



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA**

**EFFECTOS BENÉFICOS Y ADVERSOS DE LA “*Menta spicata*” “yerbabuena”
REVISION SISTEMATICA**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

MÉDICO CIRUJANO

Autora:

Gómez Vejarano, Nancy Rufina (ORCID: 0000-0003-0595-0622)

Asesor:

Dr. Juan Carlos Bazo Álvarez (ORCID: 0000-0002-6169-8049)

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES

Trujillo – Perú

2021

Dedicatoria

A mis padres Carlos y Luz
Por el apoyo constante
en mi vida personal y académica

A mi esposo, Hernando, mis hijos Christian, Ian Gary e
IvaniaPor ser parte de este sueño

A Julietita y el pequeño ángel que
está por venir, mis dos tesoros
Por darme la alegría de vivir
plenamente

AGRADECIMIENTO

A mi familia por su apoyo incondicional,

A la Universidad César Vallejo y sus docentes por
Por sus sabias enseñanzas

A mi asesor Dr Juan Bozo por su
ayuda y por compartir sus
conocimientos en esta
investigación

ÍNDICE DE CONTENIDOS

	Página
Carátula Dedicatoria	i
Agradecimiento	ii
Índice de Contenidos	iii
Índice de Tablas	iv
Índice de Gráficos	vi
Resumen	vii
Abstract	viii
	ix
I. INTRODUCCIÓN	
	1
1.1. Formulación de problema:	3
1.2. Justificación al estudio	3
1.3. Objetivos:	4
II. MARCO TEÓRICO	4
III. METODOLOGÍA	8
3.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN	8
3.2 VARIABLES Y OPERACIONALIZACIÓN	8
3.3 POBLACIÓN, MUESTRA Y MUESTREO	10
3.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE REC DE DATOS	11
3.5 PROCEDIMIENTO	11
3.6 MÉTODOS DE ANÁLISIS DE DATOS	13

3.7 ASPECTOS ÉTICOS	13
IV. RESULTADOS	14
V. DISCUSIÓN	21
VI. CONCLUSIONES	25
VII. RECOMENDACIONES	25
REFERENCIAS	26
ANEXOS	35

RESUMEN

El objetivo general de la presente revisión sistemática, fue determinar los efectos terapéuticos de "*Menta spicata*" "yerbabuena reportados por los estudios revisados. La metodología fue la búsqueda bibliográfica de estudios sobre la Ms que se relacionaron con sus efectos terapéuticos, fue sistemática. En la investigación bibliográfica se utilizaron tres bases de datos con las palabras claves ((mint) or (menta spicata) or (peppermint) or (essential oils) or (phenolic compounds) or (flavone)) and ((anti-inflammatory) or (antioxidant)) and experiment. No hubo restricciones en las fechas de publicación. Se utilizaron las bases de datos: PubMed, Scopus y Google. La revisión sistemática contó con tres revisores independientes (NG, SLL VG) para incluir estudios experimentales aleatorios realizados in vitro y/o con animales de experimentación. La investigación tiene criterios de inclusión dirigidos a estudios de los efectos terapéuticos y adversos de la Ms relacionados con los metabolitos secundarios presentes en su composición. Resultados: Se identificaron cuatro mil treinta y cinco artículos utilizando PubMed (n=2038), Scopus (n=1390) y Google Scholar (n=607). Para determinar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos se utilizó la herramienta de evaluación del riesgo de sesgo para estudios aleatorios de Cochrane en su segunda versión (RoB2). Se seleccionaron siete estudios en inglés y español que en su mayoría fueron para determinar la composición química, así como la cuantificación de los metabolitos secundarios y las actividades terapéuticas atribuidas a la Ms. Estas son antioxidantes, inhibitoria de la lipasa pancreática, antiinflamatoria, antiproliferativa e hipoglucémicas; siendo las actividades antioxidantes y antiinflamatorias la más frecuentes en los estudios. Hubo pocos estudios sobre los efectos adverso de la Ms, los que se relacionaron con su dosis y tiempo de uso. Ante esta evidencia sugerimos mayores estudios que amplíen la base científica que explore los efectos terapéuticos que puedan sean útiles para diferentes trastornos del ser humano.

Palabras clave: *Menta spicata*, yerba buena, efectos adversos, efectos benéficos

ABSTRACT

The general objective of this systematic review was to determine the therapeutic effects of "Menta spicata" "peppermint reported by the reviewed studies.

The methodology was the bibliographic search of studies on MS that were related to its therapeutic effects, it was systematic. In the bibliographic research, three databases were used with the keywords ((mint) or (menta spicata) or (peppermint) or (essential oils) or (phenolic compounds) or (flavone)) and ((anti-inflammatory) or (antioxidant)) and experiment. There were no restrictions on the publication dates. The databases were used: PubMed, Scopus and Google. The systematic review recruited three independent reviewers (NG, SLL VG) to include randomized experimental studies conducted in vitro and / or with experimental animals. The research has inclusion criteria aimed at studies of the therapeutic and adverse effects of Ms related to the secondary metabolites present in its composition. Results: Four thousand thirty-five articles were identified using PubMed (n = 2038), Scopus (n = 1390) and Google Scholar (n = 607). To determine the risk of bias of the included studies, we used the Cochrane risk of bias assessment tool for randomized studies in its second version (RoB2). Seven studies were selected in English and Spanish, most of which were to determine the chemical composition, as well as the quantification of secondary metabolites and the therapeutic activities attributed to Ms. These are antioxidants, inhibitory of pancreatic lipase, anti-inflammatory, antiproliferative and hypoglycemic; being the antioxidant and anti-inflammatory activities the most frequent in the studies. There were few studies on the adverse effects of Ms, which were related to its dose and time of use. Given this evidence, we suggest further studies that broaden the scientific basis that explore the therapeutic effects that may be useful for different human disorders.

Keywords: Mint spicata, yerba buena, adverse effects, beneficial effects

I. INTRODUCCIÓN

La medicina herbaria es un término extenso que involucra una variedad de prácticas. La historia nos muestra que muchas culturas han adoptado muchos productos botánicos y plantas medicinales por sus propiedades terapéuticas.¹ Los egipcios escribieron un libro el Ebers Papyrus aproximadamente en 1550 a. C. en él detallaban más de 850 plantas con usos medicinales.¹ Desde siglos atrás, han sido utilizadas las plantas tanto en la medicina popular y en la tradicional para el tratamiento y prevención de enfermedades. Un gran aporte del actual conocimiento sobre suplementos a base de hierbas proviene de la medicina tradicional china, tiene al menos 3000 años de antigüedad y emplea numerosas especies de plantas en el tratamiento de diferentes dolencias (depresión, disfunción hepática, síntomas respiratorios e insuficiencia cardíaca crónica). Son una fuente importante en el desarrollo de nuevos fármacos. Los estudios en animales de varias especies de plantas han generado resultados prometedores.^{1,2}

El género *Mentha* (familia Lamiaceae) se encontró que presenta más de 30 especies de plantas herbáceas perennes, la *Mentha spicata* (Ms) es una planta mediterránea, usada como agente aromático, se pueden utilizar sus hojas secas o en polvo, o fresca, según su hábitat difiere en sus características. La Ms se siembra en jardines y huertos.^{3,4,5,6,}

El contenido volátil (no polar), aceite esencial (AE) de Ms, reveló 44 únicos compuestos con monoterpenos oxigenados en un porcentaje de 67,2%, que incluyen carvona, limoneno y 1,8-cineol, como los principales componentes del AE. Existen estudios principalmente de su AE que sugirieron actividad tanto antioxidante como antiinflamatoria, también que aumentaron la síntesis de colágeno, promovieron la producción de antioxidantes, disminuyeron los niveles de factores proinflamatorios y favorecieron la proliferación celular. De los polifenoles totales, entre ellos el ácido rosmarínico (RA) uno de los más importantes, el cual mostró actividades antioxidantes (eliminación de radicales libres) antiinflamatorias, antibacterianas, antivirales, neuroprotectoras, hepatoprotectoras e inmunosupresoras.^{3,4,5,6}

Su AE ha demostrado moderada actividad antioxidante (exceso de ROS interactúa con moléculas biológicas y genera subproductos peróxidos y aldehídos, que dañan las células en su arquitectura función),^{6,7, 11,12,13.} mejora de la memoria y efectos ansiolíticos, así mismo actividad antimicrobiana; 1,8-cineol y los sesquiterpenos presentaron actividad antimicrobiana considerable contra una gama amplia de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, presentando mayor susceptibilidad para bacterias Gram positivas. El mentol, (monoterpeno cíclico) efecto antiinflamatorio significativo que se asoció con disminución del estrés oxidativo y reducción de citocinas proinflamatorias. Además, se observaron actividades anticancerígenas asociadas al aceite contra tres líneas celulares de cáncer humano.^{6,7,8,9,10}

Los AE de Ms con su metabolito secundario principal carvona se ha encontrado que tiene potencial al inhibir del crecimiento bacteriano, fungicida, potencian la memoria, como sedante nervioso y antidepresivo. También como antialérgico (asma), en la enfermedad de Alzheimer (EA), la dermatofitosis y las infecciones resistentes a los antibióticos; por su alto contenido de compuestos fenólicos, los extractos acuosos y los AE de las plantas de menta fueron potenciales antioxidantes naturales, en el tratamiento de sobrepeso, la obesidad, aumento de la secreción de insulina, mejora con éxito la neuroinflamación ^{14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41}

El AE de Ms se encontró que presenta además óxido de piperitenona, estudios recientes indicaron su uso como inductor en la diferenciación de las células RCM-1 en cáncer de colon humano. La seguridad de los extractos de Ms fue evaluada a través de pruebas de toxicidad oral aguda, utilizando niveles de dosis que pudiesen garantizar el desarrollo de posibles efectos adversos a evaluarse farmacológicamente, buscando signos de toxicidad y mortalidad. Los resultados realizados en animales de experimentación indicaron que no produce alteraciones neurológicas, ni cambios en el comportamiento ni letalidad, no produciéndose alteraciones, microscópicas de importancia en hígado o riñón.^{5,35,36}

En Portugal se ha realizado un estudio experimental sobre un cribado preliminar de los efectos antiinflamatorios in vivo de un extracto fenólico de menta en un modelo de inflamación aguda, y crónica de colitis, y también estudió los efectos in vitro en un modelo de cáncer de colon.³

Se ha descrito un estudio experimental en Palestina que evidencia las propiedades antibacterianas de Ms contra *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (MRSA), en el tratamiento de enfermedades crónicas: como el alzheimer, también como hipolipemiante y en dermatofitosis.⁴

En Francia se ha investigado el contenido fenólico, de flavonoides y carotenoides de la Ms con propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, citoprotectores y anticancerígenos.²⁹

En Colombia se ha descrito un estudio realizado en el que se evidencia el uso potencial del extracto acuoso de Ms en la terapia de la ansiedad, induciendo una respuesta sedante en ratas lo que reflejó efectos ansiolíticos e hipnóticos.³⁶

Teniendo en cuenta la importancia de los efectos de las plantas y sus componentes al ser utilizados en el tratamiento de enfermedades, hemos realizado la presente revisión sistemática para explorar los efectos benéficos (terapéuticos) y adversos (tóxicos) de la Ms.

1.1. Formulación de problema:

¿La "*Menta spicata*" "*yerbabuena*" presenta efectos benéficos y adversos, en la revisión sistemática realizada?

1.2. Justificación al estudio: El aceite esencial de *M. spicata* tiene un valor comercial y terapéutico, usado como potente aceite bioactivo, en tratamientos médicos, por sus propiedades antioxidantes, antimicrobianas y citoprotectoras, antiinflamatorias, antibacterianas, neuro y hepatoprotectoras, también en los trastornos gastrointestinales (vómitos, náuseas, dispepsia síndrome del intestino irritable y úlceras gástricas).^{5,8,9,10,11,12,13} La presente revisión sistemática buscó evaluar los posibles efectos terapéuticos de la Ms, así como los posibles efectos

adversos al ser utilizados en el tratamiento de enfermedades, y además, incentivar futuras investigaciones, ya que la mayoría de investigaciones han sido realizadas en otros países diferentes al nuestro y plantear la posibilidad de investigaciones que hagan hincapié en la extracción de sus metabolitos secundarios con propiedades farmacológicas terapéuticas y la posibilidad de su uso en el tratamiento de enfermedades en el hombre; puesto que, al no haberse encontrado estudios de revisión sistemática de la presente investigación, hemos creído necesario evidenciar si puede ser utilizada como alternativa natural más segura o si presenta efectos secundarios adversos como los que se asocian a los inhibidores sintéticos.

1.3. Objetivos:

1.3.1. Objetivo general:

- Determinar los efectos benéficos y adversos de “*Menta spicata*” “yerbabuena” en la revisión sistemática realizada.

1.3.2. Objetivos específicos:

- Establecer los efectos benéficos, de la “*Menta spicata*,” (Ms) reportados en los estudios revisados de ensayos experimentales aleatorios (EEA), realizados in vitro y con animales de experimentación.
- Determinar los metabolitos secundarios responsables de las propiedades antioxidantes y antiinflamatorios de la Ms reportados en los estudios revisados.
- Determinar los efectos adversos según dosis utilizadas de la Ms reportados en los estudios revisados.

II. MARCO TEÓRICO

Rosa Direito, et al Ms (Portugal 2019) ha descrito el contenido de ácido rosmarínico (AR) cuyas actividades son antioxidantes, antiinflamatorias, antibacterianas, antivirales, inmunosupresoras, neuro y hepatoprotectoras. En ensayo experimental redujo la inflamación (disminuyó el volumen del edema del

grupo tratado con Ms en un 36%, $24 \pm 16\%$; $p < 0,01$), además se ha encontrado que logró reducir la lesión e inflamación del colon, atenuando los marcadores histológicos y reduciendo la expresión de iNOS, y el movimiento de las células HT-29 in vitro. Cada tratamiento se realizó por triplicado, con datos como la media \pm DE software SigmaPlot utilizando ANOVA de una vía o de dos vías, que comparó las diferencias de los grupos, se utilizó la prueba de Tukey, y la de Dunnett. Los valores de p inferiores a 0,05 se consideraron de significación estadística.³

Mohammed S. Ali-Shtayeh , Rana M. Jamous , Salam Y. Abu-Zaitoun , Ahmad I. Khasati ,y Samer R. Kalbouneh (Palestina 2019). ha demostrado que los AE de Ms variaron según las estaciones del año, hallando una significativa cantidad más alta ($p \leq 0.05$) en verano y otoño, épocas de floración. La carvona, uno de sus metabolitos secundarios, se ha encontrado que presenta tiene efectos terapéuticos en el tratamiento de Alzheimer, en el sobrepeso y actividad antidermatofítica contra *Microsporum canis*, *Trichophyton rubrum* y *Epidermophyton floccosum*, y además actividad inhibidora notoria contra *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, reduciendo la biomasa en un 71,3% a $5 \mu\text{L} / \text{mL}$, y una concentración inhibidora de biopelícula (BIC_{50}) de $0,37 \mu\text{L} / \text{mL}$ ¹³

Zhaohai Wu,et al (Estados Unidos 2019) se ha encontrado que estudiaron la propiedad antioxidante de la Ms, además de sus propiedades reductoras de hierro férrico (antioxidante) y de eliminar los radicales libres DPP, verificándose con ensayos químicos, habiendo hallado la composición del 70% para el metabolito carvona. El AE de menta ha demostrado ser más eficaz en poder reductor ($p < 0.05$). Las propiedades antioxidantes celulares máximos con $100 \mu\text{g} / \text{ml}$ en los AE y su actividad protectora se ha comparado con la suplementación de $10 \mu\text{g} / \text{mL}$ de ácido ascórbico.⁷

Fatiha Brahmi et.al. (Francia 2018) se ha encontrado que realizó estudios sobre los efectos antiinflamatorias, antioxidantes y citoprotectoras de los extractos etanólicos de tres clases de mentas, una de ellas, la Ms, cuyo extracto ha mostrado el contenido fenólico más alto ($p < 0.05$) con el efecto antioxidante más alto, del

mismo modo se ha mostrado la actividad citoprotectora , y destacado un potente efecto reductor. También presentó elevada capacidad de eliminación del radical DPPH .²⁸

Mahboubi M (Taiwan 2018), han estudiado las propiedades astringentes, analgésicos antiespasmódicos y digestivas, en flatulencia severa, habiendo observado mejora significativa del 51,04% de los síntomas de los pacientes con el uso del AE de Ms ($p > 0,05$) aliviando más la sensación de acidez que la del aceite esencial de *M. piperita*. El AE de Ms gota oral se ha encontrado que muestra superioridad estadística comparada a la dimeticona ($p = 0,01$) al tratar la flatulencia. También informaron sobre la seguridad de los tratamientos destacando que no se presentó ningún resultado relacionado con efectos adversos (dolor de cabeza, sensibilidad cutánea y picazón) al tratamiento. ³³

Caro DC, Rivera DE, Ocampo Y, Franco LA, Salas RD. (Colombia 2018) en cuyo estudio se ha encontrado que resalta la actividad ansiolítica, efecto sedante e hipnótico, también su uso en trastornos de ansiedad generalizada y las fobias específicas, sus resultados se presentaron como media \pm error estándar de la media y han sido analizados mediante análisis de varianza unidireccional (ANOVA), seguida de la prueba post hoc de Dunnett, para determinar las diferencias entre Ms (rendimiento 59,3%) y *P. major* (15,6%). Los valores de $P < 0,05$ fueron significativos. Respecto a estudios toxicológicos realizados concluyeron que a las dosis empleadas no inducen a mortalidad ni efectos adversos a nivel hepático o renal.³⁶

La *Mentha spicata* L. (Ms) tiene origen en el viejo mundo; talvez de Europa, para su crecimiento es necesario suelo de mediana profundidad y húmedo. Su división taxonómica: Magnoliophyta, clase: Magnoliopsida de la sub clase Asteridae, orden: Lámiiales, Familia: Lamiaceae, del género: *Mentha* L. y especie: *Mentha Spicata* L. Los metabolitos secundarios se encuentran en las hojas, en las que presenta polifenoles totales en porcentaje aproximado de 19 a 23, dentro de ellos encontramos la eriocitrina y ácido rosmarínico en porcentajes mayores, de 59-67, además luteolina y 7-O-rutinósidoe entre otros. También presenta flavonoides

(apigenina, rutina, catequina, epicatequina). El AE en porcentaje de 0.5-1 compuesto de L-carvona (50 – 70%), Llimoneno (13 – 20%), mentol 35-45%, mentona 15-20; y además contiene taninos, cumarinas y alcaloides.^{3,4,5,6}

La Ms se ha encontrado que presenta un contenido elevado de metabolitos secundarios por ello destacan sus propiedades biológicas, entre ellas antioxidante, antialérgica, anticitotóxico, quimiopreventivo, además, es considerada como antimutagénico, Recientes estudios sugirieron efecto antioxidante potente, antiinflamatorio, analgésico, antiséptico, antiemético, antiflatulento, calmante, ansiolítico, anticonvulsivo, antinociceptivo, carminativo, digestivo, espasmolítico, antidermatofítico y antimicrobiano^{3,6,7,13,14,15,16,17,18,19,20,21,28,33,35,39,40}

Se han presentado estudios en los que se le atribuye actividad inhibidora de enzimas principales del Alzheimer y en el tratamiento de sobrepeso, inhibe colinesterasa, lipasa pancreática, propiedades antidermatofítica y *Staphylococcus aureus* metilino resistente (MRSA), inhibiendo la formación de biopelícula MRSA; aplicaciones nutraceuticas y medicas, con sus actividades antioxidantes, antimicrobianas (Gram positivos, Gram negativos y hongos) y antiproliferativas. Más activo: *Staphylococcus epidermidis* gram positivo Anticancerígenos contra tres líneas celulares de cáncer humano: T47D, HCT-116 y MCF-7.^{37,38,42}

También se ha atribuido a los componentes mayoritarios del AE de la Ms su uso en el tratamiento de la flatulencia, indigestión en pos cesárea y dismenorrea, además en síndrome del intestino irritable, como carminativo, tónico estomacal, antitusivo, anticonvulsivo, astringente, analgésico y sedante. Reduce síntomas de disfunción funcional, mejora el apetito, alivia la acidez, en el dolor de estómago, en trastornos digestivos como náuseas, Hipoglicemiante, efecto que se comparó comparable y fue mayor que la glibenclamida. Reduce significativamente los niveles del colesterol total, triglicéridos y LDL: disminuye el perfil lipídico. Mejora las actividades de los antioxidantes no enzimáticos séricos, y enzimas antioxidantes séricos y disminuye la peroxidación de lípidos en pacientes diabéticos. La carvona destaca por su potencial al inhibir el crecimiento bacteriano, también como fungicida.^{45,46}

No se han encontrado artículos de revisiones sistemáticas sobre la presente investigación, sin embargo, existen evaluaciones que se inclinan por cierta conclusión respecto a su seguridad, al no haber revisiones sistemáticas de este estudio creemos necesaria su realización.

III. METODOLOGÍA:

La revisión bibliográfica de estudios de la Ms con información sobre sus efectos benéficos adversos se realizó sistemática y se utilizó la perspectiva PRISMA ⁴²

3.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN: Básico

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN:

Diseño de investigación: Revisión sistemática se siguió la metodología Prisma⁴²

3.2. VARIABLES Y OPERACIONALIZACIÓN

- VD: Efecto benéfico
- VD: Efecto adverso
- VI: "*Menta spicata*"

Operacionalización de variable:

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN
Efecto beneficioso	Elevada actividad biológica para ser usada en el tratamiento de enfermedades. ¹³	-Antioxidante . Antiinflamatoria . Antibacteriano . Tratamiento de Alzheimer. -Tratamiento de sobrepeso obesidad ^{3,4,5,6}	. Antioxidante: eliminación de radicales libres. . Antiinflamatorio: disminución de citocinas inflamatorias. . Antibacteriano: inhibe bacterias Gram-positivas y Gram-negativas (principalmente gram +) . Alzheimer: potencian la memoria . Tratamiento de sobrepeso obesidad: Inhibe la enzima lipasa ⁴⁰	Cualitativa nominal
Efecto adverso	Evaluación farmacológica en la que se busca signos de toxicidad y mortalidad. ⁵	-Efecto adverso	-Efecto adverso: con signos de toxicidad. ⁵	Cualitativa nominal

3.3. POBLACIÓN, MUESTRA Y MUESTREO:

Población:

Estuvo constituida por el conjunto artículos de investigación identificados

mediante la búsqueda en las bases de datos electrónicas, que describieron investigaciones con ensayos experimentales aleatorios (EEA), realizados in vitro y con animales de experimentación ⁴²

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de inclusión: Se incluyeron estudios originales, de acceso libre, utilizamos diferentes bases de datos electrónicas entre ellas PubMed, Scopus y Google Scholar; las palabras claves fueron ((mint) or (menta spicata) or (peppermint) or (essential oils) or (phenolic compounds) or (flavone)) and ((anti-inflammatory) or (antioxidant)) and experiment ⁴² ensayos experimentales aleatorios (EEA) realizados in vitro y con animales de experimentación, los idiomas de los artículos que se consideraron, inglés y español. No se impusieron restricciones en las fechas de publicaciones hasta el 14 de octubre del año 2021.

Criterios de exclusión: No se incluyeron tesis, artículos repetidos, incompletos, estudios observacionales, y los que no contenían los objetivos de la presente revisión sistemática.

Muestra:

Tamaño de muestra: Se tomaron en cuenta las investigaciones revisadas, consideramos los resúmenes seleccionados.⁴²

Muestreo:

Unidad de análisis: Se consideraron los artículos completos evaluados para elegibilidad.⁴²

Unidad de muestra: Estudio bibliográfico original publicado, incluido para síntesis cualitativa y cuantitativa.⁴²

3.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

Técnica: Búsqueda y lectura crítica de la investigación publicada en las bases de datos electrónicas.

Instrumento: Evaluó el proceso de inclusión de los estudios para su síntesis, se usó un formulario para recolectar datos de revisión sistemática, en el que registramos si cumplieron o no los criterios de inclusión y excluimos los que no las cumplieron. Se utilizó una ficha de recolección, en la que se registraron los resultados de criterios de inclusión (Anexo 1).

VALIDACION Y CONFIABILIDAD DEL INSTRUMENTO: Se basó en el análisis crítico de cada artículo incluido en la revisión sistemática. Se realizó mediante la valoración de los dominios incluidos en la herramienta de evaluación del riesgo de sesgo para estudios aleatorios de Cochrane en su segunda versión (RoB2) ^{42,43,44,45,46,47,48,49} (Anexo 3)

3.5. PROCEDIMIENTO:

Identificación y recuperación de estudios primarios: Realizamos esta revisión sistemática según las directrices PRISMA ^{42,43}. La estrategia de investigación fue desarrollada y ejecutada contando con la participación del doctor asesor de la tesis y los colaboradores. No hubo restricciones en las fechas de publicación. Se realizó una búsqueda preliminar el 20 de setiembre del 2021 y se repitió el 6 de octubre del 2021 y el 14 de octubre del 2021, utilizando las siguientes bases de datos: PubMed, Scopus y Google Scholar⁵³.

Se identificaron términos de vocabulario para cada concepto y se combinaron con sinónimos de palabras clave. Se analizaron búsquedas en PubMed, Scopus y Google Scholar utilizando solo términos de palabras clave: ((mint) or (menta spicata) or (peppermint) or (essential oils) or (phenolic compounds) or (flavone)) and ((anti-inflammatory) or (antioxidant)) and experiment. Todos los resultados se descargaron en Rayyan-Intelligent Systematic Review, se identificaron y eliminaron las citas duplicadas. El protocolo para registrar en el Registro PROSPERO en proceso.

Selección de estudios y extracción de datos: Los títulos y resúmenes de los estudios fueron cuidadosamente revisados por el autor y un colaborador (NG, SLL) de forma independiente para incluir EEA

realizados in vitro y con animales de experimentación que evaluaron los efectos benéficos y adversos de la Ms, según los criterios de inclusión y exclusión. Cuando hubo un desacuerdo, un tercer revisor (VG) determinó si el estudio calificaba para su inclusión.

Una vez que los artículos cumplieron con los criterios, el texto completo fue revisado y la extracción de datos por dos revisores independientes (NG, SLL) en función de la calidad, suficiencia y relevancia de los datos. Un tercer revisor (VG) resolvió los desacuerdos para llegar a un consenso. Nuestros resultados primarios son la proporción de efectos benéficos y adversos encontrados en EA encontrados en experimentos realizados in vitro y en animales. Los datos extraídos incluyeron apellidos del primer autor, año de publicación, población, tamaño de la muestra, diseño del estudio, efecto benéfico, efecto adverso, criterio utilizado para determinar el efecto, dosis del aceite o extracto acuoso de la Ms, tipo de preparado utilizado, material in vitro y animales de experimentación utilizados, resultados cuantitativos, intervalo de confianza y significación estadística para EA.

Riesgo de sesgo, evaluación de calidad y síntesis de datos: Se utilizó la valoración de los dominios incluidos en la herramienta de evaluación del riesgo de sesgo para estudios aleatorios de Cochrane en su segunda versión (RoB2) ^{42,43,44,45,46,47,48,49} (Anexo 2), los cuales fueron evaluados independientemente por dos revisores (NG y SLL). Este instrumento valoró el sesgo de la información. Los desacuerdos se discutieron con un tercer revisor (VG) y se llegó a un acuerdo por consenso. ^{42,43,44}. (Figura 2).

3.6. MÉTODOS DE ANÁLISIS DE DATOS:

- La información del formulario de recolección de datos fue tabulada en una base de datos en el programa Microsoft Excel 2016 y el procesamiento de la información se realizó mediante el paquete estadístico SPSS-PASW versión 20 en la elaboración de las tablas y gráficos estadísticos.

- Presentación de resultados, se realizó la evaluación descriptiva de cada estudio en 2 tablas en las que detallaron el autor, cumplimiento con los criterios de inclusión, la población estudiada, el (los) resultados obtenidos (efectos antioxidantes, antiinflamatorios y adversos), tamaño del efecto, intervalo de confianza y significancia estadística. (Anexos 1y 2).
- Se realizaron análisis de sensibilidad mediante la eliminación de los estudios con alto riesgo de sesgo según la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo.
- Metaanálisis, se plantea como una posibilidad para realizarla en estudios posteriores sumando los hallazgos homogéneos de las diferentes investigaciones mediante análisis estadístico de medidas de tendencia central, de dispersión y el cálculo de los cocientes de riesgo relativo (RR), de cocientes de posibilidades (OR), o los cocientes de riesgo (HR), según los resultados que se obtuvieron y su respectiva representación gráfica.^{42,43,44}

3.7. ASPECTOS ÉTICOS:

En la realización de la investigación se respetaron las medidas de bioseguridad brindadas por el Ministerio de Salud Norma Técnica N°15-MINSA/DGSP-V-0145 ⁴⁶, el Código de ética en investigación de la Universidad César Vallejo, la Resolución de Consejo Universitario N° 0340-2021/UCV Trujillo, 10 de mayo de 2021. Así mismo durante el desarrollo del trabajo, se respetaron la veracidad de los resultados obtenidos.

IV. RESULTADOS

Selección de estudios: Una búsqueda bibliográfica realizada sin restricción de fecha de publicación al 14 de octubre del 2021, se identificaron 4035 estudios en los buscadores Pubmed (2038), Scopus (1390) y Google Scholar (607), todos los resultados se descargaron en Rayyan-Intelligent Systematic Review y se eliminaron duplicados, habiendo quedado 3822 estudios para una revisión de títulos y

resúmenes, de los cuales 3786 estudios fueron excluidos, Quedando 36 estudios que fueron sometidos a una selección de texto completo. Se excluyeron un total de 29 estudios, y se identificaron 7 estudios aleatorizados que cumplieron con los criterios de inclusión y que fueron sometidos a una revisión sistemática y síntesis de datos. Un diagrama de la selección del estudio se resume en la Fig 1.

Figura 1 DIAGRAMA DEL FLUJO PRISMA DE PARA LA SELECCIÓN DE ESTUDIOS DE EFECTOS BENÉFICOS Y ADVERSOS DE LA *Menta Spicata*

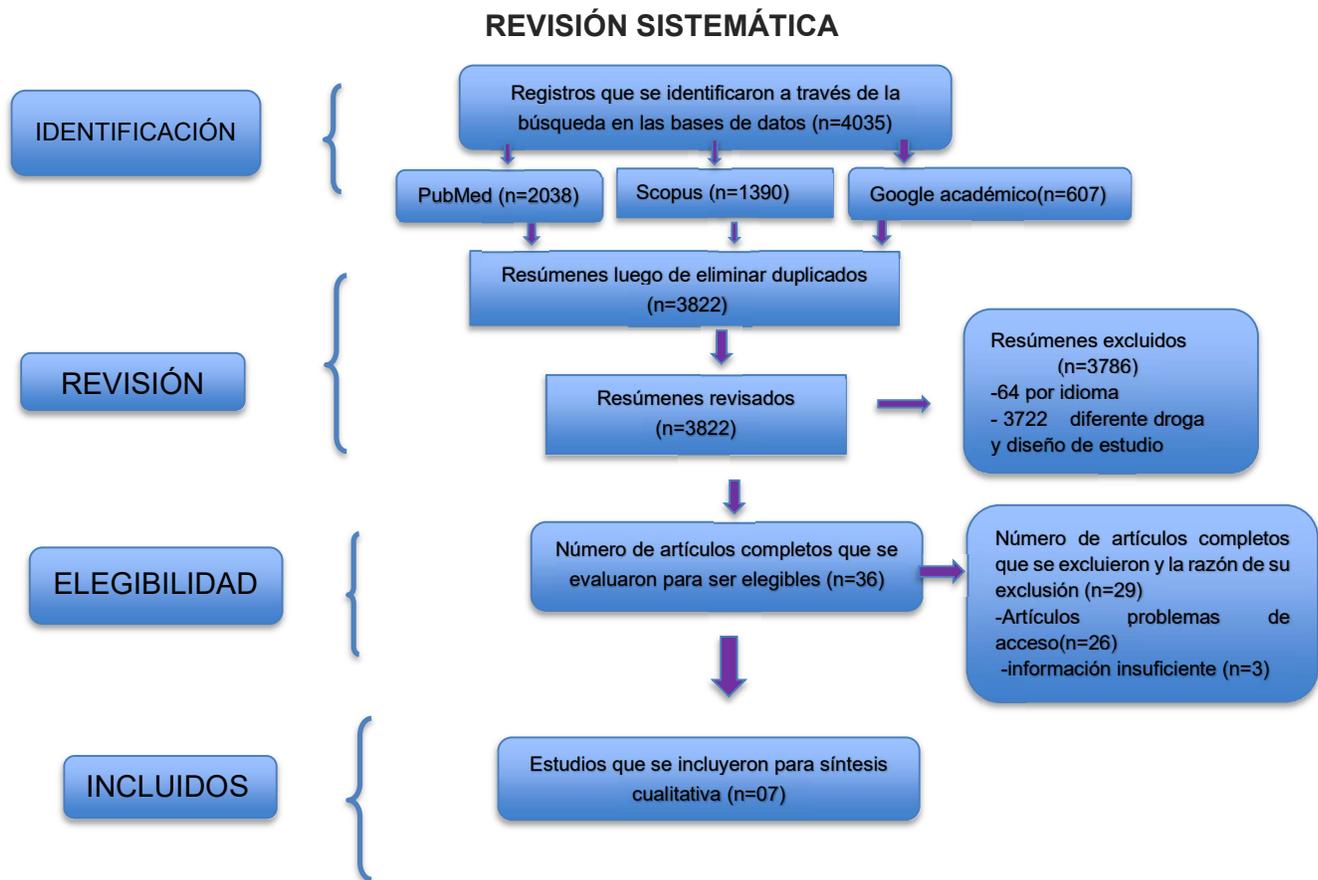


Figura 1:

Diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudios que ilustra el proceso de selección de los artículos incluidos por la revisión sistemática y para la síntesis de datos de los estudios experimentales aleatorios de los efectos benéficos y adversos de la *Menta spicata*. Inclusión: estudios originales, de acceso libre, ensayos experimentales aleatorios (EEA)

realizados in vitro y con animales de experimentación. Exclusión: no se incluyeron tesis, artículos repetidos, incompletos, estudios observacionales como estudio de cohorte, estudio transversal, etc. y realizados en humanos. Se realizó una evaluación detallada de los artículos de por lo menos dos revisores independientes (en total tres), evaluaron la suficiencia de los datos y lo relevante del tema. Fueron identificados cuatro mil treinta y cinco artículos utilizando PubMed (n=2038), Scopus (n=1390) y Google Scholar (n=607) motores de búsqueda. Después de la duplicación se examinaron 3822 registros de los cuales 3786 estudios fueron excluidos, 64 por idiomas diferentes al inglés y español y 3722 por tratarse de diferentes drogas y diseños de estudios. Quedando 36 estudios que fueron sometidos a una selección de texto completo. Se excluyeron un total de 29 artículos completos, por presentar problemas de acceso e información insuficiente, dejando 07 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión y que fueron sometidos para síntesis cualitativa y de datos.

Evaluación del riesgo de sesgo: Los datos de resultados incompletos fue un problema importante que se tuvieron en cuenta en los estudios incluidos (Fig 2). Se evaluó que en los 7 estudios se informó la generación de secuencias aleatorias y el ocultamiento de la asignación (bajo riesgo de sesgo de selección). Mientras que el cegamiento del personal y del material de experimentación empleado no informa su realización en los estudios (riesgo incierto de sesgo de intervención). No hubo falta de datos de los resultados (bajo riesgo de sesgo de falta de datos disponibles), no hubo sesgo de medición de los resultados (bajo riesgo de sesgo de medición del resultado) y Tampoco no hubo sesgo de selección del resultado comunicado (bajo riesgo de sesgo de notificación).

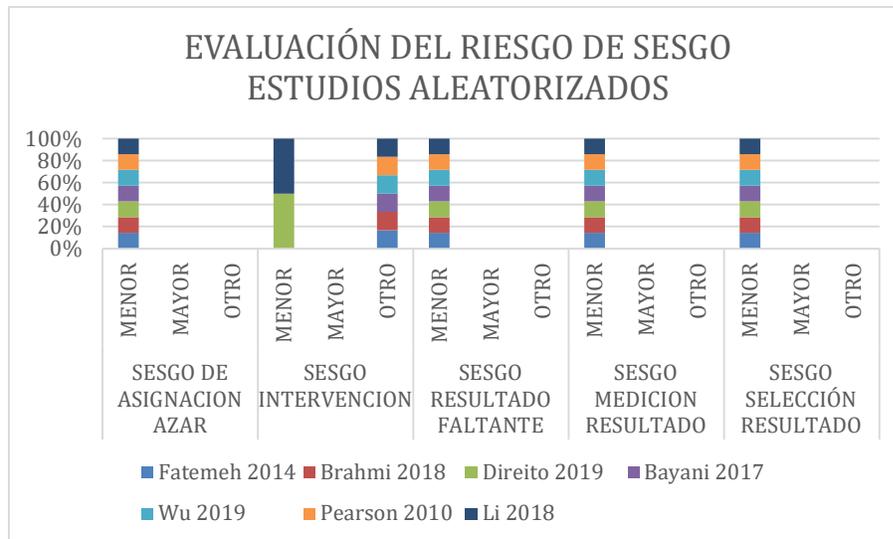


Figura 2 Evaluación del riesgo de sesgo mediante la herramienta de colaboración Cochrane. Los estudios incluidos se evaluaron en busca de defectos metodológicos mediante la herramienta de evaluación del riesgo de sesgo de la colaboración Cochrane⁴⁵ e ilustra el riesgo de cada estudio. Los estudios se indexaron por el apellido del primer autor y el año de publicación. Se evaluaron cinco dominios de riesgo de sesgo para cada estudio incluido (a) derivado del proceso de aleatorización, (b) debido a las desviaciones de las intervenciones previstas, (c) debido a la falta de datos de los resultados, (d) derivado de medición de los resultados, y (e) asociado a la selección del resultado comunicado. Se evaluó que seis de los estudios incluidos, en los cuatro dominios (a,c,d y e) tuvieron sesgo bajo, pero el dominio debido a las desviaciones de las intervenciones previstas solo uno de ellos tuvo menor riesgo³, en los seis restantes no se informó sobre el cegamiento del personal y del material de experimentación empleado, por ello se consideró riesgo incierto de sesgo de intervención.

Actividad antioxidante in vivo e in vitro: Se investigó el efecto antioxidante de los compuestos fenólicos en la Ms. La actividad antioxidante se confirmó por la prueba KRL en la que se observa la capacidad de protección de los glóbulos rojos frente al estrés oxidativo,

además tres estudios utilizaron el ensayo FRAP su poder reductor férrico un estudio⁷ (férrico a su forma ferrosa) un mayor poder reductor alcanzado a 200 mg/ml y el ensayo de eliminación del radical DPPH fue utilizado en tres estudios observándose un aumento de eliminación de radicales libres dependiente de la dosis (máxima respuesta a la concentración de 500 mg/ml)^{3,7,28}. Un estudio utilizó CUPRAC, un ensayo de eliminación de radicales aniónicos superóxido³. El compuesto fenólico relacionado con este efecto es el ácido gálico (ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico) ($30,8 \pm 3,0$ mg)^{3,28} (Tablas 1 y 2) Un estudio⁷ atribuyó el efecto antioxidante principalmente a los principales monoterpenoides, incluidos el mentol, la mentona, la carvona y el 1,8-cineol.

Se estudió como la diabetes inducida por aloxano inhibe las acciones de las enzimas antioxidantes, conduciendo a mayor producción de especies reactivas de oxígeno y, por ello, a un aumento de la peroxidación lipídica,⁴⁰ En la peroxidación de lípidos MDA (actividad antioxidante in vivo) produjo una reducción significativa ($p < 0,0001$) en el nivel de MDA comparándola con el control diabético. Se atribuye la actividad anti oxidante probablemente al carveol una cetona monoterpénica (70,36 %) del aceite de Ms⁴⁰ (Tablas 1 y 2)

Un estudio ⁷ también estudió la capacidad de los AE de Ms para contrarrestar la peroxidación de lípidos, pero utilizando homogeneizados de hígado (órgano metabólico principal susceptible al daño por peroxidación lipídica).de cerdo recién recolectados, la Ms redujo de manera similar (lineal, $p < 0,001$) la peroxidación lipídica (dependiente de la dosis mayor a a 1000 $\mu\text{g} / \text{mL}$.)⁷ También evaluó ⁷ las actividades antioxidantes celulares e intracelulares de la Ms utilizando una línea celular epitelial yeyunal porcina (in vitro) de epitelio intestinal y además utilizó el nematodo *Caenorhabditis elegans* (in vivo alterar las enzimas antioxidantes intracelulares). Muestra la propiedad antioxidante de los AE de Ms para eliminar radicales peroxilo intracelulares (previamente inducidos) e inhibir la formación de diclorofluorescina (DCF) fluorescentes, disminuyendo significativamente el AUC ($p < 0,05$) comparándola con el control, sugiriendo así un efecto protector contra el

daño oxidativo celular⁷ Estos efectos se compararon con los de Trolox,(análogo soluble en agua de la vitamina E.) a 100 µg / ml. Otro ensayo sobre su actividad antioxidante es la activación de protección para neutralizar H₂O₂ ROS con la suplementación del AE de Ms y Trolox que produjo un aumento de ($p < 0.05$) el GSH. La carvona, ulimoneno (6,96%) terpenos insaturados (e terpinenos), terpenos monocíclicos (timol) y monoterpenos (limoneno, 1,8-cineol y carvona) contribuyen a la actividad antioxidante⁷.

El mismo estudio⁷ analizó el efecto antioxidante in vivo con modelo de nematodos, previamente tratados con H₂O₂ para inducir estrés oxidativo agudo, El AE de Ms mostró efectos la tasa de supervivencia en un grado comparable a 10 µg / ml de vitamina C ($p < 0,05$)⁷

Un estudio⁵⁸ estudia la concentración de ácido rosmarínico (AR) de HRAM_{sim} y CM_{sim} fue 49,3 y 0,4 µg / mL, respectivamente. Se identificaron CA, FA y CO en HRAM_{sim} pero no en extracto acuoso de HRAM. HRAM_{sim} (≥ 8 µg / mL) inhibió PGE₂ y NO inducidos por LPS ; HRAM_{sim} (≥ 80 µg / mL) inhibió la liberación de GAG inducida por LPS. RA inhibió la liberación de GAG inducida por LPS.

Actividad antiinflamatoria in vivo e in vitro: El efecto antiinflamatorio mediante la producción de citocinas inflamatorias mediante células RAW 264.7, tratadas LPS, potente inductor de inflamación, evidenciándose la reducción de la secreción de la LI-6. El compuesto fenólico que se relaciona con este efecto es el ácido rosmarínico (AR)(1,04 ± 0,05%)²⁸ (RA; C₁₈ H₁₆ O₈) es un ácido carboxílico polifenólico⁵⁸ (Tablas 1 y 2).

Un estudio³ nos muestra la actividad antiinflamatoria mediante instilación subplantar de carragenina en ratas produciendo un aumento notable del volumen de la pata después de 6 h (60 ± 20%), mientras que el edema de la pata en el grupo con Ms se redujo en un 36% (24 ± 16%)³. Atribuida a las propiedades antiinflamatorias de AR. El mismo estudio³ también muestra como la inflamación aguda y crónica podrían alterar la capacidad de tumorigénesis del cáncer de adenocarcinoma de colon humano. línea celular (células HT-29), evaluando las propiedades de migración y su

relación con la expresión y actividad de MMP. Se realizó el recuento de células que migran al espacio de la herida, en tres campos aleatorios, de cada tratamiento por triplicado, y los datos se expresan como la media \pm DE, el grupo TNBS + Menta verde presentó lesiones y úlceras menos graves³.

Un estudio⁵⁸ mostró el efecto antiinflamatorio utilizando explantes de cartílago de cerdo expuestos anteriormente al estímulo inflamatorio (LPS; 0 o 3 $\mu\text{g} / \text{mL}$) para producir el aumento de la producción de eicosanoides inflamatorios y enzimas catabólicas. La aplicación de HRAM_s (Ms con contenido alto de ácido rosmarínico) indujo una fuerte inhibición dependiente de la dosis de PGE₂ en todas las dosis probadas. La liberación de GAG inducida por LPS fue inhibida significativamente por HRAM_{sim} (80, 240 y 400 $\mu\text{g} / \text{mL}$), pero no por las dosis más bajas.

Otros efectos in vivo e in vitro: Un estudio informó resultados del efecto de la MS en el sistema reproductivo masculino, la fertilidad y la descendencia, encontrando que no presentó cambios significativos ($p < 0,05$) en el peso estándar del testículo derecho, el epidídimo, y la próstata, en la concentración sérica de testosterona, el recuento, de espermatozoides, ni en el número de crías de ratas macho de los grupos experimentales comparado con el control; efecto que se vincula al uso del extracto hidoalcohólico de la Ms⁵³ (Tablas 1 y 2)

Dos estudios investigaron el efecto citoprotector^{7,28} uno de ellos²⁸ induciendo citotoxicidad con 7KC, observándose leves efectos citoprotectores, efecto relacionado con los compuestos fenólicos de la Ms²⁸ en el otro estudio⁷ hubo una reducción significativa en la viabilidad celular en las epiteliales intestinales, cuando la concentración del aceite esencial de Ms fue de 200 $\mu\text{g} / \text{mL}$.⁷ (Tablas 1 y 2)

En un estudio⁴⁰ se controló el flujo sanguíneo de azúcar (FBS), el peso corporal, el perfil de lípidos y el malondialdehído sérico (MDA) después de la inducción de la diabetes. El nivel de glucosa en sangre en ratas que recibieron Ms (300 mg/kg) se redujo significativamente ($p < 0,001$)

comparándola con el control diabético (de $136,00 \pm 3,31$ a $101,83 \pm 4,33$ mg / kg)⁴⁰. La Ms causó significativamente ($p < 0.05$) aumentos en el peso corporal, también una reducción significativa ($p < 0,0001$) de los niveles de colesterol total, triglicéridos y colesterol LDL en ratas diabéticas comparándolas con las de control, resultado comparable con la glibenclamida (fármaco estándar).⁴⁰ El efecto antidiabéticas de la Ms se atribuye a la acción combinada de los compuestos en el extracto de hoja.

Efectos adversos: Un estudio investigó la toxicidad de los extractos de Ms para las células neuronales cuando se aplicaron en concentraciones más altas que las que se usan para la eliminación de radicales⁵⁵. Otro estudio⁵⁸ investiga la viabilidad de los condrocitos, la que se ve afectada por dosis más altas de MS, posiblemente por el aumento excesivo de otros fitoquímicos presentes en la Ms⁵⁸.

También informó⁷ que dosis bajas de carvacrol como 107 y 214 μM han reducido el estrés oxidativo en las células Caco-2, pero las altas (carvacrol 460 μM) aumentan el nivel de ROS en las células⁷.

Li 2018⁶¹ investigó la nefrotoxicidad del extracto acuoso de la Ms, teniendo como metabolito abundante kaempferol. Utilizó cultivo de células en 3D de células de riñón en un chip, con la dosis de 30 μM de kaempferol no se indujo daño celular ni apoptosis en las células renales embrionarias humanas, proporcionando datos de la no toxicidad del modelo in vitro⁶¹.

V. DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática evaluamos los efectos benéficos y adversos de la Ms realizada sin restricción de fecha de publicación que incluyeron 7 estudios experimentales aleatorios realizados en in vivo, con animales de experimentación, y/o in vitro. En general la Ms presenta propiedades benéficas como antiinflamatorias, antioxidantes citioprotectoras, entre otras; y existen pocos estudios que la relacionan con efectos adversos relacionados con el tiempo y la dosis de su uso. Los datos disponibles también presentan un buen perfil de seguridad. La solidez de nuestros

hallazgos se refleja en los efectos benéficos hallados, respaldados en estudios de resultados significativos y en la baja heterogeneidad entre los estudios incluidos.

Mahendran G, Verma SK, y Rahman Lu han publicado la primera revisión sistemática sobre los usos tradicionales, la fitoquímica y la farmacología de la Ms, en 2021 que incluyó además de sus usos tradicionales, los componentes químicos bioactivos y sus actividades farmacológicas, incluyeron estudios realizados con aceite esencial, extractos crudos, o compuestos puros aislados de Ms. En general los resultados demostraron una amplia variedad de efectos biológicos entre ellos, actividad antibacteriana, hepatoprotectora antifúngica, antioxidante, antidiabética, citotóxica, antiinflamatoria, potencial antígenotóxico, larvicida y actividades antiandrogénicas. En el análisis fitoquímico de diferentes partes de Ms se revelaron 35 componentes químicos, que pertenecen a ácidos fenólicos, flavonoides y lignanos.⁷⁴

En sus conclusiones respaldaron los usos tradicionales de la Ms y a través del uso los aceites y extractos esenciales que evidenciaron notables actividades antioxidantes, antiinflamatorias, antimicrobianas, anticancerígenas, y hepatoprotectoras. Sin embargo, recomendaron más estudios, sobre todo experimentos in vivo y ensayos clínicos en humanos para así evaluar mecanismos celulares y moleculares que se basen en investigaciones farmacológicas, bioactivas y seguras para dar una base científica a su uso tradicional⁷⁴.

Tang 2016 Wang 2018 informaron en sus estudios realizados que la menta presenta efectos biológicos, como antioxidantes, antiinflamatorias, anticancerígenas y antimicrobianas. el efecto antioxidante se atribuye a los principales compuestos identificados como el ácido rosmarínico ($160,4 \pm 0,85 \mu\text{g}/\text{mg}$) y a su contenido total de flavonoides fenólicos⁷¹

Akdogan et al., 2004 y Kumar et al., 2008 publicaron un estudio en el que muestran que la Ms tiene efectos adversos sobre el sistema reproductivo de ratas macho, reduciendo la concentración sérica de testosterona libre, proponiéndolo como un agente antiandrogénico, cuando utiliza en sus estudios el extracto de Ms en dosis más altas y por tiempo más

prolongado.^{63,64} Los resultados mostrados por Nozhat 2014, muestran que la Ms no tiene efectos tóxicos en la dosis administrada en su estudio no presentó cambios significativos ($p < 0,05$ grupo control comparado con el experimental)) (Tablas 1 y 2) sin embargo, altos niveles y el uso prolongado puede causar daños irreversibles al sistema reproductor masculino y efectos adversos sobre la fertilidad masculina⁵³.

Kaisoon, 2011]. realizó un estudio en el que determinó que los compuestos fenólicos tienen altas actividades antioxidantes in vitro e in vivo y están asociadas a su capacidad para eliminar radicales libres, romper reacciones en cadena y quelación de metales⁶⁵. En un estudio considerado en la presente revisión, se evidenció la cantidad alta de compuestos fenólicos expresada en ácido gálico de la Ms. ($30,8 \pm 3,0$ mg)⁶⁵. además mostró la mejor capacidad de eliminación del radical DPPH($p < 0,05$)²⁸. Costa, 2012 investigó el cómo el ácido rosmarínico (ácidos hidroxicinámicos) (0,66 a 12,5 mg / g de extracto seco)³, ejerce efectos antialérgicos y antiinflamatorios al reducir los niveles de citocinas inflamatorias, quimiocinas y anticuerpos antialérgicos⁶⁶, según Según Sanbongi, este ácido fenólico inhibe la inflamación alérgica inducida por alérgenos de ácaros en un modelo de ratón⁶⁷, Brahmi ,2018 estudió los el efecto antiinflamatorio a través de detección de valores de citocinas inferiores al límite de detección (IL-6: 5 pg / mL), la Ms redujo la secreción de la IL-6. a un valor no detectables, estadísticamente significativo ($p < 0,05$)²⁸.

Direito 2019 la actividad antiinflamatoria de la Ms, disminuyendo notablemente el edema de la pata de ratas tratadas previamente con carragenina ($p < 0,01$) y utilizando los controles (indometacina, trolox y tempol) que muestran efecto similar al de la Ms³. También estudió como la incubación del extracto de Ms con células HT-29 inhibió la invasión celular en más del 50% en comparación con las muestras de control y las diferencias entre las medias de cada grupo fueron estadísticamente significativo³ (proliferación de células HT-29. $p < 0,001$ frente al control) Un estudio⁷ evaluó el efecto citoprotector de la Ms después de la citotoxicidad en células IPEC-J2 (tratadas previamente con bromuro de

3- (4,5-dimetiltiazol-2-il) -2,5 difeniltetrazolio MTT), encontrándose una reducción significativa en la viabilidad celular ($p < 0.05$)⁷. Sun,2014⁷⁰ estudió como los AE de diferentes especies de *mentha* habían mostrado efectos citotóxicos sobre las células cancerosas (cáncer gástrico SGC-7901, carcinoma de pulmón SPC-A1) ($p \leq 0.05$)⁷⁰

También estudia³ la actividad antioxidante al producir una notable actividad reductora de iones férricos valor promedio $25,86 \pm 0,77 \mu\text{mol Fe}^{2+}/\text{mL}$ y en el ensayo CUPRAC un efecto antioxidante significativo con un valor medio de $37,47 \pm 0,67 \mu\text{mol} / \text{mL}$ y el valor de captación de radicales DPPH con un valor promedio de $2.64 \pm 0.03 \text{ mg}/\text{mL}$ por ello se evidencia que su actividad antioxidante es crucial para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria del intestino.

Se estudió el poder reductor⁴⁰ de la Ms $0.026 \pm 0.001 \text{ EC}_{50} \text{ mg} / \text{mL}$, que produjo una reducción significativa ($P < 0,01$) en flujo sanguíneo de azúcar (FBS), colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas-colesterol de baja densidad y malondialdehído sérico (MDA) en ratas diabéticas que se comparan con los efectos de la glibenclamida (efecto hipoglucemiante de la Ms fue comparable y significativo $p = 0,05$ más que la glibenclamida).⁴⁰. La actividad antidiabética se relaciona con compuestos polisacáridos, flavonoides, terpenoides, taninos, monoterpenoides (carvona, limoneno, mentona, mentol, pulegona, dihidrocarvona y *s*-carveol en aceite de Ms). La actividad de hipoglucemia se considera la combinación de los efectos de estos compuestos⁴⁰. Ullagaddi 1999 estudió como la administración de la Ms aumentó las actividades de los antioxidantes no enzimáticos séricos, las enzimas antioxidantes de los eritrocitos y disminuyó notablemente la peroxidación de lípidos en los eritrocitos y el plasma en pacientes diabéticos⁶⁸. Barbalho 2009 muestra resultados semejantes en los que la Ms redujo la glucosa sanguínea, y también disminuyó el perfil lipídico⁶⁹

Furtado 2008⁷⁰ estudió las actividades del AR que son antioxidantes, antiinflamatorios, antitumorales, inmunomoduladores y antivirales. antiinflamatorio de la AR. Mostrando inhibición significativa en la inflamación inducida por lipopolisacárido (LPS) especialmente al inhibir

las quimiocinas de macrófagos (MAPK).⁵⁸

Pearson 2010 detalla en su estudio, sobre la protección contra la inflamación inducida por LPS en cartílago. Indica en su estudio que no se obtuvieron pruebas que convencen sobre el papel importante de la AR.⁵⁸

Li 2018 ⁶¹ evaluó la nefrotoxicidad del extracto acuoso de la Ms in vitro utilizando un entorno similar a un tejido renal, un riñón en un chip para evaluar la nefrotoxicidad del kaempferol, (flavonoide) sus resultados mostraron que no se produjo daño celular ni apoptosis en las células renales embrionarias humanas⁶¹. Park 2009 estudió los efectos benéficos de este metabolito indicando sus efectos antioxidantes al suprimir la activación del factor de transcripción inflamatorio NF- κ B a través de NIK / IKK y MAPK en riñones de rata envejecida⁷³.

En general evaluamos 7 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión en los estudiamos los efectos benéficos de la Ms (antioxidantes, antiinflamatorios, citoprotector, hipoglicemiante entre otras) relacionados con los metabolitos secundarios presentes en el AE, en su contenido en flavonoides y fenoles⁶. Además revisamos estudios sobre sus efectos adversos relacionados con el uso prolongado y el aumento de la dosis de la Ms^{53,62}, las que consideramos no ser suficientes⁵⁶. No encontramos revisiones sistemáticas específicas, realizadas sobre nuestra investigación, y las investigaciones realizadas sobre el tema debimos ampliar en el tiempo (sin distinción), por carecer de ellos. Se incluyeron estudios realizados in vitro e in vivo en animales de experimentación, excluimos las realizadas en seres humanos y los estudios observacionales. En nuestro análisis del riesgo de sesgo encontramos bajo riesgo para cuatro de los dominios, pero el dominio debido a las desviaciones de las intervenciones previstas solo en uno de ellos tuvo menor riesgo³, en los seis restantes se muestra incierto al no dar información sobre el cegamiento del personal y del material de experimentación empleado, por ello por consenso incluimos los siete estudios.

Consideramos, que según los estudios revisados la Ms tiene efectos benéficos, pero aún deben realizarse más estudios para evaluar el

posible daño en células humanas normales.

VI. CONCLUSIONES

- En la presente revisión sistemática se establecieron los posibles efectos terapéuticos de “*Menta spicata*” “yerbabuena” reportados por los estudios revisados, relacionados con los metabolitos secundarios presentes.
- Se establecieron los efectos adversos relacionados con la dosis y el tiempo de uso de la Ms reportados por los estudios revisados.
- Se deben realizar más estudios para determinar con base científica más sólida las propiedades benéficas y adversas de la Ms.

VII. RECOMENDACIONES

- Estudios de investigación sobre la toxicidad y seguridad de los extractos de Ms.
- Buen candidato para futuras investigaciones y el desarrollo de bases científicas que permitan su uso en humanos.

REFERENCIAS

1. Kisling LA, Stiegmann RA. Alternative Medicine. [Updated 2020 Jul 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538520/>
2. Lordani TVA, de Lara CE, Ferreira FBP, de Souza Terron Monich M, Mesquita da Silva C, Felicetti Lordani CR, Giacomini Bueno F, Vieira Teixeira JJ, Lonardoni MVC. Efectos terapéuticos de las plantas medicinales en la cicatrización de heridas cutáneas en humanos: una revisión sistemática. *Mediadores Inflamm*. 2018 1 de abril; 2018: 7354250. doi: 10.1155 / 2018/7354250. PMID: 29805312; PMCID: PMC5901822. M
3. Direito R, Rocha J, Lima A, Gonçalves MM, Duarte MP, Mateus V, Sousa C, Fernandes A, Pinto R, Boavida Ferreira R, Sepodes B, Figueira ME. Reducción de la inflamación y la lesión del colon por un extracto fenólico de menta verde en la enfermedad intestinal experimental en ratones. *Medicamentos (Basilea)*. 6 de junio de 2019; 6 (2): 65. doi: 10.3390 / medicinas6020065. PMID: 31174376; PMCID: PMC6630206
4. Gonçalves S, Moreira E, Grosso C, Andrade PB, Valentão P, Romano A. Perfil fenólico, actividad antioxidante y actividad inhibidora de enzimas de extractos de plantas aromáticas utilizadas en la dieta mediterránea. *J Food Sci Technol*. Enero de 2017; 54 (1): 219-227. doi: 10.1007 / s13197-016-2453-z. Publicación electrónica del 26 de diciembre de 2016. PMID: 28242919; PMCID: PMC5305718.
5. Lasrado JA, Nieman KM, Fonseca BA, Sanoshy KD, Schild AL, Herrlinger KA. Safety and tolerability of a dried aqueous spearmint extract. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2017 Jun;86:167-176. doi: 10.1016/j.yrtph.2017.03.005. Epub 2017 Mar 7. PMID: 28286189.
6. Bardaweel, SK, Bakchiche, B., ALSalamat, HA, Rezzoug, M., Gherib, A. y Flamini, G. (2018). Composición química, actividades antioxidantes, antimicrobianas y antiproliferativas del aceite esencial de *Mentha spicata* L. (Lamiaceae) del atlas argelino sahariano. *Medicina complementaria y alternativa de BMC* , 18 (1), 201. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2274-x>
7. Wu Z, Tan B, Liu Y, Dunn J, Martorell Guerola P, Tortajada M, Cao Z, Ji P. Chemical Composition and Antioxidant Properties of Essential Oils from Peppermint, Native

- Spearmint and Scotch Spearmint. *Molecules*. 2019 Aug 2;24(15):2825. doi: 10.3390/molecules24152825. PMID: 31382468; PMCID: PMC6696458.
8. Bastaki SM, Adeghate E, Amir N, Ojha S, Oz M. El mentol inhibe el estrés oxidativo y la inflamación en la colitis inducida por ácido acético en la mucosa del colon de rata. *Am J Transl Res*. 2018 15 de diciembre; 10 (12): 4210-4222. PMID: 30662664; PMCID: PMC6325525.
 9. Ahmed HM. Investigaciones etnomedicinales, fitoquímicas y farmacológicas de *Perilla frutescens* (L.) Britt. *Moléculas*. 28 de diciembre de 2018; 24 (1): 102. doi: 10.3390 / moléculas24010102. PMID: 30597896; PMCID: PMC6337106.
 10. Khan H, Sureda A, Belwal T, Çetinkaya S, Süntar İ, Tejada S, Devkota HP, Ullah H, Aschner M. Polifenoles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes. *Autoimmun Rev*. 2019 Julio; 18 (7): 647-657. doi: 10.1016 / j.autrev.2019.05.001. Publicación electrónica 3 de mayo de 2019 PMID: 31059841; PMCID: PMC6588481.
 11. Peng J, Zheng TT, Li X, Liang Y, Wang LJ, Huang YC, Xiao HT. Alcaloides derivados de plantas: los agentes modificadores de enfermedades prometedoras para la enfermedad inflamatoria intestinal. *Front Pharmacol*. 12 de abril de 2019; 10: 351. doi: 10.3389 / fphar.2019.00351. PMID: 31031622; PMCID: PMC6473079.
 12. Salaritabar A, Darvishi B, Hadjiakhoondi F, Manayi A, Sureda A, Nabavi SF, Fitzpatrick LR, Nabavi SM, Bishayee A. Potencial terapéutico de los flavonoides en la enfermedad inflamatoria intestinal: una revisión completa. *Mundial J Gastroenterol*. 2017 28 de julio; 23 (28): 5097-5114. doi: 10.3748 / wjg.v23.i28.5097. PMID: 28811706; PMCID: PMC5537178.
 13. Ali-Shtayeh MS, Jamous RM, Abu-Zaitoun SY, Khasati AI, Kalbouneh SR. 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 Oct 20;2019:3834265. doi: 10.1155/20+-19/3834265. PMID: 31772594; PMCID: PMC6854165.
 14. Ribeiro-Filho J, da Silva Brandi J, Ferreira Costa H, Carla de Paula Medeiros K, Alves Leite J, Pergentino de Sousa D, Regina Piuvezam M. Carvone Enantiomers Modulan diferencialmente la inflamación de las vías respiratorias mediada por IgE

- en ratones. *Int J Mol Sci.* 2020 3 de diciembre; 21 (23): 9209. doi: 10.3390 / ijms21239209. PMID: 33287119; PMCID: PMC7731315.
15. Jamous RM, Abu-Zaitoun SY, Akkawi RJ, Ali-Shtayeh MS. Potenciales antioxidantes y antiobesidad de plantas medicinales palestinas seleccionadas. *Complemento basado en Evid Alternat Med.* 2018 13 de junio; 2018: 8426752. doi: 10.1155 / 2018/8426752. PMID: 30026782; PMCID: PMC6031216.
 16. Abbas MA, Oriquat GA, Abbas MM, Al-Najjar BO, Kandil YI. Actividades hipolipidémicas y secretagogas de insulina de (R) - (-) - Carvona. *Malasia J Med Sci.* Diciembre de 2020; 27 (6): 39-52. doi: 10.21315 / mjms2020.27.6.5. Epub 2020 29 de diciembre. PMID: 33447133; PMCID: PMC7785269.
 17. Dai M, Wu L, Yu K, Xu R, Wei Y, Chinnathambi A, Alahmadi TA, Zhou M. D-Carvone inhibit cerebral ischemia/reperfusion induced inflammatory response TLR4/NLRP3 signaling pathway. *Biomed Pharmacother.* 2020 Dec;132:110870. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110870. Epub 2020 Oct 17. PMID: 33080468.
 18. Chen G, Song Y, Ma F, Ma Y. Anti-arthritic activity of D-carvone against complete Freund's adjuvant-induced arthritis in rats through modulation of inflammatory cytokines. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2020 Nov 1;24(6):453-462. doi: 10.4196/kjpp.2020.24.6.453. PMID: 33093267; PMCID: PMC7585598.
 19. Gopalakrishnan T, Ganapathy S, Veeran V, Namasivayam N. Preventive effect of D-carvone during DMBA induced mouse skin tumorigenesis by modulating xenobiotic metabolism and induction of apoptotic events. *Biomed Pharmacother.* 2019 Mar;111:178-187. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.071. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30583225.
 20. Sato R, Sasaki A, Mori Y, Komai M, Kamo S, Onuki M, Seki T, Kawabe Z, Miyajima S, Tomoshige S, Kawasaki T, Sato S, Nakamura T, Kubo N, Takeda S, Date S, Okamoto S, Boonyaritthongchai P, Thirapanmethee K, Chomnawang MT, Bongcheewin B, Nguyen TL, Nguyen HLT, Le HT, Nakamura Y, Kuramochi K. Investigation on the Epoxidation of Piperitenone, and Structure-activity Relationships of Piperitenone Oxide for Differentiation-inducing Activity. *J Oleo Sci.* 2020 Aug 6;69(8):951-958. doi: 10.5650/jos.ess19278. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32641605.

21. Mogosan C, Vostinaru O, Oprean R, Heghes C, Filip L, Balica G, Moldavan RI. Un análisis comparativo de la composición química, los efectos antiinflamatorios y antinociceptivos de los aceites esenciales de tres especies de mentha cultivadas en Rumania. *Moléculas*. 2017 10 de febrero; 22 (2): 263. doi: 10.3390 / moléculas22020263. PMID: 28208614; PMCID: PMC6155945.
22. Shin M, Liu QF, Choi B, Shin C, Lee B, Yuan C, Song YJ, Yun HS, Lee IS, Koo BS, Cho KS. Neuroprotective Effects of Limonene (+) against A β 42-Induced Neurotoxicity in a Drosophila Model of Alzheimer's Disease. *Biol Pharm Bull*. 2020 Mar 1;43(3):409-417. doi: 10.1248/bpb.b19-00495. Epub 2019 Dec 24. PMID: 31875578.
23. Srinivas US, Tan BWQ, Vellayappan BA, Jeyasekharan AD. ROS y la respuesta al daño del ADN en el cáncer. *Redox Biol*. Julio de 2019; 25: 101084. doi: 10.1016 / j.redox.2018.101084. Publicación electrónica del 21 de diciembre de 2018 PMID: 30612957; PMCID: PMC6859528.
24. Sun MS, Jin H, Sun X, Huang S, Zhang FL, Guo ZN, Yang Y. Daño de radicales libres en la lesión por isquemia-reperfusión: un obstáculo en el accidente cerebrovascular isquémico agudo después de la terapia de revascularización. *Oxid Med Cell Longev*. 31 de enero de 2018; 2018: 3804979. doi: 10.1155 / 2018/3804979. PMID: 29770166; PMCID: PMC5892600.
25. da Silva Ramos R, Rodrigues AB, Farias AL, Simões RC, Pinheiro MT, Ferreira RM, Costa Barbosa LM, Picanço Souto RN, Fernandes JB, Santos LD, de Almeida SS. Composición química y actividades antioxidantes, citotóxicas, antimicrobianas y larvicidas *in vitro* del aceite esencial de *Mentha piperita* L. (Lamiaceae). *ScientificWorldJournal*. 2017; 2017: 4927214. doi: 10.1155 / 2017/4927214. Publicación electrónica del 1 de enero de 2017 PMID: 28116346; PMCID: PMC5237462.
26. He L, He T, Farrar S, Ji L, Liu T, Ma X. Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. *Cell Physiol Biochem*. 2017;44(2):532-553. doi: 10.1159/000485089. Epub 2017 Nov 17. PMID: 29145191.
27. Smirnoff N. Metabolismo y funciones del ácido ascórbico: una comparación de plantas y mamíferos. *Free Radic Biol Med*. Julio de 2018; 122: 116-129. doi:

- 10.1016 / j.freeradbiomed.2018.03.033. Publicación electrónica del 20 de marzo de 2018. PMID: 29567393; PMCID: PMC6191929.
28. Brahmí F, Nury T, Debbabi M, Hadj-Ahmed S, Zarrouk A, Prost M, Madani K, Boulekbache-Makhlouf L, Lizard G. Evaluación de las propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y citoprotectoras de los extractos etanólicos de menta de Argelia en 7- Macrófagos murinos RAW 264.7 tratados con cetocolesterol. *Antioxidantes (Basilea)*. 2018 6 de diciembre; 7 (12): 184. doi: 10.3390 / antiox7120184. PMID: 30563252; PMCID: PMC6315783.
29. Bodalska A, Kowalczyk A, Włodarczyk M, Fecka I. Análisis de la composición polifenólica de un producto medicinal a base de hierbas-tintura de menta. *Moléculas*. 2019 24 de diciembre; 25 (1): 69. doi: 10,3390 / moléculas25010069. PMID: 31878211; PMCID: PMC6983185.
30. El Kamouni S, El Kebbaj R, Andreoletti P, El Ktaibi A, Rharrassi I, Essamadi A, El Kebbaj MS, Mandard S, Latruffe N, Vamecq J, Nasser B, Cherkaoui-Malki M. Efecto protector de los aceites de argán y oliva contra Estrés oxidativo e inflamación inducidos por LPS en hígados de ratones. *Int J Mol Sci*. 19 de octubre de 2017; 18 (10): 2181. doi: 10.3390 / ijms18102181. PMID: 29048364; PMCID: PMC5666862.
31. Brahmí F, Hadj-Ahmed S, Zarrouk A, Bezine M, Nury T, Madani K, Chibane M, Vejux A, Andreoletti P, Boulekbache-Makhlouf L, Lizard G. Evidence of biological activity of *Mentha* species extracts on apoptotic and autophagic targets on murine RAW264.7 and human U937 monocytic cells. *Pharm Biol*. 2017 Dec;55(1):286-293. doi: 10.1080/13880209.2016.1235208. PMID: 27927076; PMCID: PMC6130740.
32. Yang C, Chen H, Chen H, Zhong B, Luo X, Chun J. Actividades antioxidantes y anticancerígenas del aceite esencial de Gannan Navel Orange Peel. *Moléculas*. 22 de agosto de 2017; 22 (8): 1391. doi: 10,3390 / moléculas22081391. PMID: 28829378; PMCID: PMC6152265.
33. Mahboubi M. *Mentha spicata* L. aceite esencial, fitoquímica y su eficacia en la flatulencia. *J Tradit Complement Med*. 28 de septiembre de 2018; 11 (2): 75-81. doi: 10.1016 / j.jtcme.2017.08.011. PMID: 33728265; PMCID: PMC7936090.
34. Avelar Rodríguez D, Ryan PM, Toro Monjaraz EM, Ramirez Mayans JA, Quigley EM. Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado en niños: una revisión de vanguardia. *Pediatr delantero*. 4 de septiembre de 2019; 7: 363. doi: 10.3389 / fped.2019.00363. PMID: 31552207; PMCID: PMC6737284.

35. Caro DC, Rivera DE, Ocampo Y, Franco LA, Salas RD. Evaluación farmacológica de *Mentha spicata* L. y *Plantago major* L., plantas medicinales utilizadas para tratar la ansiedad y el insomnio en la costa caribe colombiana. Complemento basado en Evid Alternat Med. 7 de agosto de 2018; 2018: 5921514. doi: 10.1155 / 2018/5921514. PMID: 30158996; PMCID: PMC6106973.
36. Ruscio AM, Hallion LS, Lim CCW, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, Alonso J, Andrade LH, Borges G, Bromet EJ, Bunting B, Caldas de Almeida JM, Demyttenaere K, Florescu S, de Girolamo G, Gureje O, Haro JM, He Y, Hinkov H, Hu C, de Jonge P, Karam EG, Lee S, Lepine JP, Levinson D, Mneimneh Z, Navarro-Mateu F, Posada-Villa J, Slade T, Stein DJ, Torres Y, Uda H, Wojtyniak B, Kessler RC, Chatterji S, Scott KM. Comparación transversal de la epidemiología del trastorno de ansiedad generalizada del DSM-5 en todo el mundo. Psiquiatría JAMA. 2017 1 de mayo; 74 (5): 465-475. doi: 10.1001 / jamapsychiatry.2017.0056. PMID: 28297020; PMCID: PMC5594751.
37. Maron E, Nutt D. Marcadores biológicos del trastorno de ansiedad generalizada. Diálogos Clin Neurosci. Junio de 2017; 19 (2): 147-158. doi: 10.31887 / DCNS.2017.19.2 / dnutt. PMID: 28867939; PMCID: PMC5573559.
38. German-Ponciano LJ, Rosas-Sánchez GU, Rivadeneyra-Domínguez E, Rodríguez-Landa JF. Avances en el estudio preclínico de algunos flavonoides como posibles agentes antidepressivos. Scientifica (El Cairo). 2018 1 de febrero; 2018: 2963565. doi: 10.1155 / 2018/2963565. PMID: 29623232; PMCID: PMC5829422.
39. El Hassani FZ. Caracterización, actividades y usos etnobotánicos de la especie *Mentha* en Marruecos. Heliyon. 19 de noviembre de 2020; 6 (11): e05480. doi: 10.1016 / j.heliyon.2020.e05480. PMID: 33294657; PMCID: PMC7689164.
40. Bayani M, Ahmadi-Hamedani M, Jebelli Javan A. Estudio de las actividades hipoglucémicas, hipocolesterolémicas y antioxidantes del extracto acuoso de hojas de *Mentha Spicata* iraní en ratas diabéticas. Irán J Pharm Res. Invierno de 2017; 16 (Supl.): 75-82. PMID: 29844778; PMCID: PMC5963648.
41. Torres-Martínez Y, Arredondo-Espinoza E, Puente C, González-Santiago O, Pineda-Aguilar N, Balderas-Rentería I, López I, Ramírez-Cabrera MA. Síntesis de nanopartículas de plata utilizando un extracto de *Mentha spicata* y evaluación de su actividad anticancerígena y citotóxica. PeerJ. 9 de diciembre de 2019; 7: e8142. doi: 10.7717 / peerj.8142. PMID: 31844570; PMCID: PMC6907090

42. VILLASIS-KEEVER, Miguel Ángel et al. La revisión sistemática y el metaanálisis como herramientas de apoyo para la clínica y la investigación. *Rev. alerg. Méx.* [online]. 2020, vol.67, n.1, pp.62-72. Epub 16-Sep-2020. ISSN 2448-9190. <https://doi.org/10.29262/ram.v67i1.733>
43. GRIJALVA, Paola K.; CORNEJO, Galo E.; GÓMEZ, Raquel R.; REAL, Karina P. y FERNANDEZ, Alejandro. Herramientas colaborativas para revisiones sistemáticas *Revista espacios* ISSN 0798 1015 Vol. 40 (Nº 25) Año 2019. Pág. 9.
44. Fernandez-Chinguel Jose E, Zafra-Tanaka Jessica H, Goicochea-Lugo Sergio, Peralta Christopher I, Taype-Rondan Alvaro. Aspectos básicos sobre la lectura de revisiones sistemáticas y la interpretación de meta-análisis. *Acta méd. Peru* [Internet]. 2019 Abr [citado 2021 Jun 15]; 36(2): 157-169. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172019000200013&lng=es.
45. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: una herramienta revisada para evaluar el riesgo de sesgo en ensayos aleatorizados. *BMJ* 2019; **366** : l4898
46. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) para evaluar la calidad de los estudios no aleatorios en metanálisis. Instituto de Investigación del Hospital de Ottawa. 2014.
47. Ana Beatriz Pizarroa, Sebastián Carvajal b, Adriana Buitrago-López ¿Cómo evaluar la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas a través de la herramienta AMSTAR? Assessing the methodological quality of systematic reviews using the AMSTAR tool *Revista Colombiana de Anestesiología*. 4 de enero de 2021.
48. Schünemann HJ, Cuello C, Akl EA, Mustafa RA, Meerpohl JJ, Thayer K, Morgan RL, Gartlehner G, Kunz R, Katikireddi SV, Sterne J, Higgins JP, Guyatt G; Grupo de Trabajo GRADE. Directrices GRADE: 18. Cómo se deben utilizar ROBINS-I y otras herramientas para evaluar el riesgo de sesgo en estudios no aleatorizados para calificar la certeza de un conjunto de pruebas. *J Clin Epidemiol*. Julio de 2019; 111: 105-114. doi: 10.1016 / j.jclinepi.2018.01.012. Publicación electrónica del 9 de febrero de 2018 PMID: 29432858; PMCID: PMC6692166.

49. Manual de Bioseguridad NORMA TÉCNICA N° 015 - MINSA / DGSP - V-0145 LIMA PERÚ 2004 <https://faest.cayetano.edu.pe/images/stories/upcyd/sgc-sae/normas->
50. Código de ética en investigación de la Universidad César Vallejo, la Resolución de Consejo Universitario N° 0340-2021/UCV Trujillo, 10 de mayo de 2021
51. Bazo Alvarez, Juan Carlos (2021): Scoping Review protocol for the study "Current practices in missing data handling for interrupted time series studies performed on individual-level data: a scoping review in health research". University College London. Workflow. <https://doi.org/10.5522/04/14327717.v1>
52. Bramer, WM, Rethlefsen, ML, Kleijnen, J. *et al.* Combinaciones óptimas de bases de datos para búsquedas bibliográficas en revisiones sistemáticas: un estudio exploratorio prospectivo. *Syst Rev* **6**, 245 (2017).
53. Nozhat F, Alae S, Behzadi K, Azadi Chegini N. Evaluación de los posibles efectos tóxicos de la menta verde (*Mentha spicata*) en el sistema reproductivo, la fertilidad y el número de crías en ratas macho adultas. *Avicenna J Phytomed.* 2014 Noviembre; 4 (6): 420-9. PMID: 25386406; PMCID: PMC4224956.
54. Čavar Zeljković S, Šišková J, Komzáková K, De Diego N, Kaffková K, Tarkowski P. Compuestos fenólicos y actividad biológica de especies seleccionadas de *mentha*. *Plantas*. 2021; 10 (3): 550.
55. Tafrihi M, Imran M, Tufail T, Gondal TA, Caruso G, Sharma S, Sharma R, Atanassova M, Atanassov L, Valere Tsouh Fokou P, Pezzani R. Las maravillosas actividades del género *Mentha*: no solo propiedades antioxidantes. *Moléculas*. 2021; 26 (4): 1118.
56. Hanafy DM, Burrows GE, Prenzler PD, Hill RA. Papel potencial de los extractos fenólicos de mentha en el manejo del estrés oxidativo y la enfermedad de Alzheimer. *Antioxidantes* [Internet]. MDPI AG; 2020 17 de julio; 9 (7): 631. Disponible en:
57. Park Y, Baek SA, Choi Y, Kim J, Park S. Perfil metabólico de nueve especies de mentha y predicción de sus propiedades antioxidantes mediante quimiometría. *Moléculas* [Internet]. MDPI AG; 11 de enero de 2019; 24 (2): 258. Disponible en:
58. Pearson, W., Fletcher, RS, Kott, LS y *col.* Protección contra la inflamación y degradación del cartílago inducida por LPS proporcionada por un extracto biológico de *Mentha spicata*. *BMC Complement Altern Med* **10**, 19 2010.

59. Kalembe-Drożdż M, Kwiecień I, Szewczyk A, Cierniak A, Grzywacz-Kisielewska A. Fermented Vinegars from Apple Peels, Raspberries, Rosehips, Lavender, Mint, and Rose Petals: The Composition, Antioxidant Power, and Genoprotective Abilities in Comparison to Acetic Macerates, Decoctions, and Tinctures. *Antioxidants* (Basel). 2020 Nov 13;9(11):1121. doi: 10.3390/antiox9111121. PMID: 33202797; PMCID: PMC7697089.
60. Abdul Qadir M, Shahzadi SK, Bashir A, Munir A, Shahzad S. Evaluation of Phenolic Compounds and Antioxidant and Antimicrobial Activities of Some Common Herbs. *Int J Anal Chem*. 2017;2017:3475738. doi: 10.1155/2017/3475738. Epub 2017 Feb 16. PMID: 28316626; PMCID: PMC5337800.
61. 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 Sep 28;9:1067. doi: 10.3389/fphar.2018.01067. PMID: 30356895; PMCID: PMC6190883.
62. Amat-Ur-Rasool H, Symes F, Tooth D, Schaffert LN, Elmorsy E, Ahmed M, Hasnain S, Carter WG. Potential Nutraceutical Properties of Leaves from Several Commonly Cultivated Plants. *Biomolecules*. 2020 Nov 15;10(11):1556. doi: 10.3390/biom10111556. PMID: 33203123; PMCID: PMC7698063.
63. Akdogan M, Ozguner M, Kocak A. Effects of peppermint teas on plasma testosterone, follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone levels and testicular tissue in rats. *Urology*. 2004b;64:394–398.
64. Kumar V, Kural MR, Pereira BMJ, Roy P. Spearmint induced hypothalamic oxidative stress and testicular anti-androgenicity in male rats – altered levels of gene expression, enzymes and hormones. *Food Chem Toxicol*. 2008;46:3563–3570.
65. Kaisoon, O .; Siriamornpun, S .; Weerapreeyakul, N .; Meeso, N. Compuestos fenólicos y actividades antioxidantes de flores comestibles de Tailandia. *J. Funct. Foods* **2011** , 3 , 88–99
66. Costa, RS; Carneiro, TCB; Cerqueira-Lima, AT; Queiroz, NV; Alcântara-Neves, NM; Pontes-de-Carvalho, LC; da Silva Velozo, E .; Oliveira, EJ; Figueiredo, CA *Ocimum gratissimum* Linn. y ácido rosmarínico, atenúan la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias en un modelo experimental de alergia respiratoria a *Blomia tropicalis*. *En t. Immunopharmacol*. **2012** , 13 , 126-134.

67. Sanbongi, C .; Takano, H .; Osakabe, N .; Sasa, N .; Natsume, M .; Yanagisawa, R .; Inoue, K.-I .; Sadakane, K .; Ichinose, T .; Yoshikawa, T. El ácido rosmarínico en el extracto de perilla inhibe la inflamación alérgica inducida por alérgenos de ácaros, en un modelo de ratón. *Clin. Exp. Alergia* **2004** , 34 , 971-977
68. Ullagaddi R, Mahendrakar P, Bondada A. Eficacia de las hojas de menta (*Mentha spicata* L) para combatir el estrés oxidativo en la diabetes tipo 2. *Life Sci.* 1999; 1 : 1–7.
69. Barbalho SM, Spada APM, Oliveira EP de, Paiva-Filho ME, Martuchi KA, Leite NC, Deus RM, Sasaki V, Braganti LS, Oshiiwa M. *Mentha piperita* efectos sobre los lípidos plasmáticos de ratas wistar. *Braz. Arco. Biol. Technol.* 2009; 52 : 1137–43
70. Sun, Z .; Wang, H .; Wang, J .; Zhou, L .; Yang, P. Composición química y actividades antiinflamatorias, citotóxicas y antioxidantes del aceite esencial de hojas de *mentha piperita* cultivadas en China. *PLoS ONE* **2014** , 9 , e114767
71. Furtado MA, de Almeida LC, Furtado RA, Cunha WR, Tavares DC: Antimutagenicidad del ácido rosmarínico en ratones suizos evaluados mediante el ensayo de micronúcleos. *Mutat Res.* 2008, 657: 150-154
72. Tang KS, Konczak I., Zhao J. (2016). Identificación y cuantificación de fenoles en menta nativa australiana (*Mentha australis* R. Br.). *Food Chem.* 192 698–705. 10.1016 / j.foodchem.2015.07.032
73. Park MJ, Lee EK, Heo H. -S., Kim MS, Sung B., Kim MK, et al. (2009). El efecto antiinflamatorio del kaempferol en tejidos renales envejecidos: la participación del factor nuclear κ B a través de la quinasa inductora del factor nuclear / I κ B quinasa y las vías de la proteína quinasa activada por mitógenos *J. Med. Alimentos* 12 351–358. 10.1089 / jmf.2008.0006
74. Mahendran G, Verma SK, Rahman LU. The traditional uses, phytochemistry and pharmacology of spearmint (*Mentha spicata* L.): A review. *J Ethnopharmacol.* 2021 Oct 5;278:114266. doi: 10.1016/j.jep.2021.114266. Epub 2021 Jun 1. PMID: 34087400.

ANEXOS

ANEXO 1
TABLA 1-FORMULARIO PARA RECOLECTAR DATOS-REVISIÓN
SISTEMÁTICA

Primer autor	Año	País	Idioma	Parte de la planta	Diseño de estudio	CRITERIOS DE INCLUSIÓN		Título del estudio
						Cumple	No cumple	
Fatemeh	2014	Irán	Inglés	hojas	Experimental aleatorio	si		Evaluación de los posibles efectos tóxicos de la menta verde (<i>Mentha spicata</i>) sobre el sistema reproductivo, la fertilidad y el número de crías en ratas macho adultas.
Brahmi	2018	Francia	Inglés	hojas	Experimental aleatorio	si		Evaluación de las propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y citoprotectoras de extractos etanólicos de menta de Argelia en macrófagos murinos RAW 264.7 tratados con 7-cetocolesterol
Direito	2019	Portugal	Inglés	hojas	Experimental aleatorio	si		Reducción de la inflamación y la lesión del colon por un extracto fenólico de menta verde en la enfermedad intestinal experimental en ratones
Bayani	2017	Irán	Inglés	hojas	Experimental aleatorio	si		Estudio de las actividades hipoglucémicas, hipocolesterolémicas y antioxidantes del extracto acuoso de hojas de <i>Mentha Spicata</i> iraní en ratas diabéticas
Wu	2019	EE. UU.	Inglés	hojas	Experimental aleatorio	si		Composición química y propiedades antioxidantes de los aceites esenciales de menta, hierbabuena nativa y hierbabuena escocesa
Pearson	2010	EE. UU	Inglés	semilla	Experimental aleatorio	si		Protección contra la inflamación y degradación del cartílago inducida por LPS proporcionada por un extracto biológico de <i>Mentha spicata</i>
Li	2018	China	Inglés	hojas	Experimental aleatorio	si		Caracterización fitoquímica de <i>Mentha spicata</i> L. En condiciones diferenciales de secado y detección de nefrotoxicidad asociada del compuesto principal con órgano en un chip

ANEXO 2-TABLA 2

EJEMPLO DE ESTRUCTURA DE TABLA 1 CARACTERÍSTICAS DE LAS PROPIEDADES BENÉFICAS Y/O ADVERSAS DE LA MENTA spicata ESTUDIOS IN VITRO Y CON ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

Pri mer auto r	Propied ad terapéu tica estudia da	In vitro o Modelo Animal	Número de grupos	Ensayo Método empleado	Extrac to usado	Dosis de la prueba	Repeti ción del proce dimie nto	Durac ión de la terapi a	Instrum ento estadístico de evaluación de interés	Resultado-Efecto principal medido
Fate meh	Efectos sobre el sistema reproductivo: masculino y el resultado de la fertilidad	30 ratas macho Wistar adultas fértiles	Dos: Un grupo control (C) y tres grupos experimentales (I, II, III).	. Ensayo hormonal . Peso estandar de los tejidos reproductivos . Estudios histopatológicos. Movimiento y recuento de espermatozoides. Apareamiento	extracto hidroalcohólico	Grupo I: 10 mg / kg, grupo II: 20 mg / kg y grupo III 40 mg / kg vía oral. Grupo control 1 ml de agua destilada.	No	45 días	ANOVA de una vía seguido de la prueba post hoc de Tukey	No tiene efectos patológicos, antiandrogénicos o antifertilidad. $p < 0,05$, según la dosis duración empleada.
Brah mi F	propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y citoprotectoras	Macrófagos murinos RAW 264.7 (línea celular de macrófagos transformada aislada de ascitis de ratones BALB / c infectados por el virus de la leucemia de Abelson)	3 grupos: Control y 24 h y 48 h	Bioquímico: Antioxidante: Kit Radicaux Libres (KRL™), Antioxidante reductor férrico (FRAP) y 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH). Citoprotectoras y antiinflamatoria: 7-cetocolesterol (7KC; 20 µg / mL; 50 µM)	Extractos etanólicos	concentraciones 25, 50, 100, 200 y 400 µg / mL.	Dos veces	24 h y 48 h	.Análisis de varianza unidireccional (ANOVA) seguido de una prueba t significativa $p < 0,05$.	Aantioxidante citoprotector y antiinflamatoria $p < 0,05$.
Direi to	Reducción de la inflamación y lesión del colon	.Ratas de un modelo de edema de pata (inducido por carragenina) .Ratones de un modelo de colitis inducida por	inflamación aguda: 6 grupos experimentales (3 control) inducción de colitis 4 grupos experimentales (3 control)	. poder antioxidante reductor férrico (FRAP) método Ramful . reductora cúprica (CUPRAC) metodología Apak captación de radicales 2,2-difenil-	Extracto fenólico	. Edema de la pata trasera izquierda de la rata inducido inyección intradérmica (subplantar) de 100 µl de un λ-carragenano	triplicado	Edema: 6 h .Inducción colitis: 4 días	ANOVA prueba post hoc de Bonferroni. Comparar diferencias entre grupos prueba de Tukey, prueba de Dunnett. os valores de p inferiores a 0,05.	.Actividad antiinflamatoria aguda y crónica e inhibe la migración de células cancerosas.

		TNBS .células HT-29 CRC		1- picrilhidrazilo (DPPH) metodología de Miceli						
Bayani	evaluar las propiedades hipoglucémicas, hipocolesterolémicas y antioxidantes	ratas albinas Wistar diabéticas inducidas por aloxano	cuatro grupos (seis ratas en cada grupo)	.Potencial reductor método Duh . toxicidad aguda del extracto acuoso método descrito por Ashraf <i>et al.</i> (Método de clase de toxicidad aguda) para determinar la actividad antidiabética Inducción de diabetes el medidor de glucosa ACCU-Check	Extracto acuoso	Grupo I: ratas de control normales solución salina normal (10 ml / kg) Grupo II: ratas de control diabético solución salina normal (10 ml / kg) Grupo III: ratas diabéticas glibenclamida (2 mg / kg / día, vía oral), 6 días después de la administración de aloxano. Grupo IV: ratas diabéticas MSLA (300 mg / kg / día, por vía oral), 6 días después de la administración de aloxano	No	21 días	media ± SEM. ANOVA seguido de pruebas múltiples de Tukey y valores de p<0.05	propiedades hipoglucémicas, hipocolesterolémicas y antioxidantes en ratas diabéticas.
Wu	evaluar a fondo las propiedades antioxidantes antes de los AE recolectados de menta, hierbabuena nativa y hierbabuena escocesa	homogeneizados de hígado fresco de cerdo. línea celular epitelial de yeyuno porcino (IPEC-J2) como modelo in vitro para estudiar la actividad antioxidante	05 grupos	análisis de 3 niveles ensayos químicos, Ensayo de eliminación de radicales DPPH, Ensayo de capacidad antioxidante equivalente de Trolox (TEAC) y Ensayo de poder reductor, Modelado de cultivos celulares in vitro y	aceite esencial de menta	0, 1, 10, 50, 100, 200, 500 mg / ml. Peroxidación de Lípidos: 0, 10, 50, 100, 200, 500, 1000 y 2000 µg / mL)	repite cinco veces (réplicas).	No específica	ANOVA unidireccional (comparación entre condiciones dentro de cada muestra) o bidireccional (comparación entre muestras) usando PROC MIXED de SAS y ajustados para comparación múltiple usando la prueba de	Propiedad antioxidante y citiprotectora

		ar el daño oxidativo sistémico agudo se evaluó in vivo utilizando <i>C. elegans</i> .		Modelado animal in vivo					Tukey. La significación estadística y la tendencia se afirmaron $p < 0,05$ y $0,05 \leq p < 0,10$, respectivamente.	
Pearson	comparar las propiedades antiinflamatorias de <i>Mentha spicata</i> con alto contenido de ácido rosmarínico (HRAM) con el control de tipo salvaje <i>M. spicata</i> (CM), y cuantificar las contribuciones relativas de la AR y tres de sus metabolitos hepáticos [ácido ferúlico (FA), ácido cafeico (CA), ácido cumárico (CO)] a la actividad antiinflamatoria de la HRAM.	alícuotas de líquido gástrico simulado y líquido intestinal simulado o microsomos de hígado (de rata macho) explantes de cartilago (porcino) tejido de un total de 17 animales.	11 grupos	Análisis de HPLC lector de microplacas universal ELX 800 (Biotech Instruments Inc., Winooski, VT NO, se analizó mediante la reacción de Griess Los datos de PGE ₂ , GAG, NO e IL-1 usando ANOVA de 2 vías (SigmaStat, Versión 11) con respecto al tratamiento y al tiempo	extracto acuoso	HRAM y CM (0,85 g) HRAM ^{sim} [0 (es decir, 'blanco'), 8, 40, 80 µg / mL] ^{sim} de HRAM (0, 80, 240, 400 µg / mL) dosis ^{sim} de HRAM de 80 µg / mL	11 pruebas	96 h.	ANOVA de 2 vías (SigmaStat, Versión 11) ANOVA. relación F significativa, se utilizó la prueba post-hoc de Holm-Sidak medias significativamente diferentes. significancia cuando $p < 0,05$.	actividad antiinflamatoria <i>in vitro</i>
Li	nefrotoxicidad del kaempferol, metabolito bioactivo de la Ms.	sistema de riñón en un chip	Dos grupos: células 293T encapsuladas en GelMA y células cultivadas en placas.	Cultivo de células 3D	Extracto acuoso: kaempferol	30 µM de kaempferol	4:24, 48, 72 y 96 h,	4 días	procesamiento de datos en quimiometría a varianza	kaempferol no indujo daño celular ni apoptosis en las células renales embrionarias de riñón en un chip. modelos <i>in vitro</i>

ANEXO 3 (Rob2)

Versión 2 de la herramienta Cochrane de evaluación del riesgo de sesgo para ensayos aleatorizados: dominios de sesgo, preguntas de señalización, opciones de respuesta y juicios de riesgo de sesgo

Dominio de sesgo y pregunta de señalización *	Opciones de respuesta		
	Menor riesgo de sesgo	Mayor riesgo de sesgo	Otro
Sesgo que surge del proceso de asignación al azar			
1.1 ¿La secuencia de asignación fue aleatoria?	Y / PY	N / PN	NI
1.2 ¿Se ocultó la secuencia de asignación hasta que los participantes se inscribieron y asignaron a las intervenciones?	Y / PY	N / PN	NI
1.3 ¿Las diferencias iniciales entre los grupos de intervención sugirieron un problema con el proceso de asignación al azar?	N / PN	Y / PY	NI
Juicio de riesgo de sesgo (bajo / alto / algunas preocupaciones)			
Opcional: ¿Cuál es la dirección prevista del sesgo que surge del proceso de asignación al azar?			
Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas			
2.1 ¿Los participantes estaban al tanto de su intervención asignada durante el ensayo?	N / PN	Y / PY	NI
2.2 ¿Los cuidadores y las personas que realizaron las intervenciones estaban al tanto de la intervención asignada a los participantes durante el ensayo?	N / PN	Y / PY	NI
2.3 Si Y / PY / NI a 2.1 o 2.2: ¿Hubo desviaciones de la intervención prevista que surgieron debido al contexto del ensayo?	N / PN	Y / PY	NA / NI
2.4 Si Y / PY / NI a 2.3: ¿Es probable que estas desviaciones hayan afectado el resultado?	N / PN	Y / PY	NA / NI
2.5 Si Y / PY a 2.4: ¿Se equilibraron estas desviaciones de la intervención prevista entre los grupos?	Y / PY	N / PN	NA / NI
2.6 ¿Se utilizó un análisis apropiado para estimar el efecto de la asignación a la intervención?	Y / PY	N / PN	NI
2.7 Si N / PN / NI a 2.6: ¿Hubo potencial para un impacto sustancial (en el resultado) de no analizar a los participantes en el grupo al que fueron asignados al azar?	N / PN	Y / PY	NA / NI
Juicio de riesgo de sesgo (bajo / alto / algunas preocupaciones)			
Opcional: ¿Cuál es la dirección prevista del sesgo debido a las desviaciones de las intervenciones previstas?			
Sesgo debido a datos de resultado faltantes			
3.1 ¿Los datos para este resultado estaban disponibles para todos, o casi todos, los participantes asignados al azar?	Y / PY	N / PN	NI
3.2 Si N / PN / NI a 3.1: ¿Existe evidencia de que el resultado no estuvo sesgado por los datos de resultado faltantes?	Y / PY	N / PN	N / A
3.3 Si N / PN a 3.2: ¿Podría la falta de resultado depender de su verdadero valor?	N / PN	Y / PY	NA / NI
3.4 Si Y / PY / NI a 3.3: ¿Es probable que la falta de resultado dependiera de su verdadero valor?	N / PN	Y / PY	NA / NI
Juicio de riesgo de sesgo (bajo / alto / algunas preocupaciones)			
Opcional: ¿Cuál es la dirección prevista del sesgo debido a la falta de datos de resultado?			
Sesgo en la medición del resultado			

Dominio de sesgo y pregunta de señalización *	Opciones de respuesta		
	Menor riesgo de sesgo	Mayor riesgo de sesgo	Otro
4.1 ¿Fue inapropiado el método para medir el resultado?	N / PN	Y / PY	NI
4.2 ¿Podría haber diferido la medición o verificación del resultado entre los grupos de intervención?	N / PN	Y / PY	NI
4.3 Si N / PN / NI a 4.1 y 4.2: ¿Los evaluadores de resultados estaban al tanto de la intervención recibida por los participantes del estudio?	N / PN	Y / PY	NI
4.4 Si Y / PY / NI a 4.3: ¿Podría la evaluación del resultado haber sido influenciada por el conocimiento de la intervención recibida?	N / PN	Y / PY	NA / NI
4.5 Si Y / PY / NI a 4.4: ¿Es probable que la evaluación del resultado haya sido influenciada por el conocimiento de la intervención recibida?	N / PN	Y / PY	NA / NI
Juicio de riesgo de sesgo (bajo / alto / algunas preocupaciones)			
Opcional: ¿Cuál es la dirección prevista del sesgo en la medición del resultado?			
Sesgo en la selección del resultado informado			
5.1 ¿Se analizaron los datos que produjeron este resultado de acuerdo con un plan de análisis preespecificado que se finalizó antes de que los datos de resultado no cegados estuvieran disponibles para el análisis?	Y / PY	N / PN	NI
¿Es probable que el resultado numérico evaluado haya sido seleccionado, sobre la base de los resultados, de:			
5.2 ... múltiples medidas de resultado elegibles (p. Ej., Escalas, definiciones, puntos temporales) dentro del dominio de resultado?	N / PN	Y / PY	NI
5.3 ... ¿múltiples análisis elegibles de los datos?	N / PN	Y / PY	NI
Juicio de riesgo de sesgo (bajo / alto / algunas preocupaciones)			
Opcional: ¿Cuál es el sesgo de dirección previsto debido a la selección de los resultados informados?			
Sesgo general			
Juicio de riesgo de sesgo (bajo / alto / algunas preocupaciones)			
Opcional: ¿Cuál es la dirección general de sesgo prevista para este resultado?			

Y = sí; PY = probablemente sí; PN = probablemente no; N = no; NA = no aplicable; NI = sin información.
 * Las preguntas de señalización de sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas se relacionan con el efecto de la asignación a la intervención

ENFOQUE PARA LLEGAR A UN JUICIO GENERAL DE RIESGO DE SESGO PARA UN RESULTADO ESPECÍFICO

Juicio general de riesgo de sesgo	Criterios
Bajo riesgo de sesgo	Se considera que el ensayo tiene un riesgo bajo de sesgo para todos los dominios para este resultado
Algunas preocupaciones	Se considera que el ensayo plantea algunas inquietudes en al menos un dominio para este resultado, pero no presenta un alto riesgo de sesgo para ningún dominio
Alto riesgo de sesgo	Se considera que el ensayo tiene un alto riesgo de sesgo en al menos un dominio para este resultado. O Se considera que el ensayo tiene algunas preocupaciones por múltiples dominios de una manera que reduce sustancialmente la confianza en el resultado

ANEXO 4

PROTOCOLO PROSPERO

Title: Beneficial and adverse effects of the "Mentha spicata" "peppermint": a scoping review

2. General Language: English

3. Start: May 01, 2021

4. Early Termination Date: December 01, 2021

5. Review Stage: In progress

6. Named Contact

Nancy Rufina Gómez Vejarano

7. Named Contact Email

nancy_gomez_24@hotmail.com

narugove@gmail.com

8. Address

block B lot 10 urbanization praderas del golf

District Victor Larco

Trujillo

Perú

9. Contact Telephone Number

+51940554468

10. Organizational Affiliation of the Review

1. Departamento de Investigación Universidad César Vallejo – Trujillo- Perú

11. Members

Nancy Rufina Gómez Vejarano thesis

Juan Carlos Bazo-Alvarez^{1,2},

12. Financing

self-financed

13. Conflicts of Interest

None

14. Collaborators

Juan Carlos Bazo-Alvarez^{1,2}

15. Review Questions

in randomized systematic review studies, the question will be asked:

1. Does the "Mentha spicata" "peppermint" present beneficial and adverse effects, in the systematic review to be carried out?

2. How are the beneficial and adverse effects of mint spicata and the statistical analysis evidenced?

3. How do researchers inform and handle the main methodological issues of the statistical analysis of the effects of mint spicata?

4. If so, how is missing data reported and handled?

16. search

We will use PUBMED, MEDLINE (R) and BVS Regional Portal, Lilacs, before print, in process and other non-indexed citations and Daily database (Ovid version) in May 2021 to find mint spicata studies published since January 1, 2017. Look for The strategies will use a combination of free text terms and subject titles, and the authors will be consulted. for inclusion of appropriate terminology. Where applicable, validated filters will be used to limit searches that contain the objectives of the review. The search strategy will be reviewed for

information specialist using the Peer Review checklist of electronic search strategies. Studies whose full text is not available will not be included. The current version of the search strategy is in the appendix.

17. RL to seek strategy

See pages 12-15 and Annex 1 for details on the search strategy.

18. Condition or domain of study

Evidence from reporting procedures of significant evidence of beneficial and adverse effects of peppermint.

19. Participants

We will include all the original studies with a minimum fulfillment of the objectives.

Systematic reviews,

Meta-analyses, RCTs, or studies that did not use an effects-type analysis of peppermint spicata will be excluded. Studies without Access to individual level data will also be excluded. There will be restrictions for participants, the study language English or Spanish, and the type of result.

20. Intervention

This is not applicable to the present systematic review as it focuses on the evidence for the beneficial and adverse effects of peppermint spicata that is evaluated by statistically significant studies.

1. Comparator

It is applicable to the present systematic review as it focuses on the management of significant data on the effects of Ms that evaluate beneficial and adverse effects.

22. Types of studies to be included

See page 13.

23. Context

None

24. Results

We will extract data from studies made up of:

• General information:

o Author

o Year

or DOI

o Definition of study design (eg More effects, before and after) [study label]

o Country of study

o Objectives of the study (population, intervention and results of interest)

o Type of intervention (eg treatment)

o Level of intervention (for example, individual, population, district, region)

o Participants (for example, in humans, in vitro, experimental animals)

• Data management and statistical analysis (research question # 1):

o Data source (for example, prospective, collected routinely)

o Result type (for example, continuous, count, binary)

o The number of data points collected before and after the intervention and the unit (for example, week, month year)

o Averaging step at each time point (only for individual level data: yes / no)

o Main statistical model / tool (e.g. segmented regression, mixed models, others)

• Methodological aspects -report and management- (research question # 2):

o Autocorrelation

o Seasonality

Region

o Others

Missing data handling reported (yes / no) (research question # 3): If yes, we will extract:

o Proportion of missing data reported (yes / no; if yes, % reported)

- o Mechanism of missing data reported (yes / no; if yes, which one was declared)
- o The missing data handling method was applied (yes / no; if yes, which method was applied)
- o Sensitivity analysis for the assumption of missing data (yes / no; if yes, what analysis is done)

Data extraction will be based on the primary outcome and if no defined primary outcome is reported, will use the first reported result.

25. Measures of time and effect

If applicable to the present systematic review, they evaluate laboratory interventions to determine the effects of Ms.

26. Additional result

None.

27. Data extraction (selection and coding)

After the search and selection of articles, all titles will be processed by the Rob 2 program; a list will be

created and duplicates removed. The review process will be carried out by two reviewers A and B, with the support from a third person C for disagreements (names to be defined). Reviewer A will examine the titles and abstracts identified by the search for inclusion. Reviewer B will evaluate 10% of the titles and abstracts and, if there are no disagreements, reviewer A will proceed to the single selection. Full text copies for everyone

Potential studies will be obtained and evaluated for inclusion by A, with B twice evaluating 10% of them. Full text review and data extraction will be done using an Excel template. In this systematic review, Data on the results (section 24) will be extracted using a data collection sheet. The studies will be compiled in English or Spanish languages, excluding those studies that do not have the full text. All excluded studies will be listed and listed indicating the reason for their exclusion.

28. Assessment of risk of bias

As a methodological study, the risk of bias assessment was carried out with Rob 2.

29. Strategy for data synthesis

We will summarize the data using descriptive statistics (numbers and percentages or median, 25 and 75 percentile). Some graphics could be included to facilitate the communication of specific results.

30. Analysis of subgroups or sets

A subgroup analysis will be performed between studies with or without access to individual-level data. In particular, we are interested in i) the missing data methods applied (if so); ii) applied statistical models; iii) whether an averaging step was performed before the statistical models were fitted (when available)

Review type or method

Scope review

32. Language

English Spanish

33. Country

Peru

34. Other registration details

None

35. Protocol URL

(to define)

36. Dissemination plans

The results will be incorporated into an undergraduate thesis and subsequently published in a scientific journal. Presentations the thesis will be made in the presentation.

37. Keywords

Mint spicata, spearmint, beneficial, adverse effects

38. Details of any other existing revision

No other existing reviews in PROSPERO with similar objectives were reported. No systematic reviews of beneficial and adverse effects of *Menta spicata* were found.
strategy.

39. Current revision status

On going

40. Additional information

None

41. Details

None

42. References

- Kim H, Sefcik JS, Bradway C. Characteristics of Qualitative Descriptive Studies: A Systematic Review. *Res Nurs Health*. 2017 Feb;40(1):23-42. doi: 10.1002/nur.21768. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27686751; PMCID: PMC5225027.

-FitzGerald C, Hurst S. Implicit bias in healthcare professionals: a systematic review. *BMC Med Ethics*. 2017 Mar 1;18(1):19. doi: 10.1186/s12910-017-0179-8. PMID: 28249596; PMCID: PMC5333436.

-Schünemann HJ, Cuello C, Akl EA, Mustafa RA, Meerpohl JJ, Thayer K, Morgan RL, Gartlehner G, Kunz R, Katikireddi SV, Sterne J, Higgins JP, Guyatt G; Grupo de Trabajo GRADE. Directrices GRADE: 18. Cómo se deben utilizar ROBINS-I y otras herramientas para evaluar el riesgo de sesgo en estudios no aleatorizados para calificar la certeza de un conjunto de pruebas. *J Clin Epidemiol*. Julio de 2019; 111: 105-114. doi: 10.1016/j.jclinepi.2018.01.012. Publicación electrónica del 9 de febrero de 2018 PMID: 29432858; PMCID: PMC6692166.

Appendix: search strategy

1. Mint

2. peppermint.

3. beneficial effects

toxic effects

4. essential oils

5. phenolic compounds.

6. flavone

7. year limit = "2017"