

# Mentas (II)

## otras especies del género *Mentha*

Teresa Ortega<sup>1</sup>, María Emilia Carretero Accame<sup>2</sup>

### Resumen

Ortega T, Carretero ME. Mentas (II): otras especies del género *Mentha*. Panorama Actual Med. 2020; 44(430): 137-144

Continuando con las plantas medicinales conocidas como mentas, en este artículo se revisa la información científica disponible de dos de ellas, poleo y hierbabuena, ampliamente

utilizadas tanto por sus efectos beneficiosos para la salud como por su poder aromatizante de interés en alimentación y en la fabricación de productos de higiene.

### POLEO

*Mentha pulegium* L., conocida como **menta poleo** o simplemente poleo, en inglés “Pennyroyal”, es otra especie del género *Mentha* que es ampliamente utilizada como infusión digestiva en España y en casi todo el mundo. En concreto, se utilizan las sumidades floridas (sobre todo las hojas) de esta planta aromática, que es herbácea pero con la base en ocasiones algo leñosa. Presenta raíces rizomatosas, tallos más o menos erectos, hojas opuestas, elípticas, cortamente pecioladas o sentadas y con los márgenes más o menos dentados, e inflorescencias en verticilastros esféricos de flores muy pequeñas de color rosado a púrpura (**Figura 1**). Se encuentra preferentemente en suelos ácidos y húmedos. Es originaria de Europa, encontrándose de forma espontánea por todo el Mediterráneo y Asia occidental.

El poleo contiene un **aceite esencial** (0,5-1%, aunque a veces su concentración es bastante más elevada) constituido principalmente por monoterpenos, siendo el mayoritario una cetona, la **pulegona** (**Figura 2**), en proporción variable que puede llegar hasta casi un



Figura 1.

90%, acompañada de mentona, piperitona, piperitenona,  $\alpha$ -pineno, limoneno, etc. La composición del aceite esencial puede variar considerablemente, encontrándose varios tipos o quimiotipos. Del aceite esencia se han aislado, además, compuestos fenólicos, entre ellos flavonoides como quercetina, apigenina, luteolina-7-rutinósido, diosmina, etc. y ácidos fenólicos (rosmarínico, clorogénico, ferúlico, etc.).

Tradicionalmente y desde hace muchos siglos, las hojas de poleo se utilizan en el **tratamiento de problemas gastrointestinales**, como carminativa y digestiva. También se emplea como antiséptica, emenagoga, expectorante, analgésica, tranquilizante y repelente de insectos. Se ha comprobado en diversos ensayos tanto *in vitro* como *ex vivo* e *in vivo*, que la droga posee actividad antioxidante, antiespasmódi-

1 Profesora Titular. Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid.

2 Profesora Emérita Complutense. Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid.

ca, antagonista del calcio, antiinflamatoria, neuroprotectora, antibacteriana, antiparasitaria, insecticida y antihelminática (a este respecto, debemos recordar que el nombre de la especie, *pulegium*, procede del latín *pulex*, que significa pulga, porque en la antigüedad se pensaba que el humo formado al quemar las plantas eliminaba las pulgas).

Por otra parte, el aceite esencial – obtenido por destilación de las hojas en corriente de vapor– de agua ha demostrado tener la mayoría de las actividades citadas anteriormente (antioxidante, antibacteriana, antifúngica, etc.).

Respecto a la **actividad antiséptica** se ha estudiado principalmente en el aceite esencial. Un aceite esencial procedente de sumidades floridas recolectadas en Irán, con un contenido elevado de piperitona y piperitenona, exhibió actividad antibacteriana significativa especialmente sobre bacterias Gram positivas, con unos valores de CMI (concentración mínima inhibitoria) de 0,25–4 µl/ml. En otro ensayo llevado a cabo en Marruecos, el aceite esencial de poleo ha mostrado actividad antibacteriana especialmente marcada frente a *Bacillus subtilis* y *Proteus mirabilis*, con una eficacia significativa en comparación con antibióticos comercializados, como eritromicina y cloranfenicol; igualmente, mostró un importante efecto leishmanicida sobre *Leishmania major* ( $CI_{50}$ :  $1,3 \pm 0,45$  µg/ml). Un tercer estudio, realizado con un aceite esencial de poleo obtenido en Cerdeña, reveló una eficacia elevada como antifúngico, ya que dicho aceite inhibe la formación del tubo germinal de *Candida albicans*.

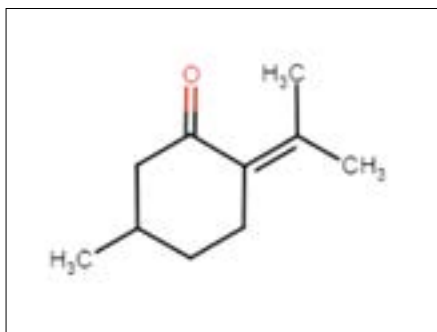
También se ha evaluado la actividad antimicrobiana de diversos extractos de hojas de poleo de origen turco frente a once cepas de bacterias y una de levadura. De entre los tres extractos ensayados (etanólico, metanólico y en DMSO), el metanólico mostró actividad significativa sobre *Salmonella typhimurium* y *Staphylococcus aureus*, el etanólico sobre *S. aureus* y *Klebsiella*

*pneumoniae*, y el obtenido con DMSO, sobre *S. aureus* y *Bacillus subtilis*. La mejor actividad fue la del extracto metanólico, con los mejores valores de CMI. El compuesto más abundante determinado por CG/EM (cromatografía de gases/espectrometría de masas) en dicho extracto fue neoftadieno (69,95%), seguido de pulegona (7,85%). Pero también los polifenoles presentes en el poleo tienen cierta responsabilidad en la actividad antibacteriana, como se ha podido comprobar en un ensayo con un extracto hidroalcohólico de poleo procedente de la península Ibérica sobre *Staphylococcus aureus*.

La **actividad antioxidante** se ha investigado mediante diferentes ensayos *in vitro* tanto con extractos de hojas de *M. pulegium* como con el aceite esencial aislado. Se ha comprobado una potente actividad antioxidante captadora de radicales libres e inhibidora de la peroxidación lipídica, lo que sugiere su posible utilidad en la prevención de enfermedades ligadas a los radicales libres. Los extractos deben su actividad a la presencia de polifenoles, ácidos fenólicos y flavonoides principalmente.

También se ha probado la **actividad antiinflamatoria y citoprotectora** de extractos de menta poleo. Al respecto de estas actividades farmacológicas, es sabido que los ácidos fenólicos tienen un papel beneficioso sobre los procesos inflamatorios y la proliferación celular. Por esta razón, se llevó a cabo un ensayo con un extracto hidroalcohólico (etanol 70%) obtenido a partir de hojas y tallos de poleo procedentes de un cultivo en Portugal, con un contenido elevado de ácidos fenólicos, con el fin de

Figura 2.



comprobar su posible eficacia en la enfermedad intestinal inflamatoria y sobre la proliferación de células de carcinoma humano. Se utilizó en la investigación un modelo experimental de colitis ulcerosa inducida por TNBS en ratón. En el mismo ensayo se evaluó la actividad antioxidante *in vitro* y la eficacia antiinflamatoria mediante el modelo del edema inducido por carragenina en rata; también, se empleó la línea celular de cáncer de colon humana HT 29.

Entre los principales resultados destaca que el estudio fitoquímico del extracto puso de manifiesto la presencia de ácido hidroxicinámico (74,4%), seguido de hidroximetoxiflavonas (11,2%), catequinas (9,6%) y ácidos hidroxibenzoicos (4,8%). El componente mayoritario fue el ácido rosmarínico. El extracto mostró una significativa capacidad reductora y captadora de especies reactivas de oxígeno, así como actividad antiinflamatoria notable, con disminución del edema de pata inducido por carragenina. Además, se comprobó que el extracto reduce significativamente varios parámetros como la lesión inflamatoria intestinal, la severidad de la diarrea y la expresión de marcadores inflamatorios en los animales con colitis inducida. Dicho extracto también disminuyó la actividad de MMP-2 y MMP-9 (metaloproteasas, enzimas con papel importante en la migración e invasión de células de cáncer colorectal), e inhibió de manera significativa la proliferación y la capacidad invasiva de células HT-29 CCR.

Por otra parte, un extracto acuoso de sumidades floridas de poleo ha demostrado poseer **actividad antihiperglucemiante** en ratas con diabetes inducida por estreptozotocina. El efecto del extracto sobre los niveles sanguíneos de glucosa se evaluó en ratas normoglucémicas y diabéticas de forma comparativa, observándose una mejoría de la tolerancia a la glucosa en los animales normoglucémicos y una potente actividad antihiperglucémica en los animales con diabetes experimental.

Entre otros usos medicinales, se puede subrayar que en algunas zonas rurales de Irán, las hojas de poleo se utilizan tradicionalmente para tratar quemaduras de primer y segundo grado. En este sentido, se ha llevado a cabo un ensayo con 30 ratas Wistar divididas de forma aleatoria en tres grupos: un grupo se trató con un extracto hidroalcohólico de *M. pulegium*, otro con vaselina y el último con apósitos simples (solución salina). El tratamiento duró 21 días, evaluando la reepitelización durante el ensayo los días 1, 3, 7, 14 y 21. El área quemada disminuyó significativamente en el grupo tratado con el extracto de poleo, y las heridas causadas por las quemaduras de segundo grado se fueron regenerando con una mínima formación de cicatrices.

En cuanto a la investigación en humanos, aunque los **ensayos clínicos** son escasos, en 2017 se publicó un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo, con grupos paralelos, realizado en un hospital en Irán (país donde las hojas de poleo se utilizan tradicionalmente en diversos trastornos gastrointestinales incluyendo la dispepsia funcional), con el fin de evaluar la eficacia y seguridad de la droga en pacientes con dispepsia funcional que cumplan los criterios de Roma III (síntomas: saciedad temprana, plenitud postprandial, dolor epigástrico o ardor). Participaron 103 pacientes de entre 20 y 80 años, quienes recibieron un extracto seco hidroalcohólico (19,4:1; etanol al 70%) de hojas de menta poleo encapsulado o un placebo 3 veces al día durante 2 meses; por razones éticas, el extracto de poleo se administró junto a famotidina (antagonista H<sub>2</sub>) en todos los casos.

El tratamiento resultó muy seguro, sin aparición de eventos adversos, observándose una mejoría de los síntomas dispépticos y de la calidad de vida (valorados estos parámetros mediante escalas específicas normalizadas y validadas). Igualmente, consiguió disminuir la incidencia de la infección por *Helicobacter pylori* en los pacientes con dispepsia funcional. Habida cuenta de que existe una posible implicación

de la inflamación y el estrés oxidativo en la patogénesis de la dispepsia funcional, la actividad antiinflamatoria y antioxidante de la menta poleo, puede tener un papel importante en los efectos antidispépticos. Además de resultados clínicos, se valoró el contenido en flavonoides y ácidos fenólicos de las cápsulas (pero no el de pulegona), mostrando el extracto un elevado contenido de compuestos antioxidantes.

Por el momento, ni la EMA ni ESCOP han publicado la monografía del poleo, por tanto, sus indicaciones son las dadas por su empleo tradicional a lo largo de los años (los usos etnomedicinales). En base a ello, estaría indicado en **trastornos gastrointestinales** como digestiones lentas, flatulencia, espasmos, en problemas hepatobiliares, etc. Según figura en la obra *Vademécum de Fitoterapia* (2019), la forma de administración más habitual es la **infusión**. La posología recomendada sería una cucharada de postre por taza de agua hirviendo (infundir 10 minutos) y administrar 2-3 tazas diarias, antes, durante o después de las comidas. Conviene recordar, respecto a la seguridad de su empleo, que el poleo parece ser muy seguro en forma de infusión, pero debe tenerse mucha precaución con la utilización del aceite esencial. La pulegona, principal componente de dicho aceite esencial, y el mentofurano, metabolito de la pulegona y también presente en el aceite esencial, son hepatotóxicos, por lo cual las personas con problemas hepáticos deben tener especial precaución; además, puede ser neurotóxico.

A modo de precaución, no debe administrarse poleo en niños ni tampoco durante el embarazo (puede ser abortivo) y lactancia. Hay que tener en cuenta, además, que no solo se ingiere en productos fitoterápicos sino también en alimentación, bebidas y productos de higiene dental y cosméticos. No obstante, como se ha comentado previamente, la forma más habitual de administración es la infusión, rica en compuestos fenólicos y con baja proporción de pulegona. El aceite esencial

de poleo se emplea en aromaterapia como aditivo de baño, también se usa como repelente de insectos, pero no es recomendable su administración vía oral. Una dosis baja (unos 15 ml), puede causar síncope, convulsiones, coma, colapso cardiopulmonar, daño hepático agudo e insuficiencia renal.

La EMA, en su declaración sobre el uso de medicamentos fitoterapéuticos que contienen pulegona y mentofurano indica que, después de evaluar los estudios de toxicidad y seguridad de estos compuestos, la dosis diaria para un individuo adulto de 50 kg de peso debería ser como máximo de 37,5 mg/día de pulegona + mentofurano; esta dosis se refiere a una administración crónica. Pero si el tratamiento es por menos de un año podría aceptarse una dosis de 75,0 mg/día. Si se administra de forma intermitente, se tendrá en cuenta el número total de días de dosificación y no el intervalo durante el que se administra la dosis, debiéndose señalar que la dosis de 75 mg/día es muy inferior a la referida en casos de intoxicación moderada a severa en humanos. Por su uso en alimentación como especia, aromatizante en confitería y conservante de alimentos, las concentraciones permitidas de estos terpenos en los alimentos están reguladas.

El aceite esencial de poleo puede también ser un buen agente fumigante para combatir plagas que afecten a cultivos o a alimentos almacenados como, por ejemplo, el gorgojo del arroz o el pulgón de la sandía; este último es además una plaga de diversas verduras y del algodón. A este respecto, el aceite esencial obtenido por destilación de plantas en una región de Irán, rico en pulegona (73,4%) y mentona (8,6%), demostró un importante efecto insecticida frente al citado insecto.

## HIERBABUENA

***Mentha spicata* L.** (de la familia *Labiatae*) es también conocida como **menta de jardín** o **menta verde**, “spearmint” en inglés. Se trata de una planta perenne, de 43 a 84 cm de altura, rizomatosa, muy aromática. Presenta tallos glabros y hojas verde oscuro (más claras en el envés), cortamente pecioladas (subsentadas), lanceoladas u ovado-lanceoladas, arqueadas hacia abajo, débilmente dentadas y con pelos ramificados en las nerviaciones (glandulosos en el envés). Las inflorescencias son en espiga, en ocasiones ramificadas, con numerosos verticilastros. Las flores con cáliz glabro miden de 1 a 3 mm, tienen 5 dientes y corola de color crema algo púrpura, con 4 lóbulos subiguales, el superior algo más grande, y estambres y estilo exsertos (**Figura 3**).

De origen Mediterráneo y cultivada en todo el mundo, la menta verde crece silvestre en lugares húmedos y junto a cursos de agua. Sus cultivos han dado lugar por cruzamiento a numerosos híbridos.

Como el resto de mentas, contiene un **aceite esencial** (1-3%) menos denso que el agua (densidad relativa: 0,88), de color amarillo pálido, olor aromático persistente y sabor acre picante, constituido por monoterpenos oxigenados (60-70%), hidrocarburos monoterpénicos (20-24%) y sesquiterpenos oxigenados (1-1,5%) y no oxigenados (7-8%). Los componentes mayoritarios son **carvona** (40-65%) y **limoneno** (18-21%), figurando mentol y mentona en menor concentración que en otras mentas (0,5-3% y 0,1-1,8%, respectivamente). El aceite esencial contiene además, entre otros muchos componentes, 1,8-cineol (16-18%),  $\beta$ -pineno (2-3%), *cis*-dihidrocarvona (1,5-2%), dihidrocarveol (1-2%), *cis*-carveol, sabineno, pulegona, y sesquiterpenos no oxigenados como  $\epsilon$ -cariofileno. No obstante, esta composición es variable en función del ecotipo, condiciones agronómicas, grado de insolación, temperatura e incluso del procedi-

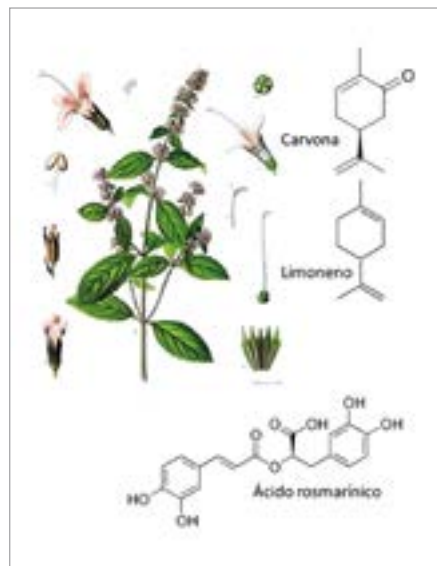


Figura 3.

miento de extracción. Se han descrito diferentes quimiotipos, siendo el más frecuente -y, por tanto, el más utilizado- el tipo carvona/limoneno.

Las **hojas** de *M. spicata* poseen también compuestos fenólicos como flavonoides, ácidos fenólicos (ácidos cafeico, clorogénico y rosmarínico),  $\alpha$ -tocoferol y carotenoides. Se emplean frescas o desecadas en alimentación para la elaboración de infusiones, como especia para dar sabor a alimentos y bebidas, en productos de higiene personal (dentífricos) y como pesticidas y antimicrobianos ecológicos. En medicina tradicional esta droga y su aceite esencial se utilizan principalmente como antiespasmódicos, carminativos, analgésicos, balsámicos, sedantes, antiinflamatorios y antisépticos. También, en algunas Medicinas Tradicionales se recomiendan para el tratamiento de la obesidad, demencia y depresión, hipertensión, fiebre o asma, entre otras muchas indicaciones.

Al ser una planta con muy diversas aplicaciones, son numerosas las publicaciones dedicadas no solo a la mejora de su producción agrícola e industrial sino también al estudio de sus actividades farmacológicas con el objeto de justificar su eficacia en terapéutica.

Debido a la presencia en la droga de componentes fenólicos, aunque en menor concentración (aprox. 150  $\mu$ g/

mg) que en *Mentha x piperita*, y a los componentes del aceite esencial, la droga de la hierbabuena y el aceite esencial obtenido de ella han demostrado poseer **actividad antioxidante** y captadora de radicales libres en ensayos *in vitro* e *in vivo*. El extracto hidroalcohólico (etanol/agua 1:1 v/v) previene de forma dosis-dependiente la citotoxicidad inducida por derivados de oxidación del colesterol (7-cetocolesterol) en macrófagos murinos (RAW 264.7) y la liberación de citocinas inflamatorias -como IL-6- inducidas por lipopolisacárido (LPS). Curiosamente, en ausencia del promotor de oxidación, el extracto favorece por sí mismo la liberación de proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) y TNF- $\alpha$ , sugiriendo un posible efecto estimulador del sistema inmune. En ratas, extractos de hierbabuena previenen el daño oxidativo inducido por nicotina en testículos y cerebro de los animales tratados, tanto a nivel de órganos como tisular, normalizando los valores de enzimas antioxidantes endógenos (catalasa, superóxido dismutasa y glutathionperoxidasa).

Algunas de las actividades farmacológicas podrían estar relacionadas con la presencia de **ácido rosmarínico**. Ensayos *in vitro* e *in vivo* han demostrado las actividades antimicrobianas, antivirales, antioxidantes, neuroprotectoras y antiinflamatorias de este compuesto.

Se ha comprobado como los extractos de hierbabuena con elevado contenido en ácido rosmarínico inhiben la expresión de PGE<sub>2</sub> y NO inducida por LPS en cartílago. En ratas, el extracto obtenido con acetato de etilo reduce la inflamación tras administración oral de una dosis y tras 7 días de tratamiento. En caballos, el tratamiento con hierbabuena rica en ácido rosmarínico (28,1 g/día) durante 24 días consiguió reducir en el líquido sinovial la concentración de marcadores de la inflamación así como la respuesta inmunitaria inducida por LPS administrado a los animales en el día 21 de tratamiento (PGE<sub>2</sub>, glicosaminoglucanos,



leucocitos -neutrófilos segmentados y linfocitos-).

La administración de un extracto hidroalcohólico (20 g de droga seca en 100 ml de etanol/agua, 70:30 v/v) con un elevado contenido fenólico, principalmente ácidos hidroxicinámicos y mayoritariamente ácido rosmarínico, redujo en ratas la inflamación aguda inducida por carragenina en las extremidades, y en ratón, la inflamación intestinal crónica inducida por TNBS (ácido 2,4,6-trinitrobenzenosulfónico). En paralelo, se realizó un estudio de los efectos de dicho extracto sobre células cancerosas de colon humanas (HT-29). Los resultados confirmaron la eficacia antiinflamatoria del extracto en ambos modelos, así como inhibición en la migración/invasión de células de cáncer. En colon, redujo la expresión de iNOS pero no de COX-2. En base a los resultados obtenidos, los autores del trabajo proponen el empleo de este extracto de *M. spicata* en pacientes con síndrome del intestino irritable.

También se ha evaluado su **actividad antiproliferativa** sobre líneas celulares de cáncer de mama y colon humanos (mama: MCF-7, T47D; colon: HCT-116), actividad que parece estar relacionada con la presencia en la droga y en el aceite esencial de numerosos compuestos con actividad antioxidante y captadora de radicales libres.

Al igual que *Mentha x piperita*, *M. spicata* induce **efectos sobre el SNC**. Estudios *in vitro* han puesto de manifiesto la capacidad de algunos de sus principios activos para fijarse al receptor GABA<sub>A</sub> y al receptor nicotínico, y de ejercer actividad inhibidora de acetilcolinesterasa. Por el contrario, no se fijan al receptor de glutamato (NMDA). Algunos trabajos apuntan a su eficacia para mejorar la memoria, que podría justificarse por la capacidad del aceite esencial para inhibir la enzima acetilcolinesterasa de forma dosis-dependiente. En ratas, se ha verificado la actividad ansiolítica -utilizando la prueba del laberinto elevado- y la capacidad para potenciar el sueño inducido por barbitúricos de un extracto

acuoso liofilizado de hojas frescas de *M. spicata* (153,48 g/3 l de agua a 60°C durante 15 min), no observando toxicidad tisular (hígado y riñón) en los animales tratados.

El extracto acuoso de la sumidad de *M. spicata* ejerce, además, **actividad anti-diabética**. La administración de dosis repetidas de extracto (20 mg/kg) a ratas con diabetes inducida por estreptozotocina redujo significativamente los niveles de glucemia plasmática en comparación con el grupo de animales no diabéticos. En estos últimos se observó una mejor tolerancia a la glucosa; la potencia hipoglucemiante resultó similar a glibenclamida. Los estudios histopatológicos mostraron efectos beneficiosos en páncreas e hígado. Los autores del trabajo atribuyen la eficacia hipoglucemiante a la presencia de compuestos fenólicos.

Diversos estudios indican que el consumo de esta especie medicinal, su aceite esencial y/o alguno de los componentes del mismo, como carvona, podría ser beneficioso en el **control del sobrepeso y obesidad**. El aceite esencial completo y la carvona son inhibidores de lipasa pancreática y han mostrado *in vitro* un efecto sinérgico con orlistat.

En trabajos recientes se ha confirmado también su **actividad antiandrogénica** reduciendo las concentraciones plasmáticas de testosterona, en base a lo cual se ha planteado su empleo en el tratamiento de hirsutismo leve en mujeres. En ratas con síndrome de ovario poliquístico inducido por tratamiento durante 28 días con un inhibidor de aromatasa (letrozol 1mg/kg), la administración del aceite esencial (150 o 300 mg/kg) redujo las concentraciones de testosterona, el peso corporal y el desarrollo de quistes ováricos y folículos atrésicos, mejorando el desarrollo de folículos maduros (Graaf) y, con ello, favoreciendo la maduración folicular. Se observó, además, una normalización en los niveles del cuerpo lúteo que mejoraba el ratio de ovulación. Estos efectos del aceite esencial, junto a su capacidad antioxi-

dante y sus efectos beneficiosos sobre la obesidad, los niveles de colesterol y la diabetes, podrían sustentar su utilización en el síndrome de ovario poliquístico en mujeres.

Como ocurre con otros muchos aceites esenciales, el de esta planta medicinal ha demostrado poseer **actividad antifúngica** frente a *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* y sobre los dermatofitos *Microsporum canis*, *Trichophyton rubrum*, *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum* y *Epidermophyton floccosum*. Sobre *C. albicans* inhibe la formación del tubo germinativo (CMI 0,16 µl/ml). También tiene actividad bacteriostática y, en menor medida, capacidad para interferir en la formación del biofilm necesario para el progreso de la infección, como ocurre con diferentes bacterias Gram-negativas del género *Vibrio* spp. (*V. alginolyticus*, *V. vulnificus*, *V. cholerae* y *V. parahaemolyticus*), causantes de infecciones gastrointestinales. Entre otros microorganismos se ha demostrado igualmente eficaz frente a bacterias Gram-positivas como *Staphylococcus epidermidis* y *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA), y Gram-negativas como *Salmonella* sp. y *Escherichia coli*. El quimiotipo carvona/mentona procedente de Serbia ha demostrado eficacia frente a *Pseudomonas aeruginosa* y *Micrococcus flavus*.

Estas actividades parecen estar relacionadas con el contenido en carvona, compuesto que ha demostrado ser eficaz frente a un gran número de patógenos humanos (bacterias y hongos). Algunos extractos etanólicos también presentan actividad antimicrobiana. Además, como ya se ha comentado, el aceite esencial posee actividad insecticida.

En cuanto a las **evidencias clínicas**, se ha confirmado que el aceite esencial de *M. spicata* ejerce un efecto positivo sobre la función pulmonar. En un estudio clínico abierto se comprobó cómo su inhalación mejoraba la función pulmonar y la tolerancia al ejercicio físico en individuos sanos. La administración durante 10 días de 50 µl de aceite

esencial a estudiantes incrementaba su capacidad ventilatoria, el tiempo de ejercicio hasta el agotamiento y la capacidad de trabajo. Igualmente, la administración de una dosis única (50 µl) en el mismo grupo de población, además de mejorar la fuerza de agarre y el rendimiento en salto vertical y de longitud, incrementaba la respuesta auditiva y visual.

Otros estudios clínicos recientemente publicados también han investigado un extracto acuoso normalizado y registrado que contiene un 24% de fenoles totales, de los cuales un 14,5% como mínimo corresponde a ácido rosmarínico. Tras comprobar en un estudio abierto que este extracto de hierbabuena era capaz de mejorar significativamente los procesos de razonamiento y atención en individuos con problemas de memoria relacionados con la edad, se han realizado varios ensayos clínicos aleatorizados, doblemente ciego, controlados frente a placebo, en grupos paralelos, dirigidos a valorar la eficacia de dicho extracto sobre diferentes funciones cognitivas. En uno de ellos se comprobó que la administración de 900 mg/día del extracto durante 3 meses mejoraba significativamente la memoria operativa y la memoria espacial en 90 individuos sanos que presentaban déficit de memoria debida a la edad. Además, se observó que el extracto mejoraba el tiempo de conciliación del sueño y el estado de ánimo en el grupo tratado, evaluados mediante escalas normalizadas y validadas (cuestionario POMS™ Standard Form; y *total mood disturbance* TMD). En individuos jóvenes también mejora la atención y la percepción subjetiva de los procesos cognitivos.

El objetivo de otro de estos ensayos ha sido evaluar la eficacia de este mismo extracto acuoso en el rendimiento físico y mental en esfuerzos deportivos. En un total de 142 voluntarios sanos activos (96 hombres y 44 mujeres) de 18-50 años, la administración de 900 mg/día del extracto durante 3 meses mejoró significativamente la agilidad reactiva (cualquier cambio no planificado en dirección o velocidad que

vincula rendimiento mental y físico) de los individuos tratados en comparación al placebo. En este ensayo se utilizó el dispositivo Makoto Arena II, que obliga al individuo a mantenerse atento y a tomar decisiones rápidas para cambiar la dirección de sus movimientos a demanda de las luces y sonidos emitidos por dicho dispositivo, por lo que se considera válido para estudiar la conexión entre la actividad cognitiva y la física. Adicionalmente, en este ensayo, se observó una disminución –pero no estadísticamente significativa– de las concentraciones plasmáticas de cortisol respecto a los datos basales, y una reducción significativa respecto al placebo de las concentraciones de proteína C reactiva (PCR), marcador del proceso inflamatorio, lo cual es congruente con las propiedades antiinflamatorias demostradas en estudios *in vitro* e *in vivo* para los preparados de esta planta. El hecho de que el extracto de hierbabuena sea capaz de mejorar la agilidad reactiva en deportistas hace que los autores del ensayo lo propongan como tratamiento para incrementar el rendimiento en deportes de combate.

El mismo extracto anterior se evaluó en otro ensayo clínico también aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo, en grupos paralelos, en el que se midió su eficacia para mejorar las funciones físicas, cognitivas y ejecutivas de un grupo de voluntarios jóvenes (aprox. 35 años), operadores tácticos de alto riesgo (unidad de élite antiterrorista), tras la privación de sueño durante 24 h. Se administró una dosis de 900 mg/día de extracto o placebo durante 17 días, evaluando el rendimiento físico, cognitivo y ejecutivo antes de iniciar el tratamiento y una hora antes de finalizar la operación. Aunque las diferencias entre ambos grupos en cuanto a magnitud de la respuesta (potencia de salto, agilidad reactiva, coordinación ojo-mano y cognición) no fueron significativas, se observaron beneficios notables a favor del extracto de hierbabuena en relación al estado de alerta, concentración y percepción subjetiva de mayor energía. Ambos grupos consiguieron

identificar correctamente el objetivo, sin embargo, el grupo tratado con el extracto lo hizo antes que el 40% de los no tratados.

En el año 2014, se publicaron los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, en paralelo, cuyo objetivo fue determinar la eficacia antiinflamatoria de una infusión de hierbabuena con alto contenido en ácido rosmarínico, frente a una infusión comercial normal, en 46 pacientes adultos con artrosis de rodilla. Los participantes tomaron la infusión (con aproximadamente 280 mg de ácido rosmarínico) 2 veces al día durante 16 semanas. Se evaluaron dolor, calidad de vida (QoL), funcionalidad (WOMAC: *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*), encuesta breve de salud (SF-36 items), prueba de caminar durante 6 min (6MWR) y prueba de ascenso de escaleras (SCT). Los resultados evidenciaron una disminución significativa del dolor en el grupo tratado con la infusión rica en ácido rosmarínico, disminuyendo en ambos grupos la rigidez y la discapacidad física, y mejorando la calidad de vida en todos los participantes. Se observó igualmente una mejor tolerancia al paseo en el grupo tratado con la infusión problema, pero los valores no mostraron significación estadística.

Respecto a su eficacia clínica en el tratamiento del hirsutismo en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, un ensayo bicéntrico, aleatorizado y controlado frente a placebo (N= 42) reveló que la administración de una infusión de hierbabuena durante 30 días, 2 veces al día, disminuía significativamente respecto al grupo placebo los niveles de testosterona e incrementaba LH y FSH. La mayoría de las mujeres tratadas con la infusión mejoraron su percepción subjetiva sobre el grado de hirsutismo, evaluada mediante escalas normalizadas. Sin embargo, las pruebas objetivas no indicaron un resultado significativamente positivo.

En resumen, se trata de una planta medicinal bastante segura y muy bien tolerada, tal y como se desprende de

la baja incidencia de eventos adversos, leves y de corta duración (dolor de cabeza, estreñimiento, etc.), observados en los ensayos clínicos realizados. Principalmente debido a su amplio uso tradicional seguro, tanto la droga como sus extractos han sido reconocidos como GRAS (*Generally Recognized as Safe*). No obstante, se han realizado diferentes evaluaciones experimentales y clínicas que avalan su seguridad.

En todo caso es necesario considerar la presencia de carvona, para la cual EFSA ha establecido un ingesta diaria admisible (IDA) de 0,6 mg/kg de peso corporal/día, difícilmente superable cuando se administra en forma de droga o extractos acuosos o hidroalcohólicos.

Resulta complejo el establecimiento de pautas posológicas. Al no figurar en

publicaciones relevantes que incluyan monografías de drogas (como ESCOP, Comisión E Alemana, OMS, etc.) ni en la EMA, las dosis aconsejadas tanto para la droga como para el aceite esencial deberían ajustarse a las utilizadas en los ensayos clínicos publicados, no sobrepasando los límites establecidos por los organismos competentes para algunos de sus componentes.

## Bibliografía

- Aires A, Marrinhas E, Carvalho R et al.** Phytochemical composition and antibacterial activity of hydroalcoholic extracts of *Pterostemum tridentatum* and *Mentha pulegium* against *Staphylococcus aureus* isolates. *Biomed Res Int.* 2016; 2016: 5201879. DOI: 10.1155/2016/5201879.
- Ali-Shtayeh MS, Jamous RM, Abu-Zaitoun SY et al.** Biological properties and bioactive components of *Mentha spicata* L. essential oil: focus on potential benefits in the treatment of obesity, Alzheimer's disease, dermatophytosis, and drug-resistant infections. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019; 2019: 3834265.
- Bardaweel SK, Bakchiche B, ALSalamat HA et al.** Chemical composition, antioxidant, antimicrobial and antiproliferative activities of essential oil of *Mentha spicata* L. (*Lamiaceae*) from Algerian Saharan atlas. *BMC Complement Altern Med.* 2018, 18(1): 201.
- Bouyahya A, Et-Touys A, Bakri Y et al.** Chemical composition of *Mentha pulegium* and *Rosmarinus officinalis* essential oils and their antileishmanial, antibacterial and antioxidant activities. *Microb Pathog.* 2017; 111: 41-9.
- Brahmi F, Nury T, Debbabi M et al.** Evaluation of antioxidant, anti-inflammatory and cytoprotective properties of ethanolic mint extracts from Algeria on 7-ketocholesterol-treated murine RAW 264.7 macrophages. *Antioxidants (Basel).* 2018; 7(12). pii: E184. DOI: 10.3390/antiox7120184.
- Connelly AE, Tucker AJ, Tulk H et al.** High-rosmarinic acid spearmint tea in the management of knee osteoarthritis symptoms. *J Med Food.* 2014; 17(12): 1361-7.
- Direito R, Rocha J, Lima A et al.** Reduction of inflammation and colon injury by a spearmint phenolic extract in experimental bowel disease in mice. *Medicines (Basel).* 2019; 6(2). pii: E65. DOI:10.3390/medicines6020065.
- Ebadollahi A, Davari M, Razmiou J, Naseri B.** Separate and combined effects of *Mentha piperita* and *Mentha pulegium* essential oils and a pathogenic fungus *Lecanicillium muscarium* against *Aphis gossypii* (Hemiptera: Aphididae). *J Econ Entomol.* 2017; 110(3): 1025-30.
- EFSA, Scientific Committee.** Scientific Opinion on the safety assessment of carvone, considering all sources of exposure. *EFSA Journal.* 2014;12(7): 3806.
- Esmaili M, Vojoudi S, Parsaevan E.** Fumigant toxicity of essential oils of *Mentha pulegium* L. on adults of *Callosobruchus maculatus*, *Tribolium castaneum*, *Lasioderma serricorne* and *Sitophilus oryzae* in laboratory conditions. *TJEAS.* 2013; 3(9): 732-5.
- European Medicines Agency (EMA).** Committee on herbal medicinal products (HMPC). Public statement on the use of herbal medicinal products containing pulegone and menthofuran. EMA/HMPC/138386/2005 rev. 1, 12 July 2016.
- Falcone PH, Tribby AC, Vogel RM et al.** Efficacy of a nootropic spearmint extract on reactive agility: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel trial. *J Int Soc Sports Nutr.* 2018; 15(1): 58.
- Farid O, El Haidani A, Eddouks M.** Antidiabetic effect of spearmint in streptozotocin-induced diabetic rats. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2018; 18(6): 581-9.
- Farid O, Zeggwagh NA, Ouadi FE, Eddouks M.** *Mentha pulegium* aqueous extract exhibits antidiabetic and hepatoprotective effects in streptozotocin-induced diabetic rats. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2019; 19(3): 292-301.
- Grant P.** Spearmint herbal tea has significant anti-androgen effects in polycystic ovarian syndrome. A randomized controlled trial. *Phytother Res.* 2010; 24(2): 186-8.
- Herrlinger KA, Nieman KM, Sanoshy KD et al.** Spearmint extract improves working memory in men and women with age-associated memory impairment. *J Altern Complement Med.* 2018; 24(1): 37-47.
- Karpiński TM.** Essential oils of *Lamiaceae* family plants as antifungals. *Biomolecules.* 2020; 10(1). Pii: E103. DOI: 10.3390/biom10010103.
- Kennedy D, Okello E, Chazot P et al.** Volatile terpenes and brain function: investigation of the cognitive and mood effects of *Mentha x piperita* L. essential oil with in vitro properties relevant to central nervous system function. *Nutrients.* 2018; 10(8). pii: E1029. DOI: 10.3390/nu10081029.
- Khonche A, Fallah Huseini H, Abdi H et al.** Efficacy of *Mentha pulegium* extract in the treatment of functional dyspepsia: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Ethnopharmacol.* 2017; 206: 267-73.
- Lasrado JA, Nieman KM, Fonseca BA et al.** Safety and tolerability of a dried aqueous spearmint extract. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2017; 86: 167-76.
- Li X, Tian T.** Phytochemical characterization of *Mentha spicata* L. under differential dried-conditions and associated nephrotoxicity screening of main compound with organ-on-a-chip. *Front Pharmacol.* 2018; 9: 1067.
- LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury.** Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-2014, Pennyroyal oil. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548673/>
- Mahboubi M, Haghi G.** Antimicrobial activity and chemical composition of *Mentha pulegium* L. essential oil. *J Ethnopharmacol.* 2008; 119(2): 325-7.
- Ostfeld I, Ben-Moshe Y, Hoffman MW et al.** Effect of spearmint extract containing rosmarinic acid on physical and executive functioning after a tactical operation. *J Spec Oper Med.* 2018; 18(4): 92-6.
- Piras A, Porcedda S, Falconieri D et al.** Antifungal activity of essential oil from *Mentha spicata* L. and *Mentha pulegium* L. growing wild in Sardinia island (Italy). *Nat Prod Res.* 2019; 19: 1-7.
- Politeo O, Bektašević M, Carev I et al.** Phytochemical composition, antioxidant potential and cholinesterase inhibition potential

- of extracts from *Mentha pulegium* L. Chem Biodivers. 2018; 15(12): e1800374. DOI: 10.1002/cbdv.201800274.
- Rocha J, Direito R, Lima A et al.** Reduction of inflammation and colon injury by a Pennyroyal phenolic extract in experimental inflammatory bowel disease in mice. Biomed Pharmacother. 2019; 118: 109351. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109351.
- Saad AB, Rjeibi I, Brahmi N et al.** Nicotine-induced oxidative stress, testis injury, AChE inhibition and brain damage alleviated by *Mentha spicata*. Inflammopharmacology. 2019; DOI: 10.1007/s10787-019-00650-0.
- Sadeghi Ataabadi M, Alaei S, Bagheri MJ, Bahmanpoor S.** Role of essential oil of *Mentha spicata* (spearmint) in addressing reverse hormonal and folliculogenesis disturbances in a polycystic ovarian syndrome in a rat model. Adv Pharm Bull. 2017; 7(4): 651-4.
- Sebai E, Serairi R, Saratsi K et al.** Hydro-ethanolic extract of *Mentha pulegium* exhibit anthelmintic and antioxidant proprieties *in vitro* and *in vivo*. Acta Parasitol. 2020; DOI: 10.2478/s11686-020-00169-3.
- Snoussi M, Noumi E, Trabelsi N et al.** *Mentha spicata* essential oil: chemical composition, antioxidant and antibacterial activities against planktonic and biofilm cultures of *Vibrio* spp. strains. Molecules. 2015; 20(8): 14402-24.
- Vaghardoost R, Ghavami Y, Sobouti B.** The effect of *Mentha pulegium* on healing of burn wound injuries in rat. World J Plast Surg. 2019; 8(1): 43-50.