the Central Altiplano of the department of La Paz. In *Apthapi* (pp. 2160–2168).
- Akgül, A., De Pooter, H. L., & De Buyck, L. F. (1991). The essential oils of *Calamintha nepeta* subsp. *glandulosa* and *Ciziphora clinopodioides* from Turkey. *Journal of Essential Oil Research*, 3(1), 7–10. <https://doi.org/10.1080/10412905.1991.9697899>
- Amira, S., Dade, M., Schinella, G., & Ríos, J. L. (2012). Anti-inflammatory, anti-oxidant, and apoptotic activities of four plant species used in folk medicine in the Mediterranean basin. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 25(1), 65–72.
- Apak, R., Güçlü, K., Özyürek, M., Bektaşoğlu, B., & Bener, M. (2010). Cupric ion reducing antioxidant capacity assay for antioxidants in human serum and for hydroxyl radical scavengers. *Methods in Molecular Biology*, 594, 215–239. [https://doi.org/10.1007/978-1-60761-411-1\\_15](https://doi.org/10.1007/978-1-60761-411-1_15)

- Aplin, L. M., Farine, D. R., Morand-Ferron, J., & Sheldon, B. C. (2012). Social networks predict patch discovery in a wild population of songbirds. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 279(1745), 4199–4205. <https://doi.org/10.1098/rspb.2012.1591>
- Arantes, S., Piçarra, A., Candeias, F., Caldeira, A. T., Martins, M. R., & Teixeira, D. (2017). Antioxidant activity and cholinesterase inhibition studies of four flavouring herbs from Alentejo. *Natural Product Research*, 31(18), 2183–2187. <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1278598>
- Aridhi, S., & Mephu Nguifo, E. (2016). Big Graph Mining: Frameworks and Techniques. *Big Data Research*, 6, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.bdr.2016.07.002>
- Ariza, L., Barboza, G., Cantero, J., Núñez, C., & Pacciaroni, A. (2009). Medicinal plants: A general review and a phytochemical and ethnopharmacological screening of the native Argentine Flora. In *Kurtziana* (Vol. 34, Issues 1–2, pp. 7–365). <http://hdl.handle.net/11336/24328>
- Barbieri, N., Costamagna, M., Gilabert, M., Perotti, M., Schuff, C., Isla, M. I., & Benavente, A. (2016a). Antioxidant activity and chemical composition of essential oils of three aromatic plants from la Rioja province. *Pharmaceutical Biology*, 54(1), 168–173. <https://doi.org/10.3109/13880209.2015.1028077>
- Barbieri, N., Costamagna, M., Gilabert, M., Perotti, M., Schuff, C., Isla, M. I., & Benavente, A. (2016b). Antioxidant activity and chemical composition of essential oils of three aromatic plants from la Rioja province. *Pharmaceutical Biology*, 54(1), 168–173. <https://doi.org/10.3109/13880209.2015.1028077>

- Batanero C., González-Ruiz I., López-Martín M., M. J. (2015). *Batanero2015.pdf* (pp. 7–20).  
<http://funes.uniandes.edu.co/18184/1/Batanero2015La.pdf>
- Bedini, S., Flamini, G., Cosci, F., Ascrizzi, R., Echeverria, M. C., Gomez, E. V., Guidi, L., Landi, M., Lucchi, A., & Conti, B. (2019). Toxicity and oviposition deterrence of essential oils of *Clinopodium nubigenum* and *Lavandula angustifolia* against the myiasis-inducing blowfly *Lucilia sericata*. *PLoS ONE*, *14*(2), 1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212576>
- Benites, J., Ríos, D., Guerrero-Castilla, A., Enríquez, C., Zavala, E., Ybañez-Julca, R. O., Quispe-Díaz, I., Jara-Aguilar, R., & Calderon, P. B. (2021). Chemical composition and assessment of antimicrobial, antioxidant and antiproliferative activities of essential oil from *clinopodium sericeum*, a Peruvian medicinal plant. *Records of Natural Products*, *15*(3), 175–186. <https://doi.org/10.25135/rnp.213.20.10.1845>
- Bensouici, C., Benmerache, A., Kabouche, C. S., Abuhamdah, S., Semra, Z., & Kabouche, Z. (2013). Antibacterial activity and chemical composition of the essential oil of *satureja calamintha* ssp. *sylvatica* from Jijel, Algeria. *Der Pharmacia Lettre*, *5*(2), 224–227.
- Bouzidi, N., Mederbal, K., & Bouhadi, D. (2018a). Chemical composition of the essential oil of *Satureja calamintha* subsp. *Nepeta* of west Algerian. *Moroccan Journal of Chemistry*, *6*(2), 213–217.
- Bouzidi, N., Mederbal, K., & Bouhadi, D. (2018b). Chemical composition of the essential oil of *Satureja calamintha* subsp. *Nepeta* of west Algerian. *Moroccan Journal of Chemistry*, *6*(2), 213–217. <https://doi.org/10.48317/IMIST.PRSM/morjchem-v6i2.10501>
- Božović, M., Ragno, R., & Tzakou, O. (2017). *Calamintha nepeta* (L.) Savi and its main essential



- oil constituent pulegone: Biological activities and chemistry. *Molecules*, 22(2).  
<https://doi.org/10.3390/molecules22020290>
- Bro, R., & Smilde, A. K. (2014). Principal component analysis. *Anal. Methods*, 6(9), 2812–2831.  
<https://doi.org/10.1039/C3AY41907J>
- Carbonell-Capella, J. M., Buniowska, M., Barba, F. J., Esteve, M. J., & Frígola, A. (2014). Analytical Methods for Determining Bioavailability and Bioaccessibility of Bioactive Compounds from Fruits and Vegetables: A Review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 13(2), 155–171. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12049>
- Carbonó-Delahoz, E., & Dib-Diazgranados, J. C. (2013). Plantas medicinales usadas por los Cogui en el río palomino, Sierra Nevada de Santa Marta (Colombia). In *Caldasia* (Vol. 35, Issue 2, pp. 333–350).
- Carović-Stanko, K., Petek, M., Grdiša, M., Pintar, J., Bedeković, D., Čustić, M. H., & Satovic, Z. (2016). Medicinal plants of the family lamiaceae as functional foods-A review. *Czech Journal of Food Sciences*, 34(5), 377–390. <https://doi.org/10.17221/504/2015-CJFS>
- Carvajal, F., Huanca, A., González-Teuber, M., Urzúa, A., & Echeverría, J. (2017). Uses of hazardous medicinal plants: Composition of the essential oil of *Clinopodium Gilliesii* (Benth.) Kuntze (Lamiaceae), collected in Chile. *Boletín Latinoamericano y Del Caribe de Plantas Medicinales y Aromaticas*, 16(5), 486–492.
- Ćavar, S., Vidic, D., & Maksimović, M. (2013). Volatile constituents, phenolic compounds, and antioxidant activity of *Calamintha glandulosa* (Req.) Bentham. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 93(7), 1758–1764. <https://doi.org/10.1002/jsfa.5967>

- Çelik, G., Kılıç, G., Kanbolat, Ş., Özlem Şener, S., Karaköse, M., Yaylı, N., & Karaoğlu, Ş. A. (2021). Biological activity, and volatile and phenolic compounds from five Lamiaceae species. *Flavour and Fragrance Journal*, 36(2), 223–232. <https://doi.org/10.1002/ffj.3636>
- Chan Y., Correa C., M. K. (2010). *Flow-based Scatterplots for Sensitivity Analysis* (pp. 40–50). <https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=c259b1fb13af54b4b3718f39bf6564c9d2aa093a>
- Combariza, G. (2012). Una introducción a la teoría de grafos. In *Memorias XIV Encuentro de Geometría y II encuentro de Aritmética* (pp. 565–591). <http://funes.uniandes.edu.co/6102/>
- Connolly, D., Lund, H., Mathiesen, B. V., & Leahy, M. (2010). A review of computer tools for analysing the integration of renewable energy into various energy systems. *Applied Energy*, 87(4), 1059–1082. <https://doi.org/10.1016/j.apenergy.2009.09.026>
- Couladis, M., & Tzakou, O. (2001). Essential Oil of *Calamintha nepeta* subsp. *glandulosa* from Greece. *Journal of Essential Oil Research*, 13(1), 11–12. <https://doi.org/10.1080/10412905.2001.9699589>
- Cozzolino, F., Fellous, R., Vernin, G., & Parkanyi, C. (2000). GC/MS Analysis of the Volatile Constituents of *Calamintha nepeta* (L.) Savi ssp. *nepeta* from Southeastern France. *Journal of Essential Oil Research*, 12(4), 481–486. <https://doi.org/10.1080/10412905.2000.9699571>
- Dambolena, J. S., Zunino, M. P., Lucini, E. I., Zygadlo, J. A., Rotman, A., Ahumada, O., & Biurrun, F. (2009). Essential oils of plants used in home medicine in north of argentina. *Journal of Essential Oil Research*, 21(5), 405–409. <https://doi.org/10.1080/10412905.2009.9700204>

- Debbabi, H., El Mokni, R., Chaieb, I., Nardoni, S., Maggi, F., Caprioli, G., & Hammami, S. (2020). Chemical composition, antifungal and insecticidal activities of the essential oils from Tunisian *Clinopodium Nepeta* subsp. *nepeta* and *Clinopodium Nepeta* subsp. *Glandulosum*. *Molecules*, 25(9). <https://doi.org/10.3390/molecules25092137>
- Debbabi, H., El Mokni, R., Nardoni, S., Chaieb, I., Maggi, F., Nzekoue, F. K., Caprioli, G., & Hammami, S. (2020). Chemical diversity and biological activities of essential oils from native populations of *Clinopodium menthifolium* subsp. *ascendens* (Jord.) Govaerts. *Environmental Science and Pollution Research*. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-11523-3>
- Decarlini, A. V. M. G. M. A. M. D. M. D. J. C. (2018). *Profile Characterization of Volatile Organic Compounds on In Vitro Propagated Plants of Clinopodium Odorum and it's Comparison with the Wild Plant* (pp. 1–13).
- Erb, M., & Kliebenstein, D. J. (2020). Plant Secondary Metabolites as Defenses, Regulators, and Primary Metabolites: The Blurred Functional Trichotomy. *Plant Physiology*, 184(1), 39–52. <https://doi.org/10.1104/pp.20.00433>
- Estrada-Reyes, R., Martínez-Vázquez, M., Gallegos-Solís, A., Heinze, G., & Moreno, J. (2010). Depressant effects of *Clinopodium mexicanum* Benth. Govaerts (Lamiaceae) on the central nervous system. *Journal of Ethnopharmacology*, 130(1), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.03.012>
- Feng, Y. X., Wang, Y., You, C. X., Guo, S. S., Du, Y. S., & Du, S. S. (2019). Bioactivities of patchoulol and phloroacetophenone from *Pogostemon cablin* essential oil against three insects. *International Journal of Food Properties*, 22(1), 1365–1374.

<https://doi.org/10.1080/10942912.2019.1648508>

Feresin, G. E., Tapia, A., López, S. N., & Zacchino, S. A. (2001). Antimicrobial activity of plants used in traditional medicine of San Juan province, Argentine. *Journal of Ethnopharmacology*, 78(1), 103–107. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(01\)00322-1](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(01)00322-1)

Ferrari, R. (2015). Writing narrative style literature reviews. *Medical Writing*, 24(4), 230–235. <https://doi.org/10.1179/2047480615z.000000000329>

Ferro, A., Giugno, R., Pigola, G., Pulvirenti, A., Skripin, D., Bader, G. D., & Shasha, D. (2007). NetMatch: a Cytoscape plugin for searching biological networks. *Bioinformatics*, 23(7), 910–912. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btm032>

Gilardoni, G., Malagon, O., Morocho, V., Negri, R., Tosi, S., Guglielminetti, M., Vidari, G., & Finzi, P. V. (2011). Phytochemical researches and antimicrobial activity of *Clinopodium nubigenum* Kunth (Kuntze) raw extracts. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 21(5), 850–855. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2011005000139>

Gormez, A., Bozari, S., Yanmis, D., Gulluce, M., Sahin, F., & Agar, G. (2015). Chemical composition and antibacterial activity of essential oils of two species of Lamiaceae against phytopathogenic bacteria. *Polish Journal of Microbiology*, 64(2), 121–127. <https://doi.org/10.33073/pjm-2015-018>

Greene, D., Doyle, D., & Cunningham, P. (2010). Tracking the evolution of communities in dynamic social networks. In *Proceedings - 2010 International Conference on Advances in Social Network Analysis and Mining, ASONAM 2010* (pp. 176–183). <https://doi.org/10.1109/ASONAM.2010.17>

- Helander, I. M., Alakomi, H., Mattila-sandholm, T., Pol, I., Smid, E. J., Gorris, L. G. M., & Wright, A. Von. (1998). Helander, et al., 1998. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 8561(98), 3590–3595.
- Henderson, K., Gallagher, B., Li, L., Akoglu, L., Eliassi-Rad, T., Tong, H., & Faloutsos, C. (2011). It's who you know: Graph mining using recursive structural features. In *Proceedings of the ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining* (pp. 663–671). <https://doi.org/10.1145/2020408.2020512>
- Hernández, N. E., Tereschuk, M. L., & Abdala, L. R. (2000). Antimicrobial activity of flavonoids in medicinal plants from Tafi del Valle (Tucuman, Argentina). *Journal of Ethnopharmacology*, 73(1–2), 317–322. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(00\)00295-6](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(00)00295-6)
- Herrera, O., Ventura, F., Rivera, A., Valenzuela, R., & Condorhuamán, M. (2015). EFECTO GASTROPROTECTOR DE *Clinopodium bolivianum* (BENTH.) KUNTZE “INCA MUÑA” SOBRE LESIONES GÁSTRICAS INDUCIDAS EN RATONES. In *Ciencia e Investigación* (Vol. 18, Issue 2, pp. 69–72). <https://doi.org/10.15381/ci.v18i2.13610>
- Herrmann, R. B. (2013). Computer programs in seismology: An evolving tool for instruction and research. In *Seismological Research Letters* (Vol. 84, Issue 6, pp. 1081–1088). <https://doi.org/10.1785/0220110096>
- Hodaj-Çeliku, E., Tsiftoglou, O., Shuka, L., Abazi, S., Hadjipavlou-Litina, D., & Lazari, D. (2017). Antioxidant Activity and Chemical Composition of Essential Oils of some Aromatic and Medicinal Plants from Albania. *Natural Product Communications*, 12(5), 785–790. <https://doi.org/10.1177/1934578x1701200525>

- Ilyasov, I. R., Beloborodov, V. L., Selivanova, I. A., & Terekhov, R. P. (2020). ABTS/PP Decolorization Assay of Antioxidant Capacity Reaction Pathways. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(3), 1131. <https://doi.org/10.3390/ijms21031131>
- Jaramillo, B., Stashenko, E., & Martínez, J. (2010). Composición química volátil de *Satureja brownei* (Sw.) Briq. colombiana y determinación de su actividad antioxidante. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 15(1), 0–0.
- Justo-chipana, M., & Moraes R., M. (2015). Plantas medicinales comercializadas por las chifleras de La Paz y El Alto (Bolivia) Medicinal plants marketed by chifleras of La Paz and El Alto cities (Bolivia). In *Ecologia en Bolivia* (Vol. 50, Issue 2, pp. 66–90).
- Karaboga, D., & Ozturk, C. (2011). A novel clustering approach: Artificial Bee Colony (ABC) algorithm. In *Applied Soft Computing Journal* (Vol. 11, Issue 1, pp. 652–657). <https://doi.org/10.1016/j.asoc.2009.12.025>
- Karamizadeh, S., Abdullah, S. M., Manaf, A. A., Zamani, M., & Hooman, A. (2013). An Overview of Principal Component Analysis. In *Journal of Signal and Information Processing* (Vol. 04, Issue 03, pp. 173–175). <https://doi.org/10.4236/jsip.2013.43b031>
- Karaś, M., Jakubczyk, A., Szymanowska, U., Złotek, U., & Zielińska, E. (2017). Digestion and bioavailability of bioactive phytochemicals. In *International Journal of Food Science and Technology* (Vol. 52, Issue 2, pp. 291–305). <https://doi.org/10.1111/ijfs.13323>
- Katal, A., Wazid, M., & Goudar, R. H. (2013). *2013 sixth International Conference on Contemporary Computing (IC3-2013) : 8-10 August 2013, Jaypee Institute of Information Technology, Noida, India* (pp. 404–409).

- Kerbouche, L., Hazzit, M., & Baaliouamer, A. (2013). Essential Oil of *Satureja calamintha* subsp. *nepeta* (L.) Briq. from Algeria: Analysis, Antimicrobial and Antioxidant Activities. *Journal of Biologically Active Products from Nature*, 3(4), 266–272. <https://doi.org/10.1080/22311866.2013.833466>
- Khled khoudja, N., Boulekbache-Makhlouf, L., & Madani, K. (2014). Antioxidant capacity of crude extracts and their solvent fractions of selected Algerian Lamiaceae. *Industrial Crops and Products*, 52, 177–182. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2013.10.004>
- Khodja, N. K., Boulekbache, L., Chegdani, F., Dahmani, K., Bennis, F., & Madani, K. (2018). Chemical composition and antioxidant activity of phenolic compounds and essential oils from *Calamintha nepeta* L. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 15(4), 1–12. <https://doi.org/10.1515/jcim-2017-0080>
- Kitic, D., Jovanovic, T., Ristic, M., Palic, R., & Stojanovic, G. (2002). Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Calamintha nepeta* (L.) Savi ssp. *glandulosa* (Req.) P.W. Ball from Montenegro. *Journal of Essential Oil Research*, 14(2), 150–152. <https://doi.org/10.1080/10412905.2002.9699802>
- Kitic, D., Stojanovic, G., Palic, R., & Randjelovic, V. (2005). Chemical Composition and Microbial Activity of the Essential Oil of *Calamintha nepeta* (L.) Savi ssp. *Nepeta* var. *Subisodonda* (Borb.) Hayek from Serbia. *Journal of Essential Oil Research*, 17(6), 701–703. <https://doi.org/10.1080/10412905.2005.9699036>
- Kofidis, G., Bosabalidis, A. M., & Moustakas, M. (2007). Combined effects of altitude and season on leaf characteristics of *Clinopodium vulgare* L. (Labiatae). *Environmental and*

*Experimental Botany*, 60(1), 69–76. <https://doi.org/10.1016/j.envexpbot.2006.06.007>

Kökdil, G. (1998). Composition of the essential oil of *Clinopodium vulgare* L. ssp. *arundanum* (Boiss.) Nyman collected from two different localities in Turkey. *Flavour and Fragrance Journal*, 13(3), 170–172. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1026\(199805/06\)13:3<170::AID-FFJ721>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1026(199805/06)13:3<170::AID-FFJ721>3.0.CO;2-H)

Kong, L., Gao, Y., Zhou, Q., Zhao, X., & Sun, Z. (2018). Biochar accelerates PAHs biodegradation in petroleum-polluted soil by biostimulation strategy. *Journal of Hazardous Materials*, 343, 276–284. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2017.09.040>

Lange, B. M., & Ahkami, A. (2013). Metabolic engineering of plant monoterpenes, sesquiterpenes and diterpenes-current status and future opportunities. *Plant Biotechnology Journal*, 11(2), 169–196. <https://doi.org/10.1111/pbi.12022>

Leban, G., Zupan, B., Vidmar, G., & Bratko, I. (2006). VizRank: Data visualization guided by machine learning. In *Data Mining and Knowledge Discovery* (Vol. 13, Issue 2, pp. 119–136). <https://doi.org/10.1007/s10618-005-0031-5>

Li, J., Martens, J.-B., & van Wijk, J. J. (2010). Judging Correlation from Scatterplots and Parallel Coordinate Plots. *Information Visualization*, 9(1), 13–30. <https://doi.org/10.1057/ivs.2008.13>

Lima, B., López, S., Luna, L., Agüero, M. B., Aragón, L., Tapia, A., Zacchino, S., López, M. L., Zygadlo, J., & Feresin, G. E. (2011). Essential Oils of Medicinal Plants from the Central Andes of Argentina : Chemical Composition , and Antifungal , Antibacterial , and Insect-Repellent Activities The province of San Juan is located on the Andean slopes in central and western Argentina ( la. *Chemistry & Biodiversity*, 8, 924–936.



- Luna, L., Lima, B., Tapia, A., Feresin, G. E., Duschatzky, C., Possetto, M., Lampasona, M. P. d., & Schuff, C. (2008). Chemical Composition and Antibacterial Activity of *Satureja parvifolia* (Phil.) Epling Essential Oil. *Journal of Essential Oil-Bearing Plants*, 11(1), 106–111. <https://doi.org/10.1080/0972060X.2008.10643605>
- Maldonado, C., Paniagua-Zambrana, N., Bussmann, R., Zenteno-Ruiz, F., y F. A. (2020). La importancia de las plantas medicinales, su taxonomía y la búsqueda de la cura a la enfermedad que causa el coronavirus (COVID-19). In *Ecología en Bolivia* (Vol. 55, Issue 1, pp. 1–5). [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1605-25282020000100001&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1605-25282020000100001&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
- Mamani, M. M. . G. E. . (2014). *Evaluación de la actividad anti-*. 2(2224), 37–46.
- Mancini, E., De Martino, L., Malova, H., & De Feo, V. (2013). Chemical composition and biological activities of the essential oil from *Calamintha nepeta* plants from the wild in southern Italy. *Natural Product Communications*, 8(1), 139–142. <https://doi.org/10.1177/1934578x1300800134>
- Marchese, A., Orhan, I. E., Daglia, M., Barbieri, R., Di Lorenzo, A., Nabavi, S. F., Gortzi, O., Izadi, M., & Nabavi, S. M. (2016). Antibacterial and antifungal activities of thymol: A brief review of the literature. *Food Chemistry*, 210, 402–414. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.04.111>
- Marina Richeri; María B. Cardoso & Ana H. Ladio. (2013). *Soluciones locales y flexibilidad en el conocimiento ecológico tradicional frente a procesos de cambio ambiental: estudios de caso en Patagonia* (pp. 184–193).

- Marinković, B., Marin, P. D., Knežević-Vukčević, J., Soković, M. D., & Brkić, D. (2002). Activity of essential oils of three *Micromeria* species (Lamiaceae) against micromycetes and bacteria. *Phytotherapy Research*, *16*(4), 336–339. <https://doi.org/10.1002/ptr.893>
- Martínez-Gordillo, M., Fragoso-Martínez, I., García-Peña, M. del R., & Montiel, O. (2013). Géneros de Lamiaceae de México, diversidad y endemismo. *Revista Mexicana de Biodiversidad*, *84*(1), 30–86. <https://doi.org/10.7550/rmb.30158>
- Matsunaga, S. N., Mochizuki, T., Ohno, T., Endo, Y., Kusumoto, D., & Tani, A. (2011). Monoterpene and sesquiterpene emissions from Sugi (*Cryptomeria japonica*) based on a branch enclosure measurements. In *Atmospheric Pollution Research* (Vol. 2, Issue 1, pp. 16–23). <https://doi.org/10.5094/APR.2011.003>
- Merma Ccana, C., Tomaylla Cruz, C., & Del Carpio Jiménez, C. (2020). Actividad anti-Trichophyton rubrum del aceite esencial de *Clinopodium brevicalyx* y elaboración de una emulsión tópica. *Revista de Investigaciones Altoandinas - Journal of High Andean Research*, *22*(2), 182–190. <https://doi.org/10.18271/ria.2020.606>
- Mihajilov-Krstev, T., Radnović, D., Kitić, D., Jovanović, V. S., Mitić, V., Stojanović-Radić, Z., & Zlatković, B. (2014). Chemical composition, antimicrobial, antioxidative and anticholinesterase activity of *Satureja Montana* L. ssp *montana* essential oil. *Central European Journal of Biology*, *9*(7), 668–677. <https://doi.org/10.2478/s11535-014-0298-x>
- Mihajilov-Krstev, T., Radnović, D., Kitić, D., Zlatković, B., Ristić, M., & Branković, S. (2009). Chemical composition and antimicrobial activity of *Satureja hortensis* L. essential oil. *Central European Journal of Biology*, *4*(3), 411–416. <https://doi.org/10.2478/s11535-009-0027-z>

- Miladinović, D. L., Ilić, B. S., Mihajilov-Krstev, T. M., Nikolić, N. D., Miladinović, L. C., & Cvetković, O. G. (2012). Investigation of the chemical composition-antibacterial activity relationship of essential oils by chemometric methods. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 403(4), 1007–1018. <https://doi.org/10.1007/s00216-012-5866-1>
- Mincheva, I., Jordanova, M., Benbassat, N., Aneva, I., & Kozuharova, E. (2019). Ethnobotany and exploitation of medicinal plants in the Rhodope Mountains - is there a hazard for *Clinopodium dalmaticum*? *Pharmacia*, 66(2), 49–52. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.66.e35139>
- Mohammadi, A., Amrollahi, H., Malek, F., & Nazari, H. (2014). In vitro antibacterial activity and phytochemical analysis of some medicinal plants. *Journal of Medicinal Plants Research*, 8(3), 186–194. <https://doi.org/10.5897/jmpr12.1298>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., Altman, D., Antes, G., Atkins, D., Barbour, V., Barrowman, N., Berlin, J. A., Clark, J., Clarke, M., Cook, D., D'Amico, R., Deeks, J. J., Devereaux, P. J., Dickersin, K., Egger, M., Ernst, E., ... Tugwell, P. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Medicine*, 6(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Moreno, B., Muñoz, M., Cuellar, J., Domancic, S., & Villanueva, J. (2018). Revisiones Sistemáticas: definición y nociones básicas. *Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral*, 11(3), 184–186. <https://doi.org/10.4067/s0719-01072018000300184>
- Morocho, V., Valle, A., García, J., Gilardoni, G., Cartuche, L., & Suárez, A. I. (2018).  $\alpha$ -Glucosidase inhibition and antibacterial activity of secondary metabolites from the ecuadorian species *clinopodium taxifolium* (kunth) govaerts. *Molecules*, 23(1).

<https://doi.org/10.3390/molecules23010146>

Morteza-Semnani, K., Saeedi, M., & Akbarzadeh, M. (2009). The essential oil composition of *clinopodium vulgare* L. From Iran. *Journal of Essential Oil Research*, 21(1), 31–32.

<https://doi.org/10.1080/10412905.2009.9700100>

Nasar-Eddin, G. M., Simeonova, R. L., Zheleva-Dimitrova, D. Z., Gevrenova, R. S., Savov, I. I., Bardarov, K. V., & Danchev, N. D. (2019). Beneficial effects of *Clinopodium vulgare* water extract on spontaneously hypertensive rats. *Bulgarian Chemical Communications*, 51(July 2017), 156–160.

Nickavar, B., & Mojab, F. (2005). Hydrodistilled volatile constituents of *calamintha officinalis* moench from Iran. *Journal of Essential Oil-Bearing Plants*, 8(1), 23–27.

<https://doi.org/10.1080/0972060X.2005.10643416>

Nikolova, M. (2011). Screening of radical scavenging activity and polyphenol content of Bulgarian plant species. *Pharmacognosy Research*, 3(4), 256–259. <https://doi.org/10.4103/0974-8490.89746>

Noriega, P. (2021). *Terpenes in Essential Oils: Bioactivity and Applications*. IntechOpen.

<https://doi.org/10.5772/intechopen.93792>

Opalchenova, G., & Obreshkova, D. (1999). Antibacterial action of extracts of *Clinopodium vulgare* L. curative plant. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 25(3), 323–328.

<https://doi.org/10.1081/DDC-100102177>

Öztürk, G. ., Yılmaz, G. ., Eksi, G. ., & Demirci, B. (2021). Chemical composition and antibacterial

- activity of *Clinopodium nepeta* subsp. *glandulosum* (Req.) Govaerts essential oil. *Natural Volatiles and Essential Oils*, 8(3), 75–80. <https://doi.org/10.37929/nveo.949959>
- Öztürk, M., Kolak, U., Topçu, G., Öksüz, S., & Choudhary, M. I. (2011). Antioxidant and anticholinesterase active constituents from *Micromeria cilicica* by radical-scavenging activity-guided fractionation. *Food Chemistry*, 126(1), 31–38. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.10.050>
- Özyürek, M., Güçlü, K., & Apak, R. (2011). The main and modified CUPRAC methods of antioxidant measurement. *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*, 30(4), 652–664. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2010.11.016>
- Pacifico, S., Galasso, S., Piccolella, S., Kretschmer, N., Pan, S. P., Marciano, S., Bauer, R., & Monaco, P. (2015). Seasonal variation in phenolic composition and antioxidant and anti-inflammatory activities of *Calamintha nepeta* (L.) Savi. *Food Research International*, 69(1), 121–132. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2014.12.019>
- Paco, F. N., Tatiana, de L. Á. M., Edison, A. O., Pablo, G., & Andrea, F. (2018). *Clinopodium nubigenum* (Kunth) Kuntze essential oil: Chemical composition, antioxidant activity, and antimicrobial test against respiratory pathogens. *Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy*, 10(9), 149–157. <https://doi.org/10.5897/jpp2017.0467>
- Pae, C. U. (2015). Why systematic review rather than narrative review? *Psychiatry Investigation*, 12(3), 417–419. <https://doi.org/10.4306/pi.2015.12.3.417>
- Palareti, G., Legnani, C., Cosmi, B., Antonucci, E., Erba, N., Poli, D., Testa, S., & Toso, A. (2016). Comparison between different D-Dimer cutoff values to assess the individual risk of

- recurrent venous thromboembolism: Analysis of results obtained in the DULCIS study. *International Journal of Laboratory Hematology*, 38(1), 42–49. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12426>
- Panizzi, L., Flamini, G., Cioni, P. L., & Morelli, I. (1993). Composition and antimicrobial properties of essential oils of four Mediterranean Lamiaceae. *Journal of Ethnopharmacology*, 39(3), 167–170. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(93\)90032-Z](https://doi.org/10.1016/0378-8741(93)90032-Z)
- Perrino, E. V, Valerio, F., Gannouchi, A., & Trani, Antonio, M. G. (2021). Ecological and Plant Community Implication on Essential Oils. *Plants*, 10(574), 20.
- Popović-Djordjević, J., Cengiz, M., Ozer, M. S., & Sarikurkcu, C. (2019). Calamintha incana: Essential oil composition and biological activity. *Industrial Crops and Products*, 128(November 2018), 162–166. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.11.003>
- Pržulj, N., Corneil, D. G., & Jurisica, I. (2006). Efficient estimation of graphlet frequency distributions in protein–protein interaction networks. *Bioinformatics*, 22(8), 974–980. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl030>
- Puentes J., Arenas P., H. J. (2020). *Lamiaceae medicinales y aromáticas comerciales en el área metropolitana de Buenos Aires, Argentina* (pp. 5–20).
- Rajbhandari, M., Mentel, R., Jha, P. K., Chaudhary, R. P., Bhattarai, S., Gewali, M. B., Karmacharya, N., Hipper, M., & Lindequist, U. (2009). Antiviral Activity of Some Plants Used in Nepalese Traditional Medicine. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 6(4), 517–522. <https://doi.org/10.1093/ecam/nem156>

- Restrepo, L. F., Posada, S. L., & Noguera, R. R. (2012). Application of the principal-component analysis in the evaluation of three grass varieties. In *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarías* (Vol. 25, Issue 2, pp. 258–266).
- Retta, D. S., González, S. B., Guerra, P. E., van Baren, C. M., Di Leo Lira, P., & Bandoni, A. L. (2017). Essential oils of native and naturalized Lamiaceae species growing in the Patagonia region (Argentina). *Journal of Essential Oil Research*, 29(1), 64–75. <https://doi.org/10.1080/10412905.2016.1185471>
- Robert, E., & Manrique, T. (2017). *pulchellum* ( Kunt ) Govaerts “ panizara .” 04(02), 1–6.
- Rodrigues, F. (2007). Composition of the leaf, flower and fruit volatile oils of *Pittosporum tobira* (Thunb.) WT Aiton grown in three locations in Portugal. *Flavour and ...*, April, 311–316. <https://doi.org/10.1002/ffj>
- Romani, R., Bedini, S., Salerno, G., Ascrizzi, R., Flamini, G., Echeverria, M. C., Farina, P., & Conti, B. (2019). Andean Flora as a Source of New Repellents against Insect Pests: Behavioral, Morphological and Electrophysiological Studies on *Sitophilus zeamais* (Coleoptera: Curculionidae). *Insects*, 10(6), 171. <https://doi.org/10.3390/insects10060171>
- Rossi, P. G., Berti, L., Panighi, J., Luciani, A., Maury, J., Muselli, A., Serra, D. D. R., Gonny, M., & Bolla, J. M. (2007). Antibacterial action of essential oils from corsica. *Journal of Essential Oil Research*, 19(2), 176–182. <https://doi.org/10.1080/10412905.2007.9699254>
- Ruiz, S., Malagón, O., Zaragoza, T., & Valarezo, E. (2010). Composition of the essential oils of *artemisia sodiroi* hieron., *siparuna eggertii* hieron., *tagetes filifolia* lag. and *clinopodium nubigenum* (kunth) kuntze from loja ecuador. *Journal of Essential Oil-Bearing Plants*, 13(6),

676–691. <https://doi.org/10.1080/0972060X.2010.10643879>

Salanță, L. C., & Crotova, J. (2022). An Update on Effectiveness and Practicability of Plant Essential Oils in the Food Industry. In *Plants* (Vol. 11, Issue 19). <https://doi.org/10.3390/plants11192488>

Sarac, N., & Ugur, A. (2007). Antimicrobial activities and usage in folkloric medicine of some Lamiaceae species growing in. *EurAsian Journal of Biosciences*, 4(August), 28–37.

Sarac, N., & Ugur, A. (2009). The in Vitro antimicrobial activities of the essential oils of some lamiaceae species from Turkey. *Journal of Medicinal Food*, 12(4), 902–907. <https://doi.org/10.1089/jmf.2008.0089>

Şarer, E., & Pañçali, S. S. (1998). Composition of the essential oil from *Calamintha nepeta* (L.) Savi ssp. *glandulosa* (Req.) P. W. Ball. *Flavour and Fragrance Journal*, 13(1), 31–32. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1026\(199801/02\)13:1<31::AID-FFJ680>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1026(199801/02)13:1<31::AID-FFJ680>3.0.CO;2-K)

Shaikh, J. R., & Patil, M. (2020). Qualitative tests for preliminary phytochemical screening: An overview. *International Journal of Chemical Studies*, 8(2), 603–608. <https://doi.org/10.22271/chemi.2020.v8.i2i.8834>

Shikov, A. N., Pozharitskaya, O. N., Makarov, V. G., Wagner, H., Verpoorte, R., & Heinrich, M. (2014). Medicinal Plants of the Russian Pharmacopoeia; Their history and applications. *Journal of Ethnopharmacology*, 154(3), 481–536. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.04.007>

Shutaywi, M., & Kachouie, N. N. (2021). Silhouette analysis for performance evaluation in machine learning with applications to clustering. *Entropy*, 23(6), 1–17.



<https://doi.org/10.3390/e23060759>

Solís-quispe, L., Pino, J. A., Tomaylla-cruz, C., Solís-, J. A., Aragón-alencastre, L. J., & Solís-quispe, A. (2018). *Chemical composition and larvicidal activity of the essential oils from *Minthostachys spicata* ( Benth ) Epling and *Clinopodium bolivianum* ( Benth ) Kuntze against *Premnotrypes latithorax* Pierce.* 6(2), 22–28.

Stefanini, I., Piccaglia, R., Marotti, M., & Biavati, B. (2006). Characterization and biological activity of essential oils from fourteen Labiatae species. *Acta Horticulturae*, 723, 221–226.  
<https://doi.org/10.17660/ActaHortic.2006.723.27>

Sucur, J., Prvulovic, D., Anackov, G., & Malencic, D. (2018). Antioxidant potential of *Clinopodium menthifolium*, *Satureja montana* and *Salvia sclarea* (Lamiaceae) extracts. *Zbornik Matice Srpske Za Prirodne Nauke*, 134, 9–18.  
<https://doi.org/10.2298/zmspn1834009s>

Taiz L., Z. E. (2015). *Photosynthesis: Physiological and Ecological Considerations* (pp. 1–51). University of California, Santa Cruz. <https://www.researchgate.net/publication/265069024>

Tang, L., & Liu, H. (2010). *Graph Mining Applications to Social Network Analysis* (pp. 487–513).  
[https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6045-0\\_16](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6045-0_16)

Tapia Manrique, E. R., & Valdivieso Marquez, D. A. (2019). Evaluación de la actividad anti-*Candida albicans* del aceite esencial de *Clinopodium pulchellum* (Kunth) Govaertz “panizara.” *Revista Científica Ágora*, 6(2), e1. <https://doi.org/10.21679/arc.v6i2.120>

Taylor, P., & El-seedi, H. R. (2011). *Essential Oil Analysis of *Micromeria nubigena* H . B . K .*

*Essential Oil Analysis of Micromeria nubigena H . B . K . and its Antimicrobial Activity #.*  
*August 2012, 37–41.*

Teixeira, C. H. C., Fonseca, A. J., Serafini, M., Siganos, G., Zaki, M. J., & Abounaga, A. (2015). Arabesque. *Proceedings of the 25th Symposium on Operating Systems Principles*, 425–440. <https://doi.org/10.1145/2815400.2815410>

Tepe, B., Sihoglu-Tepe, A., Daferera, D., Polissiou, M., & Sokmen, A. (2007). Chemical composition and antioxidant activity of the essential oil of *Clinopodium vulgare* L. *Food Chemistry*, 103(3), 766–770. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.09.019>

Tharwat, A. (2016). Principal component analysis - a tutorial. In *International Journal of Applied Pattern Recognition* (Vol. 3, Issue 3, p. 197). <https://doi.org/10.1504/ijapr.2016.10000630>

Torres, F. (2015). *Etnobotánica Y Tamizaje Fitoquímico De Especies Vegetales Con Potencial Económico De Los Páramos De Ayabaca Y Huancabamba, Piura-Perú*. 87.

Trevizan, J., Soto, E., Parra, F., Bustos, L., & Parra, C. (2020). N° 3. Páginas 53-58 *IDESIA (Chile) Septiembre*. 38, 2020.

Trupti M., P. R. (2013). *Review on determining number of Cluster in K-Means Clustering* (pp. 90–95).

Ueno, H., Yamakura, S., Arastoo, R. S., Oshima, T., & Kokubo, K. (2014). Systematic Evaluation and Mechanistic Investigation of Antioxidant Activity of Fullerenols Using  $\beta$  -Carotene Bleaching Assay. *Journal of Nanomaterials*, 2014, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2014/802596>

Valderrama, F., & Ruiz, F. (2018). An optimal control approach to steam distillation of essential

oils from aromatic plants. *Computers and Chemical Engineering*, 117, 25–31.  
<https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2018.05.009>

Vázquez, A. M., Aimar, M. L., Demmel, G. I., Cabalen, M. E., Decarlini, M. F., Cantero, J. J., Criado, S. G., & Ruiz, G. M. (2014). Identification of volatile compounds of *Clinopodium odorum* (Lamiaceae): A comparison between HS-SPME and classic hydrodistillation. In *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas* (Vol. 13, Issue 3, pp. 285–296).

Velasco-Negueruela, A., Pérez-Alonso, M. J., Esteban, J. L., Vallejo, M. C. G., Zygadlo, J. A., Guzmán, C. A., & Ariza-Espinar, L. (1996). Essential oils of *calamintha nepeta* (L.) savi and *mentha off. Suaveolens* Ehrh., Grown in cordoba, argentina. *Journal of Essential Oil Research*, 8(1), 81–84. <https://doi.org/10.1080/10412905.1996.9700561>

Vieira, M., Bessa, L. J., Martins, M. R., Arantes, S., Teixeira, A. P. S., Mendes, Â., Martins da Costa, P., & Belo, A. D. F. (2017). Chemical Composition, Antibacterial, Antibiofilm and Synergistic Properties of Essential Oils from *Eucalyptus globulus* Labill . and Seven Mediterranean Aromatic Plants. *Chemistry & Biodiversity*, 14(6), e1700006. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201700006>

Villa-Ruano, N., Pacheco-Hernández, Y., Cruz-Durán, R., & Lozoya-Gloria, E. (2015). Volatiles and seasonal variation of the essential oil composition from the leaves of *Clinopodium macrostemum* var. *laevigatum* and its biological activities. *Industrial Crops and Products*, 77, 741–747. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.09.050>

Vituro, C. I., Molina, A., Guy, I., Charles, B., & Guinaudeau, H. (2000). growing in the region of

Jujuy , Argentina. *Flavour and Fragrance Journal*, 377–382.

Vladimir-Knezevic, S., Blazekovic, B., Kindl, M., Vladic, J., Lower-Nedza, A. D., & Brantner, A.

H. (2014). Acetylcholinesterase inhibitory, antioxidant and phytochemical properties of selected medicinal plants of the lamiaceae family. *Molecules*, 19(1), 767–782. <https://doi.org/10.3390/molecules19010767>

Wache, Y., Voilley, A., Cao-Hoang, L., Azmir, J., Zaidul, I. S. M., Rahman, M. M., Sharif, K. M.,

Mohamed, A., Sahena, F., Jahurul, M. H. A., Ghafoor, K., Norulaini, N. A. N., & Omar, A. K. M. (2013). Techniques for extraction of bioactive compounds from plant materials: A review. In *Journal of Food Engineering* (Vol. 117, Issue 4, pp. 426–436). <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0260877413000277>

Wojtunik-Kulesza, K. A. (2022). Toxicity of Selected Monoterpenes and Essential Oils Rich in These Compounds. *Molecules*, 27(5). <https://doi.org/10.3390/molecules27051716>

Xu, D., & Tian, Y. (2015). A Comprehensive Survey of Clustering Algorithms. *Annals of Data Science*, 2(2), 165–193. <https://doi.org/10.1007/s40745-015-0040-1>

Zhang, D., Yin, J., Zhu, X., & Zhang, C. (2020). Network Representation Learning: A Survey. *IEEE Transactions on Big Data*, 6(1), 3–28. <https://doi.org/10.1109/TBDATA.2018.2850013>

## Anexo 1

Estadístico de prueba para el Análisis de Componentes Principales.

Variables	CP1 (X) %	CP2 (Y) %	CP1 Esperado	CP2 Esperado	$\chi^2_{CP1}$	$\chi^2_{CP2}$
Rendimiento (% v/p)	17	91	32,667	45,667	7,514	45,002
Altitud (m)	73	44	32,667	45,667	49,799	0,061
Temperatura (T °C)	8	2	32,667	45,667	18,626	41,754
			<b>Sumatoria</b>	32,667	45,667	$\chi^2$
			<b>Tabulado</b>	5.991		N= 3
			<b>p value</b>			
			<b>0.05</b>	3,24E-17	1,405E-19	gl= 2

## Anexo 2

Variables tomadas en cuenta para el Análisis de Componentes Principales.

Especie	Rendimiento (% v/p)	Altitud (m)	Temperatura (C°)
<i>C. ascendens</i>	2.26	2000	15
<i>C. albanicum</i>	0.88	800	20
<i>C. bolivianum</i>	0.27	1200	20
<i>C. brevifolium</i>	0.13	400	5
<i>C. dalmaticum</i>	1.11	400	20
<i>C. darwinii</i>	0.39	400	15
<i>C. gilliesii</i>	1.20	400	20
<i>C. gilliesii</i>	0.15	4000	5
<i>C. gilliesii</i>	0.57	1200	20
<i>C. hortense</i>	2.05	400	20
<i>C. grandiflorum</i>	1.20	800	20
<i>C. montanum</i>	0.40	400	25
<i>C. montanum</i>	0.48	3200	20
<i>C. menthifolium</i>	0.75	400	20
<i>C. nepeta</i>	1.40	400	25
<i>C. nepeta</i>	2.10	400	20
<i>C. nepeta</i>	1.30	400	10
<i>C. nepeta</i>	0.36	400	20
<i>C. nepeta</i>	1.18	400	20

<i>C. nepeta</i>	1	400	20
<i>C. nepeta</i>	2.66	400	20
<i>C. nepeta</i>	0.30	400	20
<i>C. nepeta</i>	0.60	400	20
<i>C. nepeta</i>	0.80	2000	15
<i>C. nepeta</i>	1.20	400	20
<i>C. nepeta</i>	0.60	400	20
<i>C. nubigenum</i>	1.42	2800	15
<i>C. nubigenum</i>	2.20	2000	15
<i>C. nubigenum</i>	0.91	2800	15
<i>C. sericeum</i>	0.25	2800	15
<i>C. suaveolens</i>	0.42	400	20
<i>C. taxifolium</i>	0.73	2400	15
<i>C. vulgare</i>	0.75	1200	20
<i>C. vulgare</i>	0.20	400	25
<i>C. vulgare</i>	0.30	400	25

### Anexo 3

*Estadístico de prueba para el Análisis de Conglomerados.*

<b>Conglomerado</b>	<b>SSCD</b>	<b>N</b>	<b>silhouette</b>
1	0	1	0
2	0	1	0
3	3,94	8	0,15
4	2,11	3	0,29
5	0,39	4	0,81
			p=0,043

### Anexo 4

*Grupos de componentes totales de las especies evaluadas en las investigaciones incluidas en la revisión sistemática.*

<b>Hidrocarburos monoterpénicos</b>	<b>Monoterpenos oxigenados</b>	<b>Hidrocarburos sesquiterpénicos</b>	<b>Sesquiterpenos oxigenados</b>
$\beta$ -Ocimeno	Fenchona	$\alpha$ -Copaeno	Espatulenol
$\alpha$ -Felandreno	Borneol	$\alpha$ -Farneseno	trans-Davanona
$\alpha$ -Pineno	Carvona	$\alpha$ -Humuleno	Elemol
$\alpha$ -Tujeno	Carvacrol	$\alpha$ -Cariofileno	trans-Nerolidol

$\alpha$ -Terpineno	Mentona	$\beta$ -Cariofileno	10-epi- $\gamma$ -Eudesmol
$\beta$ -Felandreno	Pulegona	$\beta$ -Cubebeno	$\alpha$ -Eudesmol
$\beta$ -Mirceno	Linalool	$\beta$ -Elemeno	epi-Ciclocoloronona
$\beta$ -Pineno	Mirtenal	$\beta$ -Bourboneno	Maalinen
$\beta$ -Terpineno	Piperitenona	$\beta$ -Bisaboleno	$\beta$ -Eudesmol
$\gamma$ -Terpineno	Isomentona	$\beta$ -Copaeno	$\beta$ -Bisabolol
p-Cimeno	Isopulegona	$\beta$ -Curcumeno	Nerolidol
trans- $\beta$ -Ocimeno	Eucarvona	$\beta$ -Selineno	$\beta$ -Opopenona
cis- $\beta$ -Ocimeno	Timol	$\beta$ -Gurjuneno	Óxido de humuleno
Canfeno	Mirtenol	$\gamma$ -Muuroleno	Ledol
Limoneno	Piperitona	$\gamma$ -Cadineno	Globulol
Mirceno	Alcanfor	$\delta$ -Amorfeno	Cubenol
Sabieno	Geraniol	$\delta$ -Cadineno	$\alpha$ -Cadinol
Terpinoleno	Geranial	$\delta$ -Elemeno	Ascabin
Triciclono	4-Terpineol	D-Germacreno	iso-Espatuleno
3-Octanol	Terpinen-4-ol	Aromadendreno	Guaiol
o-Cimeno	$\alpha$ -Terpineol	Biciclogermacreno	$\beta$ -Atlantol
$\alpha$ -Copaeno	$\beta$ -Terpineol	Valenceno	1-epi-Cubenol
4-Careno	p-Cimeno-8-ol	Alo-aromadendreno	1,10-di-epi-Cubenol
D-Limoneno	$\beta$ -Linalool	Leden-viridifloreno	Longifolol
2-Careno	cis-Mentona	Cariofileno	E-isovalencenol
1-octen-3-ol	trans-Mentona	Acetato de carvacrol	epi- $\alpha$ -Cadinol
1,8 - Cineol	cis-Piperitol	Acetato de timol	E-Fitol
Crisantenona	trans-Verbenol	Viridifloreno	E-Nerolidol
$\delta$ -3-Careno	trans-Carveol	Naftaleno	Vulgarona B
n-Octanol	trans-Piperitol	Isosativeno	$\beta$ -Bisaboleno
$\alpha$ -Mirceno	Óxido de cis-carvona	Calareno	Acetato $\beta$ -eudesmol
trans-2-Hexenal	neo-Isopulegol	cis-Jasmona	Acetato $\alpha$ -eudesmol
Eucaliptol	cis-Isopulegona	trans-Jasmona	Octadecano
$\beta$ -Sabineno	trans-Isopulegona	cis-Cariofileno	Hexadecanol
Ciclohexanol	iso-Isopulegol	trans-Cariofileno	Nonadecano
Cimen-8-ol	neiso-Isopulegol	$\gamma$ -Imacheleno	Eicosano
Hexenal	cis-Carveol	trans- $\beta$ -Guaieno	Heneicosano
$\alpha$ -Terpinoleno	Isopiperitona	trans-Calameneno	Docosano
Hidrato de sabineno	Óxido de piperitona	cis-Calameneno	Tricosano
Hidrato de canfeno	Óxido de limoneno	$\alpha$ -Cadineno	Tetracosano
2-Butanona	cis-Óxido de piperitona	$\alpha$ -Calacoreno	Pentacosano
O-cimen-5-ol	trans-Óxido de piperitona	eter cis-Cadineno	Hexacosano
	2-Hidroxipiperitona	$\alpha$ -Corocaleno	Heptacosano
	cis-Dihidrocarvona	epi- $\alpha$ -Cadinol	Octacosano
	trans-Tujona	Cadaleño	Nonacosano
	p-ment-3-en-8-ol	z-Cariofileno	n-Heptadecado

Mentofurano	trans- $\beta$ -Farneseno	n-Octadecano
3-Decanona	cis- $\beta$ -Farneseno	10-epi-Cubelol
Eucaliptol	iso-Cariofileno	10-epi-Cubenol
Citronelol	E-Cariofileno	Óxido de cariofileno
Epóxido de cis-piperitona	Epóxido de alo-aromadendreno	1,6-Germacradien-5-ol
Isopiperitenona	Germacren-D-4-ol	$\tau$ -Muurolol
Terpineol	cis-Calameno	$\tau$ -Cadinol
3-Ciclohexen-1-ol	$\beta$ -Dihidroagarofurano	Polustrol
1-Isopropil	Ciclohexanona	Viridiflorol
2,6 Octadien-1-ol	Calameno	Fitol
Fenol	Tetradecano	Imidazol
Nerolidol	Zonareno	$\alpha$ -Muurolol
Cimen-8-ol	$\beta$ -Calacoreno	Mostakona
Canfor	$\alpha$ -Colacoreno	Cadaleno
1,6 Octadinen-3-ol	$\alpha$ -Ylangeno	Óxido de $\beta$ -cariofileno
Sabineno cis-hidrato	trans-nerolidol	$\beta$ -Acoradienol
Sabineno trans-hidrato	trans- $\alpha$ -farneseno	$\alpha$ -Acorenol
Mentol	$\beta$ -longipineno	Tridecano
Óxido de piperitenona	trans- $\beta$ -damascona	Pentadecanona
Isomentol	1,6-ciclododecadieno	14-hidroxi- $\alpha$ -muuroleno
iso-Italiceno	1,4,7-ciclundecatrieno	
Pinocarvona	Caparratrieno	
3-Pinanona	Humuleno	
Acetato de dihidrocarveol	trans- $\alpha$ -Bisaboleno	
Hidrato de canfeno	Ciclohexano	
Acetato de linalilo	2,4,6-Octatrieno	
Bornil acetato	1,4-Benzenediol	
Óxido de cis-linalool	trans-geraniol	
Óxido de trans-linalool	Heptadecano	
Neomentol	Epóxido de iso-aromadendreno	
Carvenona		
Neral		
Acetato de nonilo		
Iso-mentona		
Acetato de 3-octanol		
Acetato de santolinilo		
Acetato de trans-carvilo		
Acetato de octanol		
Acetato de citronelilo		
Acetato de nonanilo		
Acetato de trans-sabinilo		



Acetato de isobornilo  
trans-Mirtanol  
Cuminaldeido  
Dihidrolinalool  
Acetato de bornilo  
Acetato de timol  
Epóxido de trans-piperitona  
Acetato de mirtenilo  
Eter metílico de timol  
Eter metílico de  
carvacrol  
Acetato de geranilo  
Crisantenona  
Acetato de mentilo  
Acetato de neomentilo  
Diosfenol  
Dihidroneocarveol  
Acetato de terpinilo  
Estragol  
Acetato de pinocarvilo  
Acetato de nerilo  
Acetato de 3-octanilo  
Benceno  
trans-Pinocarveol  
trans-hidrocarvona  
trans-pulegona  
Acetato de  $\beta$ -terpinilo  
Eugenol  
Furazano  
Isoborneol  
Citronelal  
Acetato de timilo  
Acetato de carvacrilo  
trans-pinan-2-ol  
Ciclopropano

---

## Anexo 5

*Estadístico de chi cuadrado para los compuestos principales de los AE de Clinopodium respecto a la actividad antioxidante.*

ID	Observados	Esperados	$\chi^2$
Pulegona	16	6,455	14,117
Piperitenona	9	6,455	1,004
Óxido de piperitenona	8	6,455	0,370
Carvacrol	7	6,455	0,046
Isopulegona	6	6,455	0,032
Óxido de trans-piperitona	5	6,455	0,328
Piperitona	4	6,455	0,933
Timol	4	6,455	0,933
Germacreno-D	4	6,455	0,933
$\beta$ -Cariofileno	4	6,455	0,933
Sabineno	4	6,455	0,933
		<b>Sumatoria</b>	20,563
		<b>Tabulado</b>	18,307
		<b>pvalue</b>	0,038187204
		<b>0.05</b>	gl=10

## Anexo 6

*Estadístico de chi cuadrado para los compuestos principales de los AE de Clinopodium respecto a la actividad antimicrobiana.*

ID	Observados	Esperados	$\chi^2$
Pulegona	22	7,5	28,033
Carvacrol	14	7,5	5,633
Limoneno	8	7,5	0,033
Mentona	8	7,5	0,033
Óxido de piperitenona	8	7,5	0,033
Óxido de piperitona	8	7,5	0,033
Piperitenona	8	7,5	0,033
$\gamma$ -Terpineno	8	7,5	0,033
p-Cimeno	6	7,5	0,300
Timol	6	7,5	0,300
Cis-isopulegona	4	7,5	1,633

Germacreno-D	4	7,5	1,633
Isomentona	4	7,5	1,633
Isopulegona	4	7,5	1,633
Linalool	4	7,5	1,633
Sabineno	4	7,5	1,633
		<b>Sumatoria</b>	44,267
		<b>Tabulado</b>	24,996
		<b>p value 0.05</b>	0,000179658
			$\chi^2$
			N=16
			gl=15

## Anexo 7

Estadístico de chi cuadrado para las especies medicinales de *Clinopodium* más utilizadas en América Latina.

ID	Observados	Esperados	$\chi^2$
<i>Clinopodium gilliesii</i>	30	14,375	16,984
<i>Clinopodium odorum</i>	24	14,375	6,445
<i>Clinopodium bolivianum</i>	24	14,375	6,445
<i>Clinopodium brownei</i>	22	14,375	4,045
<i>Clinopodium nubigenum</i>	16	14,375	0,184
<i>Clinopodium sericeum</i>	16	14,375	0,184
<i>Clinopodium brevicalyx</i>	14	14,375	0,010
<i>Clinopodium pulchellum</i>	14	14,375	0,010
<i>Clinopodium mexicanum</i>	12	14,375	0,392
<i>Clinopodium darwinii</i>	12	14,375	0,392
<i>Clinopodium macrostemum</i>	10	14,375	1,332
<i>Clinopodium taxifolium</i>	10	14,375	1,332
<i>Clinopodium revolutum</i>	8	14,375	2,827
<i>Clinopodium breviflorum</i>	6	14,375	4,879
<i>Clinopodium striatum</i>	6	14,375	4,879
<i>Clinopodium nepeta</i>	6	14,375	4,879
		<b>Sumatoria</b>	55,217
		<b>Tabulado</b>	24,996
		<b>pvalue</b>	0,000003
			$\chi^2$
			N=16
			gl=15
		<b>0.05</b>	3

## Anexo 8

*Parámetros para determinar los usos medicinales de Clinopodium en Latinoamérica.*

<b>Parámetro</b>	<b>Respuesta</b>
Lugar de origen de la muestra	Ecuador, Bolivia, Perú, Chile, Argentina, México, Colombia
Parte de la planta utilizada	Planta completa, hojas, ramillas, tallo y raíz
Forma de preparación	Procesados: cocción y bebida, cocción y lavado, cocción y aromaterapia, cocción y emplastos, macerado y masaje. No procesados: frotación y otras aplicaciones

## Anexo 9

*Categorías de los usos medicinales de Clinopodium en Latinoamérica.*

<b>Categorías de uso</b>
Afecciones del sistema digestivo
Afecciones del sistema respiratorio
Afecciones del sistema reproductor femenino y embarazo
Afecciones y dolores no definidos
Afecciones del sistema circulatorio
Afecciones del sistema urinario
Afecciones de la piel
Afecciones del sistema locomotor
Afecciones del sistema nervioso
Afecciones del sistema reproductor masculino
Afecciones nutricionales y metabólicas

## Anexo 10

### *Subcategorías de los usos medicinales de Clinopodium en Latinoamérica.*

<b>Categorías de uso</b>	<b>Subcategorías de uso</b>
Afecciones y dolores no definidos	Analgésico
	tratar el prolapso
	tratar las hernias
	tratar el soroche (mal aire)
	tratar el mareo
	tratar el apunamiento (mal de altura)
	tratar el agotamiento físico
	tratar el susto o espanto
	tratar las contusiones
	tratar el dolor de cabeza
	tratar el pie de atleta
	tratar la tiña
	tratae el estrés
	tratar la depression
	tratar la caspa
	tratar la caída del cabello
tratar el malestar por cambios climáticos	
tratar las infecciones en las uñas	
tratar el dolor de muelas	
Afecciones del sistema digestivo	Laxante
	Antiácido
	Vermífugo
	Carminativo
	Desinflamante
	Colerético
	Digestive
	tratar la indigestion
	tratar la gastritis
	tratar el empacho
	tratar la diarrea
	tratar la disentería
	tratar las úlceras
tratar la inapetencia	
tratar el vómito	
tratar los cálculos biliares	
tratar el dolor estomacal	
Abortivo	

Afecciones del sistema reproductor femenino y del embarazo	<p>Emenagogo  supresión menstrual  tratar los cólicos  tratar la menopausia  tratar la esterilidad femenina  tratar los síntomas menstruales  facilitar el parto  aliviar los dolores postparto y embarazo  facilitar cuidados neonatales y pediátricos</p>
Afecciones del sistema respiratorio	<p>Anticatarral  Antigripal  Antitusígeno  Antifebrile  Expectorante  tratar el resfriado  tratar la bronquitis  tratar el asma  tratar la congestión de la garganta  Tos</p>
Afecciones del sistema circulatorio	<p>regular la presión  limpiar la sangre  tratar la anemia  tratar el dolor cardíaco  tratar la presión arterial alta</p>
Afecciones de la piel	<p>Astringent  tratar las varices  tratar el acné  tratar alergias  tratar problemas cutáneos</p>
Afecciones del sistema locomotor	<p>Antiespasmódico  tratar los dolores musculares  Antirreumático  tratar la artritis</p>
Afecciones del sistema nervioso	<p>Tranquilizante  Sedante  Soporífero</p>
Afecciones del sistema reproductor masculino	<p>Afrodisíaco  tratar la disfunción eréctil</p>
Afecciones del sistema urinario	<p>Diurético  eliminar el ácido úrico</p>
Afecciones nutricionales y metabólicas	<p>Diabetes</p>

## Anexo 11

*Estadístico de prueba para el diagrama de dispersión.*

### a. Prueba de Cochran – Mantel – Haenszel

```
Estadísticos corregidos por efecto de estrato
Prueba de Cochran-Mantel-Haenszel
Estadístico gl  p
-----
313.32 90 <0.0001
```

## Anexo 12

*Variables para identificar la composición química de los AE de las especies de Clinopodium.*

Parámetro	Respuesta
Lugar de origen de la muestra	Europa, América, Asia, África.
Parte de la planta utilizada	Partes aéreas (hojas, ramillas y flores).
Condiciones climáticas	Cálido-seco, frío-seco, cálido-húmedo.
Método de extracción del AE	Hidrodestilación, destilación por arrastre de vapor.
Método de análisis del AE	GC-FID, GC-MS

## Anexo 13

*Variables para determinar las propiedades biológicas (antioxidante y antimicrobiana) de los AE de Clinopodium.*

Parámetro	Métodos	Medida de respuesta
Cuantificación de la actividad antioxidante	DPPH, ABTS, $\beta$ -caroteno/ác. Linoleico, FRAP, CUPRAC.	IC50, EC50 mg/ml, % de inhibición, zona de retención de color mm.
Cuantificación de la actividad antimicrobiana	Método de difusión y método de dilución.	Zona de inhibición (mm) y MIC ( $\mu$ g/ml).

## Anexo 14

*Microorganismos evaluados respecto a la actividad antimicrobiana de los AE de Clinopodium.*

<b>Gram negativas</b>	<b>Gram positivas</b>	<b>Hongos</b>
Escherichia coli	Staphylococcus aureus	Candida albicans
Pseudomonas aeruginosa	Bacillus subtilis	Aspergillus niger
Klebsiella pneumoniae	Streptococcus pneumoniae	Botrytis cinérea
Salmonella enteritidis	Bacillus cereus	Trichophyton mentagrophytes
Pseudomonas fluorescens	Micrococcus luteus	Penicillium roqueforti
Proteus mirabilis	Streptococcus mutans	Saccharomyces cerevisiae
Enterobacter aerogenes	Enterococcus faecalis	Aspergillus fumigatus
Campylobacter jejuni	Streptococcus pyogenes	Aspergillus restrictur
Agrobacterium tumefaciens	Listeria monocytogenes	Penicillium chrysogenum
Enterobacter intermedius	Bacillus pumilus	Acremonium chrysogenum
Erwinia caratovora	Clavibacter michiganensis	Aspergillus flavus
Erwinia chrysanthemi	Staphylococcus epidermidis	Aspergillus terreusm
Pseudomonas cichorii	Streptococcus faecium	Microsporum canis
Pseudomonas corrugate	Streptococcus sanguinis	Microsporum gypseum
Salmonella typhi	Bacillus amyloliquefaciens	Trichophyton rubrum
Pseudomonas syringae	Enterococcus faecium	Cryptococcus neoformans
Ralstonia solanacearum	Clostridium perfringens	
Xanthomonas axonopodis	Sarcina lutea	
Xanthomonas vesicatoria		
Klebsiella oxytoca		
Pseudomonas stutzeri		
Stenotrophomonas maltophilia		
Chryseomonas luteola		
Agrobacterium tumefasciens		
Helicobacter pylori		
Salmonella typhimurium		
Yersinia enterocolítica		
Proteus vulgaris		



## Anexo 15

### Composición química de los AE de las especies de *Clinopodium*.

Nombre científico	Grupos de componentes totales (%)	Componentes principales (%)	Referencias
<i>C. ascendens</i>	Monoterpenos oxigenados (93.20%)	Cis-isopulegona (75.20), pulegona (6.90), neoiso-isopulegol (6)	(Rodrigues, 2007)
<i>C. albanicum</i>	Monoterpenos oxigenados (72.90%)	Óxido de piperitenona (38.73), pulegona (13.43), piperitenona (9.72)	(Marinković et al., 2002)
<i>C. bolivianum</i>	Hidrocarburos sesquiterpénicos (67.40%)	Isomentona (33), pulegona (25.30), 1,8-cineol (7.30)	(Dambolena., 2009)
<i>C. bolivianum</i>	Hidrocarburos sesquiterpénicos (38.90%)	$\gamma$ -Terpineno (15.40), trans-cariofileno (10.20), $\beta$ -selineno (8.90)	(Viturro et al., 2000)
<i>C. brevifolium</i>	Monoterpenos oxigenados (89.55%)	Óxido de trans-piperitona (41.37), óxido de piperitenona (34.47), piperitenona (6.67)	(Popović-Djordjević et al., 2019)
<i>C. dalmaticum</i>	Monoterpenos oxigenados (74.55%)	Óxido de piperitenona (41.77), pulegona (15.94), piperitenona (10.19)	(Marinković et al., 2002)
<i>C. darwinii</i>	Monoterpenos oxigenados (72.40%)	Óxido de piperitenona (61.20), germacreno-D (7.30), trans-cariofileno (6.30)	(Retta, 2016)
<i>C. gilliesii</i>	Monoterpenos oxigenados (74%)	Pulegona (19.20), óxido de piperitenona (14.70), isopulegona (12)	(Barbieri et al., 2016)

<i>C. gilliesii</i>	Monoterpenos oxigenados (97.85%)	Pulegona (93.88), isopulegona (3.08), mentofurano (0.55)	(Carvajal et al., 2017)
<i>C. gilliesii</i>	Monoterpenos oxigenados (96.10%)	Piperitona (46), óxido de piperitenona (49.30), $\beta$ -bourboneno (0.40)	(Dambolena., 2009)
<i>C. gilliesii</i>	Monoterpenos oxigenados (85.70%)	Óxido de piperitona (69.80), piperitenona (5.60), pulegona (4.40)	(Viturro et al., 2000)
<i>C. gilliesii</i>	Monoterpenos oxigenados (88.50%)	Piperitona (34.90), piperitenona (27.30), epóxido de cis-piperitona (15)	(Luna et al., 2008)
<i>C. hortense</i>	Monoterpenos oxigenados (68.95%)	Carvacrol (67), $\gamma$ -Terpineno (15.30), p-cimeno (6.73)	(Mihajilov-Krstev et al., 2009)
<i>C. hortense</i>	Monoterpenos oxigenados (83.04%)	Carvacrol (79.10), $\gamma$ -Terpineno (9.05), p-cimeno (3.14)	(Gormez et al., 2015)
<i>C. hortense</i>	Monoterpenos oxigenados (69.15%)	Timol (48.58), o-cimeno (16.91), carvacrol (5.19)	(Mohammadi et al., 2014)
<i>C. grandiflorum</i>	Monoterpenos oxigenados (62.25%)	Timol (19.81), ciclopropano (19.77), ciclohexano (18.66)	(Zeynalova et al., 2018)
<i>C. montanum</i>	Monoterpenos oxigenados (79.19%)	Carvacrol (24.46), linalool (17.94), hidrato de cis-sabineno (14.61)	(Mihajilov-Krstev et al., 2014)
<i>C. montanum</i>	Hidrocarburos monoterpénicos (40.30%)	p-Cimeno (31.60), timol (29.60), $\gamma$ -terpineno (8.70)	(Stefanini et al., 2006)
<i>C. montanum</i>	Monoterpenos oxigenados (59.90%)	Carvacrol (56.82), $\gamma$ -terpineno (10.03), p-cimeno (9.83)	(Panizzi et al., 1993)
<i>C. montanum</i>	Hidrocarburos monoterpénicos (64.80%)	Timol (53.40), $\gamma$ -Terpineno (14.90), carvacrol (6.70)	(Perrino et al., 2021)

<i>C. menthifolium</i>	Monoterpenos oxigenados (83.10%)	Óxido de cis-piperitona (69.20), mentona (5.50), hidrato de cis-sabineno (2.80)	(Kitic et al., 2001)
<i>C. nepeta</i>	Monoterpenos oxigenados (94.60%)	Pulegona (39.50), neomentol (33), isomentona (19.60)	(Kerbouche et al., 2013)
<i>C. nepeta</i>	Monoterpenos oxigenados (85.18%)	Cis-isopulegona (66.50), pulegona (11.60), limoneno (2.70)	(Bensouici et al., 2013)
<i>C. nepeta</i>	Monoterpenos oxigenados (85.13%)	Pulegona (73.44), isomentona (7.90), óxido de cis-piperitona (2.28)	(Nebia et al., 2018)
<i>C. nepeta</i>	Monoterpenos oxigenados (96%)	Piperitenona (42.50), piperitona (36.60), pulegona (9.70)	(Ćavar et al., 2013)
<i>C. nepeta</i>	Monoterpenos oxigenados (91.86%)	Trans-mentona (50.06), pulegona (33.46), limoneno (3.60)	(Khodja et al., 2018)
<i>C. nepeta</i>	Monoterpenos oxigenados (51.20%)	Pulegona (31.70), espatulenol (20), isomentona (12.70)	(Hodaj-Çeliku et al., 2017)
<i>C. nepeta</i>	Monoterpenos oxigenados (72.80%)	Isopulegol (22.60), isopulegona (20.50), 1,8-cineol (18.30)	(Arantes et al., 2017)
<i>C. nepeta</i>	Hidrocarburos sesquiterpénicos (39.70%)	1,10-di-epi-Cubenol (18.50), epóxido de alo-aromadedreno (11.40), timol (7.70)	(Mancini, 2013)
<i>C. nepeta</i>	Monoterpenos oxigenados (78.80%)	Pulegona (49), mentona (21.50), isomentona (8.30)	(Rossi et al., 2007)
<i>C. nepeta</i>	Monoterpenos oxigenados (79.69%)	Óxido de cis-piperitona (48.66), óxido de cis-piperitenona (22.08), limoneno (13.51)	(Gormez et al., 2015)

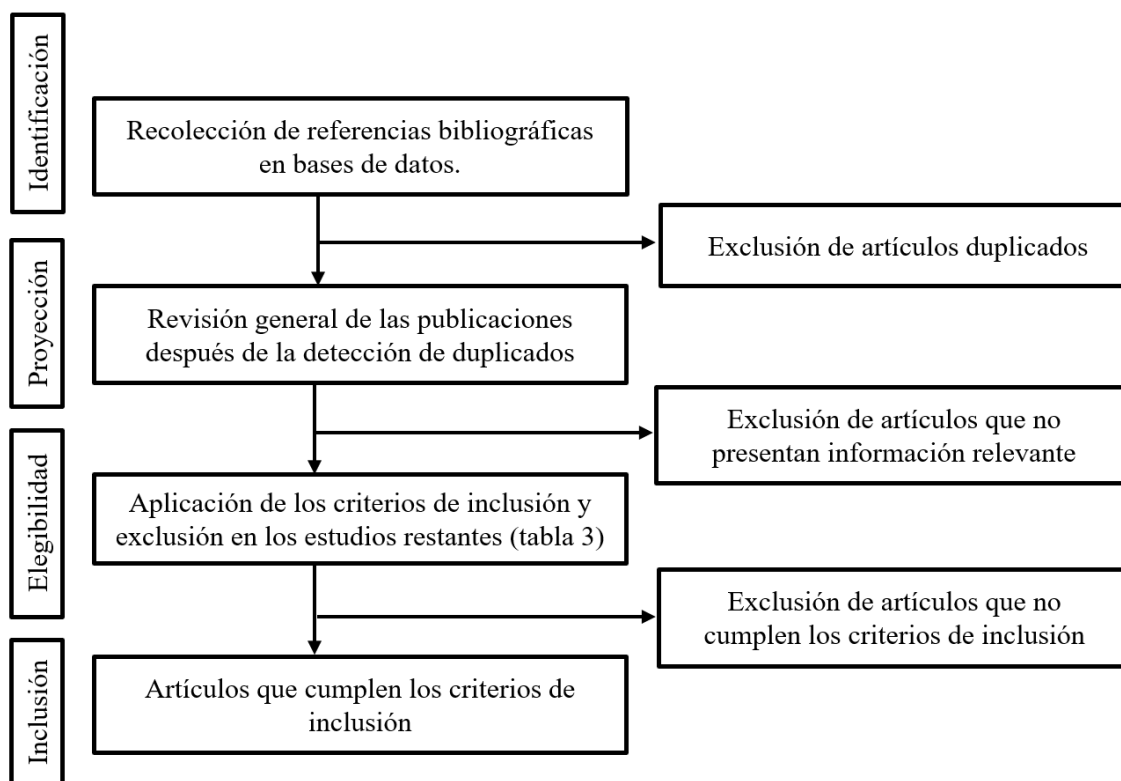
<i>C. nepeta</i>	Monoterpenos oxigenados (86.80%)	Pulegona (37.50), mentona (17.60), piperitenona (15)	(Kitic et al., 2002)
<i>C. nepeta</i>	Monoterpenos oxigenados (94.30%)	Pulegona (75.50), óxido de piperitenona (6), mentona (5.30)	(Kitic et al., 2005)
<i>C. nepeta</i>	Monoterpenos oxigenados (85.40%)	Isopulegol (51.60), isopulegona (17.20), 1,8-cineol (11.90)	(Vieira et al., 2017)
<i>C. nepeta</i>	Monoterpenos oxigenados (71.79%)	Óxido de piperitona (59.07), limoneno (9.05), 4-terpineol (4.77)	(Miladinović et al., 2012)
<i>C. nepeta</i>	Monoterpenos oxigenados (83.90%)	Pulegona (40.50), mentona (23.60), piperitona (5.30)	(Sarar et al., 1998)
<i>C. nepeta</i>	Monoterpenos oxigenados (93.80%)	Pulegona (41), mentona (32), piperitona (7.30)	(Couladis, 2001)
<i>C. nepeta</i>	Monoterpenos oxigenados (91.05%)	Pulegona (34.98), neomentol (30.61), mentona (17.12)	(Velasco et al., 1996)
<i>C. nepeta</i>	Monoterpenos oxigenados (85.45%)	Mentona (52.70), pulegona (9.10), neomentol (7.80)	(Cozzolino et al., 2000)
<i>C. nepeta</i>	Monoterpenos oxigenados (90.60%)	Pulegona (42), piperitenona (40.90), isomentona (5.80)	(Akgül et al., 1991)
<i>C. nepeta</i>	Monoterpenos oxigenados (69.6%)	Carvona (46.70), limoneno (24.60), pulegona (22.10)	(Nickavar & Mojab, 2005)
<i>C. nepeta</i>	Monoterpenos oxigenados (67.10%)	Óxido de piperitenona (47.80), limoneno (18.60), óxido de piperitona (13.90)	(Öztürk et al., 2011)
<i>C. nepeta</i>	Monoterpenos oxigenados (68.10%)	Pulegona (46), mentona (9.82), d-limoneno (6.40)	(Panizzi et al., 1993)

<i>C. nepeta</i>	Monoterpenos oxigenados (77%)	Óxido de piperitona (51.70), óxido de piperitenona (23.40), timol (3.60)	(Debbabi, 2020)
<i>C. nepeta</i>	Monoterpenos oxigenados (88.70%)	Pulegona (80.80), limoneno (7.5), mentona (3.9)	(Božović et al., 2017)
<i>C. nubigenum</i>	Monoterpenos oxigenados (78.06%)	Acetato de carvacrol (40.95), carvacrol (21.21), pulegona (6.09)	(Paco et al., 2018)
<i>C. nubigenum</i>	Monoterpenos oxigenados (63.23%)	Pulegona (37.11), mentona (11.57), linalool (7.31)	(Gilardoni, 2011)
<i>C. nubigenum</i>	Monoterpenos oxigenados (78.20%)	Acetato de carvacril (38.10), carvacrol (29), p-cimeno (6.60)	(Ruiz et al., 2010)
<i>C. nubigenum</i>	Monoterpenos oxigenados (72.20%)	Timol (36.90), carvacrol (16.70), pulegona (10.80)	(Hesham., 2008)
<i>C. sericeum</i>	Hidrocarburos sesquiterpénicos (40.50%)	Germacreno-D (15), $\beta$ -cariofileno (13.80), sabineno (11.20)	(Benites et al., 2021)
<i>C. suaveolens</i>	Monoterpenos oxigenados (84,75%)	Trans-pulegona (76.46), isopulegona (7.78), linalool (0.51)	(Perrino et al., 2021)
<i>C. taxifolium</i>	Monoterpenos oxigenados (50.88%)	Éter metílico de carvacrol (18.90), carvacrol (13.90), acetato de carvacrilo (11.35)	(Morocho et al., 2018)
<i>C. vulgare</i>	Hidrocarburos monoterpénicos (53.50%)	Timol (38.90), $\gamma$ -terpineno (29.60), p-cimeno (9.10)	(Tepe et al., 2007)
<i>C. vulgare</i>	Hidrocarburos monoterpénicos (48.15%)	Germacreno-D (18.12), $\beta$ -pineno (16,04), sabineno (10.19)	(Mohammadi et al., 2014)
<i>C. vulgare</i>	Hidrocarburos sesquiterpénicos (43.80%)	Germacreno-D (19.40), óxido de piperitona (11.40), $\beta$ -cariofileno (10.40)	(Kökdil et al., 1998)

<i>C. vulgare</i>	Sesquiterpenos oxigenados (43.40%)	Vulgarona-B (24.40), acetato de santolinilo (10.20), $\alpha$ -muuroleno (6)	(Semnani.,2009)
-------------------	------------------------------------	--	-----------------

## Anexo 16

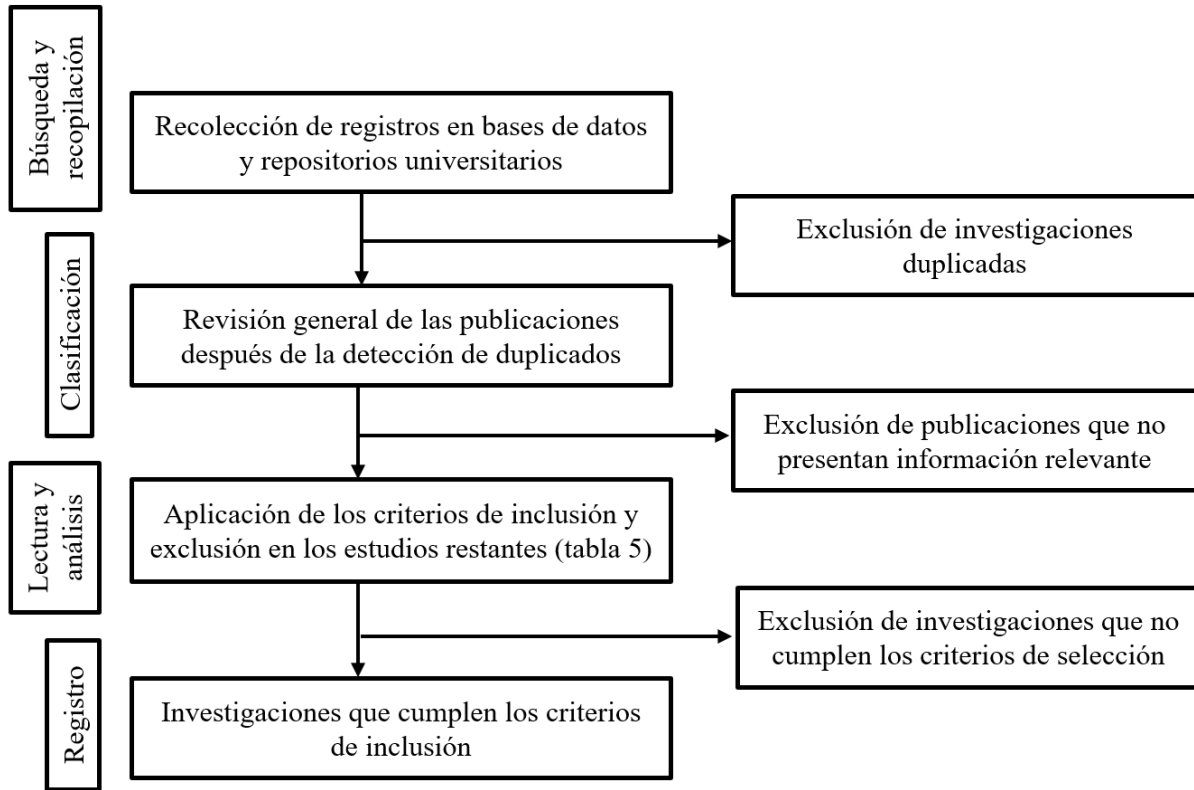
Diagrama de flujo de la revisión sistemática según PRISMA respecto a la composición y bioactividad de *Clinopodium*.



Nota. Adaptado de: *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement*, Moher et al., 2009.

## Anexo 17

Diagrama de flujo de la selección de referencias bibliográficas sobre los usos medicinales de *Clinopodium* en Latinoamérica.



Nota. Adaptado de *Writing narrative style literature reviews*, Ferrari, 2015.