

Accepted Manuscript / Manuscrito Aceptado

Title Paper/Título del artículo:

Aceite esencial de *Lippia alba*: quimiotipos, bioactividad e importancia de sus componentes en la terapéutica médica

***Lippia alba* essential oil: chemotypes, bioactivity, and importance of its components in medical therapeutics**

Authors/Autores: Hernández-Leyva, S.R., Carrillo-Torres, J. A., Nava-Pérez, E., Martínez-Álvarez, I. G., González-Márquez, L. C., Vázquez-Montoya, E.L., Perea-Domínguez, X. P.

ID: e1897

DOI: <https://doi.org/10.15741/revbio.12.e1897>

Received/Fecha de recepción: January 15th 2025

Accepted /Fecha de aceptación: July 27th 2025

Available online/Fecha de publicación: August 13th 2025

Please cite this article as/Como citar este artículo: Hernández-Leyva, S.R., Carrillo-Torres, J. A., Nava-Pérez, E., Martínez-Álvarez, I. G., González-Márquez, L. C., Vázquez-Montoya, E.L., Perea-Domínguez, X. P. (2025). *Lippia alba* essential oil: chemotypes, bioactivity, and importance of its components in medical therapeutics. *Revista Bio Ciencias*, 12, e1879. <https://doi.org/10.15741/revbio.12.e1879>

This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

Este archivo PDF es un manuscrito no editado que ha sido aceptado para publicación. Esto es parte de un servicio de Revista Bio Ciencias para proveer a los autores de una versión rápida del manuscrito. Sin embargo, el manuscrito ingresará a proceso de edición y corrección de estilo antes de publicar la versión final. Por favor note que la versión actual puede contener errores de forma.

Aceite esencial de *Lippia alba*: quimiotipos, bioactividad e importancia de sus componentes en la terapéutica médica

Lippia alba essential oil: chemotypes, bioactivity, and importance of its components in medical therapeutics

Hernández-Leyva, S.R.¹(<https://orcid.org/0000-0002-1929-7719>), Carrillo-Torres, J. A.¹(<https://orcid.org/0009-0003-0737-6713>), Nava-Pérez, E.²(<https://orcid.org/0000-0003-0525-0300>), Martínez- Álvarez, I. G.¹(<https://orcid.org/0000-0003-0812-1336>), González-Márquez, L. C.¹(<https://orcid.org/0000-0002-3635-4201>), Vázquez-Montoya, E.L.,^{3*}(<https://orcid.org/0000-0002-4013-2054>), Perea-Domínguez, X. P.^{1,3*}(<https://orcid.org/0000-0001-5589-4636>).

¹Doctorado en Sustentabilidad, Universidad Autónoma de Occidente, Unidad Regional Guasave, Sinaloa, México.

²Instituto Politécnico Nacional, Centro Interdisciplinario de Investigación para el Desarrollo Integral Regional Unidad Sinaloa. Guasave, Sinaloa, México.

³Departamento de Salud- Licenciatura en Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Occidente Unidad Regional Guasave, Sinaloa, México.

*Corresponding Author:

*Xiomara Patricia Perea-Domínguez. Doctorado en Sustentabilidad, Universidad Autónoma de Occidente, Unidad Regional Guasave, Avenida Universidad S/N, Fraccionamiento Villa Universidad. Guasave, Sinaloa, México. 81040. Sinaloa, México. xiomara.perea@uadeo.mx

*Elva Lorena Vázquez-Montoya. Departamento de Salud- Licenciatura en Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Occidente Unidad Regional Guasave, Avenida Universidad S/N, Fraccionamiento Villa Universidad. Guasave, Sinaloa, México. 81040. Sinaloa, México. elva.vazquez@uadeo.mx

RESUMEN

Los aceites esenciales (EOs) se han utilizado desde la época antigua en el área de la salud, se extraen de las plantas aromáticas y están constituidos principalmente por terpenos y una gran cantidad de compuestos orgánicos. Poleo (*Lippia alba*) es una planta de la familia Verbenaceae que posee aceite esencial (EO) en sus tricomas glandulares con diversas propiedades en terapéutica médica, dicha bioactividad varía de acuerdo con el quimiotipo. Se realizó una revisión y compilación de información científica de las propiedades antibacterianas, antifúngicas, antiinflamatorias y antioxidantes *in vitro* del EO de los siete quimiotipos de *L. alba* registrados del 2010 a la fecha, en bases de datos como PubMed, Scielo, Elsevier y Springer, utilizando palabras claves como *Lippia alba*, aceite esencial, actividad antibacteriana y actividad antifúngica. La revisión demuestra el impacto de la bioactividad del EO de *L. alba*, así como la efectividad de los quimiotipos contra una gama de patógenos de humanos, así como sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes.

PALABRAS CLAVE:

Aceite esencial, quimiotipo, bioactividad, antiinflamatoria, antioxidante, Verbenaceae, *Lippia alba*.

ABSTRACT

Essential oils (EOs) have been used since ancient times in the health field. They are extracted from aromatic plants and are mainly composed of terpenes and many organic compounds. Pennyroyal (*Lippia alba*) is a plant of the Verbenaceae family that has essential oil (EO) in its glandular trichomes with diverse properties in medical therapy and this bioactivity varies according to the evaluated chemotype. A review and compilation of scientific information was carried out on the antibacterial, antifungal, anti-inflammatory and antioxidant properties *in vitro* of the EO of the seven *L. alba* chemotypes registered from 2010 to date, in databases such as PubMed, Scielo, Elsevier and Springer, using keywords such as *Lippia alba*, essential oil, antibacterial activity and antifungal activity. Among other. The review demonstrates the impact of the bioactivity of *L. alba* EO, as well as the effectiveness of the chemotypes against a range of human pathogens, as well as their anti-inflammatory and antioxidant properties.

KEY WORDS:

Essential oil, chemotype, bioactivity, anti-inflammatory, antioxidant, Verbenaceae, *Lippia alba*.

Introducción

Desde la antigüedad las plantas aromáticas se han utilizado constantemente y sus aceites esenciales (EOs) se emplean en tratamientos médicos o como profilácticos (Shanaida & Golembiovskaya, 2018), también se emplean en la industria cosmética, agrícola, alimentaria y veterinaria (Sharma *et al.*, 2019).

El término “aceite esencial” (EO) proviene de “quinta esencia” en latín antiguo (Sattayakhom *et al.*, 2023). Es el producto de las reacciones enzimáticas de las plantas, con diversas funciones como protección contra patógenos y factores ambientales, así como atracción o señalización de polinizadores (Khaw *et al.*, 2017). Estos aceites están constituidos en su mayoría por terpenos, moléculas derivadas del isopreno con asociaciones a diversos compuestos como aldehídos, alcoholes, cetonas, resinas, entre otros (Stashenko *et al.*, 2004). Estos se encuentran en los tricomas glandulares de las hojas y pueden ser transportados a otros tejidos como las flores (Parra-Garcés *et al.*, 2010). La diversidad y cantidad de estos metabolitos dependen del material genético de las plantas, su ubicación geográfica y condiciones de crecimiento (Eguiarte *et al.*, 2018).

Se ha demostrado que los EOs poseen propiedades antibacterianas (Santos *et al.*, 2016), antifúngicas (Arango *et al.*, 2015), antioxidantes (Louchard & De Araujo 2019), antiinflamatorias, antisépticas (Goudjil *et al.*, 2019), sedantes, analgésicas y anticancerígenas (Bahmani *et al.*, 2018). Los EOs se han utilizado para tratar enfermedades humanas (Manion & Widder, 2017) y son una

fueron la fuente para la síntesis de fármacos, un ejemplo es la síntesis de la vitamina A, a partir del citral obtenido de variedades de *L. alba* (Mesquita *et al.*, 2017).

El género *Lippia* pertenece a la familia Verbenaceae, la cual está constituida por alrededor de 100 géneros y unas 3000 especies, se pueden encontrar en forma de arbustos, hierbas o lianas y rara vez suelen presentar espinas (Linde *et al.*, 2016). Su clasificación taxonómica se presenta en la Tabla 1. Son plantas que normalmente poseen flores irregulares, hojas opuestas sin apéndice y sus semillas carecen de endospermo (Celis *et al.*, 2007). El género comprende alrededor de 221 especies aceptadas de acuerdo con el registro de Delgado *et al.* (2016), de las cuales 50 especies han sido analizadas químicamente. Esta familia de plantas es importante ya que incluye muchas especies con propiedades medicinales (Pérez *et al.*, 2018). *L. alba* (Mill.) N.E. Brown es una de ellas y se distribuye principalmente en América del Sur, América Central y algunas regiones de África (Ciccio & Ocampo, 2010). Recibe diferentes nombres comunes como: bálsamo de limón (Brasil), Juanilama (Costa Rica), prontoalivio (Colombia), poleo (México) y hierba Luisa (Venezuela) (Malik *et al.*, 2021). Es una planta ornamental que crece como subarbusto que mide entre 1 a 1.5 m de altura, con ramas delgadas de color marrón claro a blanquecino. Su pecíolo llega a medir 0.5-1.3 cm de largo y 0.7-1.2 cm de ancho; presenta inflorescencias axilares, en glomérulo con eje corto (Albuquerque *et al.*, 2018) (Figura 1). Posee tallos leñosos, flores zigomorfas hermafroditas en espigas axilares de color lila, púrpura o blanco de 6 mm de longitud usualmente alargadas de 8-12 mm de largo, presentan vello en la parte inferior. Los frutos miden 3 mm de largo, en drupa o cápsula seca con un exocarpo membranáceo de color violeta oscuro, que se separa al final en dos nuececillas, presenta raíz axial fasciculada de 25 cm de largo o menos y se caracteriza por su olor aromático a menta (Parra- Garcés *et al.*, 2010).

L. alba recibe una clasificación por quimiotipos. La distribución biogeográfica de los quimiotipos en América y el Caribe, responden en parte a los factores ecológicos, que se evidencian por la existencia de una clasificación por región, además de factores genéticos, siendo estos posiblemente más determinantes en la composición del EO que los factores ambientales (Blanco *et al.*, 2013). Para simplificar la distribución de los quimiotipos, Hennebelle *et al.* (2008) propusieron una clasificación para los EOs de *L. alba* basándose en los componentes mayoritarios, las vías biosintéticas de los terpenos que presentan y las variaciones estacionales, entre otros. Por otro lado, el EO extraído de *L. alba* se utiliza como antidiarreico, antiinflamatorio, analgésico, antibacteriano, antiviral, antioxidante, antidiabético, antifúngico, acaricida y repelente de insectos (Mamun-Or-Rashid, 2013; Álvarez *et al.*, 2015; Glamoclija *et al.*, 2011; Carvalho *et al.*, 2017; Perea-Domínguez *et al.*, 2022). Los EOs pueden inhibir el crecimiento de un microorganismo, ya que, se asocia la toxicidad al carácter lipófilo y bajo peso molecular de sus constituyentes, lo cual permite que el EO atraviese la membrana celular, provocando cambios en la estructura y las funciones del microorganismo (Machado *et al.*, 2014). El objetivo principal de este artículo de revisión fue resaltar a *L. alba* de la

familia Verbenaceae por la actividad diversa de sus metabolitos presentes en su EO, sus quimiotipos y propiedades biológicas que pueden utilizarse en beneficio de la salud humana.

Metodología

Se realizó una revisión semisistemática o narrativa con el objetivo de ofrecer una visión amplia sobre los efectos bioactivos del aceite esencial de *L. alba* y su importancia en la terapéutica médica, resumiendo y discutiendo los hallazgos clave sobre el tema de estudio. Como estrategia de búsqueda de información, se utilizaron las bases de datos PubMed, Scielo, Elsevier y Springer empleando palabras clave como “*Lippia alba*”, “aceite esencial”, “actividad antibacteriana”, “actividad antifúngica”, “actividad antioxidante”, “actividad antiinflamatoria”, entre otras. Como criterios de inclusión se consideraron los artículos de 2010 a la fecha (2025) publicados en español e inglés. Se realizó una evaluación y análisis de la literatura para seleccionar aquellos artículos con relevancia temática y calidad científica para esta revisión. Posteriormente se estructuró la información por tema o enfoque. En la Figura 1 se presenta un diagrama general de la metodología.

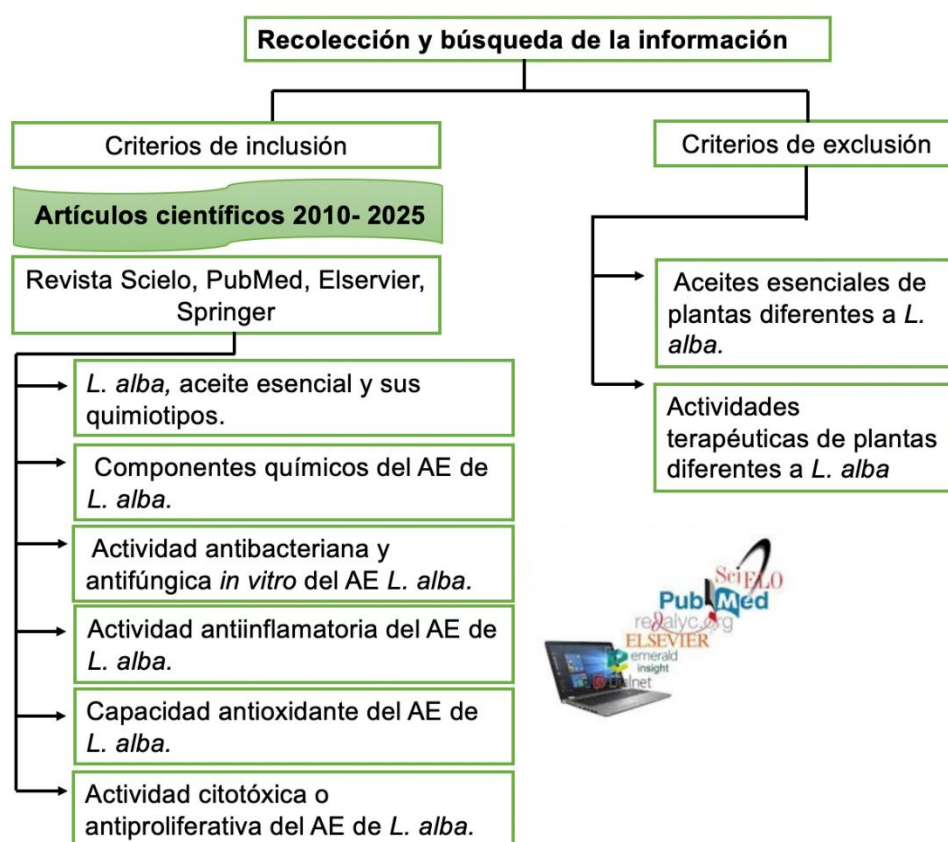


Figura 1. Diagrama metodológico de la búsqueda de información.

Resultados y discusión

L. alba ha desempeñado un papel importante en el cuidado de la salud, por lo que la siguiente revisión proporciona una descripción general de los diferentes quimiotipos de la planta y de sus propiedades terapéuticas. Inicialmente, se exponen evaluaciones de la actividad antibacteriana y antifúngica del EO contra patógenos que son una amenaza contra la salud de los seres humanos. Posteriormente, se analiza la actividad antioxidante, siendo los compuestos fenólicos los que poseen diferentes efectos biológicos, incluida la eliminación de radicales libres, que minimiza la incidencia de varias enfermedades que están asociadas con el daño oxidativo, como la que se encuentra en las enfermedades de Alzheimer y Parkinson. Y finalmente, se proporciona una breve revisión del potencial terapéutico de la actividad antiinflamatoria, antiviral y el efecto citotóxico de esta planta con un enfoque en el tratamiento de enfermedades.

Quimiotipos de *L. alba*

Los quimiotipos de *L. alba* son variantes químicas de esta planta aromática, que se clasifican según el compuesto principal de su aceite esencial (Louchard & Araujo, 2019). Así, para la esencia de *L. alba* se han descrito muchos quimiotipos, los cuales, son diferenciados por la presencia de componentes mayoritarios (Fitzgerald *et al.*, 2015). Atti *et al.* (2002) reportó por primera vez tres tipos de quimiotipos de *L. alba* con actividades farmacológicas diferentes en función de su componente mayoritario (citral-mirceno, citral, limoneno y carvona-limoneno). Tavares *et al.* (2005) reportaron tres quimiotipos con diferente composición en regiones de Brasil (citral, carvona y linalol). Mas tarde, López *et al.* (2011) evaluaron la composición del EO de *L. alba* y encontraron seis componentes principales (citral, geraniol, *trans*- β -cariofileno, carvona, limoneno y biciclosesquifelandreno). Aular *et al.* (2019), reportó en Uruguay, dos quimiotipos: el primero contiene alcanfor y 1,8-cineol y el segundo posee linalol como constituyente principal. En América Central, los marcadores reportados son limoneno y piperitona, para Guatemala; la carvona en Cuba, y en Costa Rica se han definido el quimiotipo limoneno y el de la carvona (Aular *et al.*, 2019).

Hennebelle *et al.* (2008) realizaron una clasificación de acuerdo con la comparación de la composición química del EO, quedando siete quimiotipos de la siguiente manera; los pertenecientes al quimiotipo I poseen citral, linalol, β -cariofileno como componentes principales (con cuatro subtipos); los EOs incluidos en el quimiotipo II contienen tagetenona como su principal componente; aquellos EOs que contienen limoneno en grandes cantidades y con una proporción variable de carvona o cetonas monoterpénicas en lugar de carvona pertenecen al quimiotipo III (dos subtipos); en cuanto a los quimiotipos restantes se caracterizan por presentar como constituyente mayoritario específicos tales como: quimiotipo IV: micreno, V: γ -terpineno, VI: alcanfor, 1-8 cineol y VII: estragol (Tabla 1).

A pesar que diversos autores propusieron una única clasificación para los quimiotipos del aceite esencial de *L. alba*, esto en la práctica lo limita debido a los diversos factores que pueden afectar la composición de los constituyentes del aceite. Esta variabilidad en la composición química del aceite constituye una dificultad para la comercialización de este producto (Linde *et al.*, 2016).

Tabla 1. Clasificación de quimiotipos de *L. alba*

Tipo	Subtipo	Componente mayoritario	Lugares donde ha sido descrito
I	Ia	Citral (mezcla isómeros neral y geranial) todo el año.	Argentina, Brasil, Colombia, India, Martinica, Isla Guadalupe.
	Ib	Linalool (todo el año).	Argentina, Uruguay, Brasil, India.
	Ic	Citral o Linalool (según época del año).	Argentina.
	Id	β -cariolifeno.	Brasil.
II		Tagetenona (mezcla de isómeros mircenona y ocimenona).	México, Guatemala, Costa Rica, Argentina.
III	IIIa	Limoneno y carvona,	Brasil, Colombia, Costa Rica, Cuba, Perú, Guyana Francesa, Martinica.
	IIIb	Limoneno y alguna de las siguientes cetonas cíclicas: dihidrocarvona, piperitona, piperitenona, lippiona.	Argentina, Guatemala.
IV		Mirceno.	Argentina, India.
V		γ -Terpineno	Brasil.
VI		Alcanfor y Eucaliptol.	Uruguay.
VII		Estragol (metilchavicol).	EUA, México.

Contruido a partir de: Atti *et al.* (2002), Tavares *et al.* (2005), Hennebelle *et al.* (2008) López *et al.* (2011), Aular *et al.* (2019).

Actividad antibacteriana

La aparición global de la resistencia bacteriana a los antibióticos se ha convertido en un problema importante para la atención médica y, por lo tanto, se necesitan nuevas alternativas para superar esta complicación, especialmente compuestos naturales, hierbas y fitoquímicos (Prabu *et al.*, 2018). Esto debido a que, los productos a base de hierbas pueden ser efectivos y económicos como los agentes quimioterapéuticos y ofrecer una solución viable para el control de muchos patógenos (Harikrishnan *et al.*, 2011). Algunos de los mecanismos que poseen los EOs para inhibir el crecimiento bacteriano son rompiendo la membrana externa, aumentando la permeabilidad de la pared celular, causando fugas de iones y contenido citoplasmático hasta llegar a producir la muerte celular, así como la toxicidad que se asocia al carácter lipófilo de sus componentes (Ara & Nur, 2009; Majolo *et al.*, 2017).

Juiz *et al.* (2015), evidenciaron la actividad antibacteriana del EO de hojas y flores de *L. alba* contra patógenos periodontales (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas*

gingivalis y *Fusobacterium nucleatum*) *in vitro*, la concentración mínima inhibitoria (MIC) para *P. gingivalis* con EO extraído de las hojas (MIC 0.00625 mg/mL), para *A. actinomycetemcomitans* > 3.2 mg/mL y *F. nucleatum* 0.8 mg/mL. En cuanto al EO obtenido de las flores, se observó que la MIC más bajo fue en *P. gingivalis* (MIC 0.0125 mg/mL), en comparación con las actividades de *A. actinomycetemcomitans* y *F. nucleatum* (MIC > 3.2 y 0.8 mg/mL) respectivamente. De igual manera, Majolo *et al.* (2017), reportaron la actividad antibacteriana del EO de *L. alba* quimiotipo I (citral), extraído a partir de hojas, contra *Aeromonas hydrophila* utilizando el método de microdilución en caldo; el EO de *L. alba* a una concentración de 5 mg/mL inhibió el crecimiento de *A. hydrophila*. Sutili *et al.* (2015) también informaron sobre la actividad bacteriostática y bactericida de *L. alba* contra *A. hydrophila*, con 2.86 mg/mL y 5.99 mg/mL respectivamente.

Por su parte, Santos *et al.* (2016), evidenciaron el efecto antagonista del EO de *L. alba* contra patógenos como *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermis* y *Enterococcus faecalis*. Reportando una inhibición del 80 % del crecimiento de *E. coli*, mientras que para las bacterias enteropatógenas (*S. marcescens*, *S. epidermis*, *E. faecalis*) provocaron una inhibición inferior al 70 % con una concentración de 4 mg/mL y en *P. aeruginosa* no se presentó efecto alguno. En Brasil, Mesquita *et al.* (2017), analizaron *in vitro* el efecto antibacteriano del EO de *L. alba* y dos de sus componentes (citral y carvona) contra *S. aureus*, mediante el ensayo de microdilución en placa de 96 pozos. Ellos reportaron una MIC de 0.5 mg/mL de EO de *L. alba* y citral, en el caso de la carvona fue de 2.0 mg/mL. Los metabolitos como el citral, son monoterpenos a los que se les atribuye una fuerte actividad antibacteriana, ya que ejercen su efecto induciendo cambios en la concentración de adenosín trifosfato o trifosfato de adenosina (ATP), hiperpolarización de la membrana celular y reducción del pH citoplasmático (Shi *et al.*, 2016). Los resultados apuntan hacia un efecto positivo *in vitro* de los EOs contra el crecimiento de *S. aureus*, un patógeno reconocido de interés clínico. También, Islam *et al.* (2018) evaluaron *in vitro* el EO de la hoja de *L. alba* contra seis patógenos (*Sarcina lutea*, *Bacillus subtilis*, *E. coli*, *Pseudomonas sp.*, *Klebsiella pneumoniae* y *Xanthomonas campestris*) la actividad antibacteriana del EO, fue evaluada cualitativamente por la presencia o ausencia de zonas de inhibición utilizando el método de difusión en disco. El EO exhibió actividad antibacteriana contra dos bacterias grampositivas y cuatro gramnegativas con una concentración de 15 mg/mL. El potencial efecto antibacteriano del EO se le podría atribuir al alto contenido de oxígeno que presentan los monoterpenos, principalmente aldehídos y alcoholes como son el neral/geranial y el nerol/geraniol (Oliveira *et al.*, 2006).

Couto-Araujo *et al.* (2021), analizaron el efecto antibacteriano del EO de *L. alba*, *Myrcia ludiana* y *Ocimum basilicum* contra seis patógenos de alimentos (*S. aureus*, *B. cereus*, *E. coli*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella typhimurium*, *Enterobacter sakazakii*), utilizando la prueba de difusión en disco. Ellos observaron el efecto antibacteriano con el tratamiento que contenía EO de *L. alba* (MIC de 125 mg/mL) sobre los seis patógenos evaluados. Así mismo Tubay-Bermúdez *et al.* (2024), realizaron el análisis antagonista del EO de *L. alba* contra *Photobacterium damsela* sp. *Piscicida* y

B. subtilis con el método de difusión en disco, reportando zonas de inhibición de 56.7 y 9.7 mm respectivamente. Los compuestos principales de los EOs fueron el neral (34.30 %) y el geranial (45.57 %), los cuales en conjunto forman el citral, el cual es un monoterpeneo que ya se ha destacado por su actividad antimicrobiana. Este compuesto actúa rompiendo la estructura lipídica de la pared celular bacteriana, provocando la desnaturalización de las proteínas y la destrucción de la membrana celular, lo que conlleva la pérdida de contenido citoplasmático y, finalmente, la muerte celular (Weerawatanakorn *et al.*, 2015).

Actividad antifúngica

La reducción en el uso de fungicidas sintéticos en la agricultura es cada vez mayor, mientras que el uso de productos naturales es considerado como una alternativa interesante debido a sus bajos impactos negativos en el medio ambiente (Arango *et al.*, 2015). Los hongos son un grupo heterogéneo de microorganismos eucariotas que existen desde hace más de un billón de años y que interactúan de manera constante con el ser humano. Como resultado de esta interacción, se pueden producir un amplio espectro de situaciones que van desde la eliminación del hongo por el ser humano sin causar patología a diferentes infecciones graves que conducen al fallecimiento de las personas (García & Carratalá, 2012). El EO de *L. alba* tiene compuestos que afectan el crecimiento de hongos patógenos para humanos, plantas y animales (Pérez *et al.*, 2017). Dicho efecto ha sido evaluado por diversos autores, tal es el estudio de Glamoclija *et al.* (2011), ellos evaluaron el EO de *L. alba* contra tres especies del género *Aspergillus* (*versicolor*, *niger* y *fumigatus*), dos especies de *Penicillium* (*ochrochloron* y *funiculosum*) y *Trichoderma viride*. Determinaron la MIC y la concentración mínima fungicida (MFC); los resultados mostraron que el aceite posee una actividad de media a moderada con una MIC en un rango de 0.300-1.250 mg/mL y una MFC entre 0.600-1.250 mg/mL para todos los hongos analizados, lo que demuestra que el EO es una buena opción para el control de hongos que causan enfermedades en humanos. Ruiz *et al.* (2023), reportaron el efecto antifúngico de los quimiotipo carvona-limoneno y quimiotipo citral en diferentes tratamientos (18.8, 28.1, 37.5, 53.6 y 75.0 mg/mL) del EO de *L. alba* contra diferentes cepas de *Candida* y la actividad antifúngica más alta la presentó el EO de *L. alba* quimiotipo carvona-limoneno.

En la Tabla 2, se muestran investigaciones que evalúan la actividad antifúngica que presentan algunos de los componentes del EO de *L. alba*.

Los compuestos que se encuentran en los aceites esenciales, como los terpenoides, pueden integrarse en las membranas de los hongos, causando una alteración en su estructura y funcionalidad. Esto interfiere con procesos esenciales como la síntesis de proteínas y la regulación osmótica. Además, algunos compuestos del EO pueden interferir con rutas metabólicas claves, como la biosíntesis de ergosterol, un componente crítico de la membrana celular de los hongos (Singh *et al.*, 2015).

Tabla 2. Actividad antifúngica de los componentes principales del EO de *L. alba*.

Hongo	Componente	Concentración inhibitoria	Autor
<i>Candida parapsilosis</i> , <i>C. krusei</i> , <i>Aspergillus flavus</i> , <i>A. fumigatus</i>	Limoneno	0.220, 0.140, 0.550, 3.5 mg/mL	Mesa-Arango <i>et al.</i> (2009).
<i>A. ochraceus</i> , <i>Penicillium ochrochloron</i> y <i>Trichoderma viride</i>	2,2,5-trimetil-3,4-hexanodiona, 3,5-dimetil-4-octanona y hexadecano.	0.300, 1.250, 1.250 mg/mL	Oliveira <i>et al.</i> (2014).
<i>A. flavus</i>	Geranial	0.28 mg/mL	Pandey <i>et al.</i> (2016)
<i>Colletotrichum gloeosporioides</i>	Citral	10.0 mg/mL	Pérez <i>et al.</i> (2017)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Geranial	1.250 mg/mL	Mota <i>et al.</i> (2018)
<i>Fusarium pallidoroseum</i> y <i>F. solani</i>	Citral	0.1 y 0.2 mg/mL	Peixoto <i>et al.</i> (2018)
<i>A. niger</i>	Linalol	0.300 mg/mL	Oliveira-Arruda <i>et al.</i> (2019)
<i>Rhizoctonia solani</i>	Linalol	0.5 mg/mL	Saroj <i>et al.</i> (2019)
<i>Trichophyton rubrum</i> y <i>Candida</i> spp.	Sabineno	2.5 y 5.0 mg/mL	Costa <i>et al.</i> (2020)
<i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> y <i>C. parapsilosis</i>	Carvona	0,156, 1.250 y 5.0 mg/mL.	Sales <i>et al.</i> (2022)
<i>A. flavus</i>	Geranial/neral	1.0 mg/mL	Sabaly <i>et al.</i> (2024)

La carvona ha demostrado actividad antifúngica (Bouyahya *et al.*, 2021). El mecanismo de acción de este compuesto implica la desestabilización estructural del fosfolípido y la interacción con las proteínas de membrana, además de actuar como un intercambiador de protones, alterando el gradiente de pH a través de la membrana (Porfírio *et al.*, 2017). Se ha demostrado que el limoneno, otro componente importante del EO de *L. alba*, puede causar estrés oxidativo en la envoltura celular, lo que también conduce al daño del DNA, lo que resulta en la modulación del ciclo celular y la inducción de la apoptosis a través del estrés nucleolar (Iraji *et al.*, 2020). De hecho, se ha descrito que el limoneno, un componente generalmente reconocido como seguro, inhibe el crecimiento de *C. albicans* al inducir la apoptosis a través de la regulación a la baja de Tps3 y la activación de la caspasa (CaMca1) (Thakre *et al.*, 2018).

Actividad antioxidante

En muchos sistemas biológicos, la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno es una consecuencia común del estrés; dicha sobreproducción se puede detectar en tumores, inflamación crónica e infecciones bacterianas y virales (Jena *et al.*, 2023). Existen una diversidad de estudios que evalúan la capacidad antioxidante del EO de *L. alba* con diferentes aplicaciones médicas.

Se ha confirmado que los EOs de plantas aromáticas proporcionan un efecto similar a los enfoques terapéuticos actuales, debido a que tienen muchas propiedades biológicas incluida la actividad antioxidante por tener propiedades redox, lo que permite neutralizar los radicales libres y propiedades antiinflamatorias, al inhibir la liberación de histamina y la activación de mediadores inflamatorios (Dhifi *et al.*, 2016).

Se ha descrito que la persistencia de ciertos parásitos y el estrés oxidativo continuo, contribuyen al desarrollo de enfermedades como la enfermedad crónica de Chagas. Sin embargo, no existen terapias eficientes que puedan resolver la infección causada por *Trypanosoma cruzi*. Quintero *et al.* (2021), utilizaron fracciones de EO de dos quimiotipos de *L. alba* (Cital y Carvona) enriquecidos con terpenos para evaluar el efecto sobre el estrés oxidativo en macrófagos infectados con *T. cruzi*, demostrando que la fracción que contenía carvona-limoneno como componentes mayoritarios disminuyeron el estrés oxidativo, este efecto podría atribuirse a la acción antiproliferativa selectiva previamente reportada para el limoneno en células sensibles al estrés oxidativo, como células tumorales o protozoos, en las que hay una proliferación exacerbada acompañada de un agotamiento de las defensas antioxidantes. (Moreno *et al.*, 2018).

Debido a la importancia de las enfermedades asociadas con el estrés oxidativo, la búsqueda de antioxidantes naturales resulta ser esencial. En los trabajos realizados por Nonato *et al.* (2022) y Santos-Filho *et al.* (2023), se investigó el potencial antioxidante del EO de *L. alba*. Reportaron que los quimiotipos evaluados tenían actividad antioxidante relevante, con un potencial antioxidante contra el estrés oxidativo y su aplicación en la conservación de los alimentos.

Por otro lado, Borromeo *et al.* (2024), evaluaron las propiedades antioxidantes del EO de *L. alba* como un posible tratamiento oxidativo en células cancerosas. El experimento se realizó en tres líneas celulares agresivas de cáncer de mama. La actividad antioxidante se determinó a través de la cuantificación de fenoles y flavonoides por el método de 2,2-difenil-1-picrilhidracilo (DPPH). En las células de cáncer de mama, el tratamiento con EO mostró disminución de la proliferación celular, aumentó la actividad antioxidante y la peroxidación lipídica, mostrando altos efectos citotóxicos asociados con la liberación de lactato deshidrogenasa. El análisis mostró una ventana hacia una nueva perspectiva sobre el uso del EO como una posible herramienta para contrarrestar la proliferación en algunas líneas celulares de cáncer.

La Tabla 3, muestra una recopilación del efecto antioxidante (IC_{50} = concentración que proporciona una inhibición del 50 % del radical libre) que poseen los diferentes componentes del EO *L. alba*.

Tabla 3. Actividad antioxidante de los componentes del EO de *L. alba*.

Componentes del EO de <i>L. alba</i>	IC_{50} (mg/mL)	Radical libre	Autor
Carvona, biciclosquifelandreno, limoneno	10.88	TBARS	Olivero-Verbel <i>et al.</i> (2010)
Eucaliptol, mircenona y Z-ocimenona	12.45	DPPH	Reyes-Solano <i>et al.</i> (2017)
Linalol, eucaliptol y sabineno	21.05	DPPH	Joshi <i>et al.</i> (2018)
Geranial/neral	0.0522	ABTS	Nonato <i>et al.</i> (2022)
Geranial, limoneno y neral	60.16	DPPH	Santos-Philo <i>et al.</i> (2023)
β -cis-terpineol	13.0	DPPH	Castro <i>et al.</i> (2023)
Citral	0.055	ABTS	Tubay-Bermúdez <i>et al.</i> (2024)

Se ha analizado el potencial antioxidante de *L. alba* y otras especies de *Lippia*, como *L. montevidensis* y *L. multiflora* (Kapepula *et al.*, 2017). Los antioxidantes naturales pueden proteger las células contra las especies reactivas de oxígeno y, por lo tanto, pueden ayudar a neutralizar los tejidos (Tumilaar *et al.*, 2024).

Actividad antiinflamatoria

A pesar del uso de *L. alba* en el tratamiento del dolor y enfermedades inflamatorias (Bonilla *et al.*, 2022; Borges *et al.*, 2022), existen pocos estudios sobre las acciones farmacológicas de los diferentes quimiotipos de esta especie, como el quimiotipo geraniol. Uno de los primeros trabajos en reportar la actividad antiinflamatoria de *L. alba* fue el de Haldar *et al.* (2012), quienes evaluaron la actividad antiinflamatoria de extractos de hoja de *L. alba* en ratones, realizando un proceso de extracción de material vegetal en polvo con cloroformo y etanol, cuyos resultados indicaron que mantienen actividad antiinflamatoria significativa, y encontrando constituyentes fitoquímicos importantes como fitosterol, alcaloides, aceites fijos, flavonoides, compuestos fenólicos, saponinas, entre otros. De los cuales se identificó que los flavonoides pueden contribuir en la disminución inflamatoria dada su participación inhibitoria sobre enzimas involucradas en dicho proceso,

específicamente inhibiendo mediadores celulares como la bradicinina y las prostaglandinas, por lo tanto, se sugirió que la planta puede ser eficiente para trastornos inflamatorios agudos, de tal manera que se justificó el uso de *L. alba* como planta tradicional ante dolencias o condiciones inflamatorias.

El EO de la planta *L. alba* quimiotipos I y III se reportan con efectos antiinflamatorios (Ortega *et al.*, 2020), tal es el caso del estudio de Sepúlveda *et al.* (2013), que analizaron la actividad antiinflamatoria de los principales constituyentes de diferentes plantas medicinales en Colombia. La carvona fue el componente mayoritario en la extracción de EO de la planta *L. alba* (quimiotipo III). Los efectos antiinflamatorios se estudiaron *in vitro* en macrófagos de murinos estimulados con lipopolisacáridos bacterianos, los resultados mostraron que la carvona presentó el mayor efecto inhibitorio en la producción de compuestos indicadores como óxido nítrico (NO), destacando que los epóxidos de plantas colombianas presentan efectos antiinflamatorios considerables. Así mismo, Swetha *et al.* (2018) realizaron un estudio enfocado en la actividad antiinflamatoria de las hojas de *L. alba* en ratas albinas Wister y se realizó mediante métodos de edema de pata inducido por carragenina. En el modelo de edema de pata inducido por carragenina, se tomaron cuatro grupos de animales para el experimento y se pesaron. Se hicieron marcas en las extremidades traseras derechas. Los animales se dividieron en 4 grupos, cada grupo compuesto por 6 ratas. Al grupo de control se le inyectó solución salina, al estándar se le inyectó ibuprofeno, al T1 (grupo de prueba 1) se le inyectó extracto etanólico y al T2 (grupo de prueba 2) se le inyectó extracto acuoso de *L. alba* a una dosis de 500 mg/kg. El efecto antiinflamatorio se expresó como porcentaje de inhibición del edema. El grosor medio de la pata del grupo de ibuprofeno estándar ha mostrado 4.7 ± 0.05 con un porcentaje de inhibición de aproximadamente el 66 % a los 180 min. El grosor medio de la pata del grupo 1 ha mostrado un valor más significativo de 5.12 ± 0.04 con un porcentaje de inhibición de aproximadamente el 40 % a los 180 min, mientras que el grupo 2 ha mostrado un valor significativo de 5.07 ± 0.06 con un porcentaje de inhibición de aproximadamente el 11 %. Se observó que el extracto etanólico a una dosis de 500 mg/kg mostró la máxima actividad antiinflamatoria entre los otros extractos (acuosos) a los 180 min. Los resultados indicaron que el principal componente responsable de la antiinflamación puede estar presente en el extracto etanólico. La actividad antiinflamatoria del extracto etanólico puede deberse a la presencia de flavonoides.

Froz *et al.* (2024) demostraron el efecto antiinflamatorio de EO de *L. alba* utilizando el modelo de edema del oído, demostrando una reducción del edema lo que se traduce a una actividad antiinflamatoria del 59.38 % con una dosis de 25 mg/kg.

Actividad antiviral

En las últimas décadas se han incrementado los trabajos de investigación enfocados a evaluar la actividad antiviral de principios activos aislados de productos naturales, como una alternativa para el descubrimiento de agentes antivirales.

En estudios realizados por Quispe *et al.* (2020), se evaluó la actividad antiviral del EO de *L. alba* contra el virus del ZIKA (ZIKV); el aceite se obtuvo por el método de hidrodestilación y se utilizó la prueba de reducción de placa (PRP), reportando que el EO presentó efecto antiviral en concentraciones de 8.02 µg/mL a 20.88 µg/mL, lo que representa un rango entre el 59.44 % a 85.56 % de reducción de placa, considerándolo como un candidato para estudios posteriores contra otros tipos de virus. De igual manera, Silva *et al.* (2022), evaluaron el efecto antiviral de EOs de plantas de Colombia contra el virus del dengue (DENV) de manera *in vitro* e *in silico*. Se analizaron un total de 14 diferentes EO's, entre ellos dos quimiotipos (citral y carvona) de *L. alba*. Se realizaron ensayos de reducción del efecto citopático (CPE) el cual se define como el daño bioquímico y molecular causado por un agente viral. El efecto citopático inducido por DENV, es una medida sustitutiva de la replicación del virus *in vitro* y cuanto menor sea el CPE, mayor será la actividad antiviral de la prueba. Los resultados mostraron que el EO de *L. alba* poseen una fuerte actividad antiviral con una concentración inhibitoria media (IC₅₀) de 29 µg/mL a 82 µg/mL, además redujeron entre un 32 % y un 53 % el CPE de ambos serotipos de DENV a la concentración más alta de 100 µg/mL. Las muestras que tenían mayor cantidad de alcoholes monoterpénicos o cetonas tuvieron la mayor actividad antiviral siendo las de *L. alba* y *L. origanoides*. Este estudio es el primero que reporta diferencias en la actividad antiviral de los EOs contra DENV, de acuerdo con su composición de monoterpenos y sesquiterpenos. Estos resultados proporcionan información que pudiera utilizarse para el desarrollo de medicamentos a base de hierbas para el tratamiento profiláctico del dengue grave. Los hidrocarburos sesquiterpénicos y los monoterpenos oxigenados pueden servir como material de partida para el desarrollo de fitomedicamentos antivirales (Silva *et al.*, 2024).

Evaluación de la citotoxicidad, efecto antiproliferativo y actividad anticancerígena

La apoptosis, o muerte celular programada, es un mecanismo clave para eliminar células dañadas o cancerosas. Algunos estudios han sugerido que los extractos de *L. alba* pueden inducir apoptosis en diversas líneas celulares tumorales a través de varios mecanismos moleculares. En particular, el citral ha mostrado una notable capacidad para activar las vías de señalización relacionadas con la apoptosis, como la activación de las caspasas y la liberación de proteínas del espacio intermembrana mitocondrial, como el citocromo c (Singh *et al.*, 2019). Una de las principales preocupaciones en la utilización de EO es que puedan presentar algún tipo de efecto citotóxico, son pocos los reportes acerca de esta propiedad para poder ser implementados como posibles antimicrobianos en humanos, plantas y animales (Acero-Godoy *et al.*, 2019). Se ha reportado perfiles citotóxicos a altas concentraciones ocasionando daño neurológico motor y hepático, por tal razón, Aular *et al.* (2016) evaluaron la composición química y la toxicidad del aceite esencial (EO) de *Lippia alba* en ratones. Los resultados mostraron que la dosis letal fue de 2000 mg/kg de peso corporal, mientras que una dosis de 1500 mg/kg causó mortalidad en machos, pero no en hembras y una dosis de 900 y 300 mg/kg no causó mortalidad. Por otro lado, la administración diaria de 100 mg/kg

durante 28 días no causó toxicidad ni mortalidad y no se observaron cambios en los parámetros clínicos ni en la histopatología de los órganos analizados. Estos resultados sugieren que el EO de *L. alba* puede ser utilizado de manera segura en dosis adecuadas como antimicrobiano y otros compuestos beneficiosos.

Montero-Villegas *et al.* (2018), evaluaron los efectos citotóxicos de los EOs de cuatro quimiotipos de *L. alba* (citral, limoneno, cariolifeno y geranial/neral) en líneas celulares de cáncer de hígado (HepG2) y pulmón (A549) humanas. Se utilizaron ensayos de MTT y apoptosis para evaluar la citotoxicidad y la apoptosis inducida por los EOs. Los resultados mostraron que los EOs de los cuatro quimiotipos evaluados de *L. alba* mostraron efectos citotóxicos significativos en ambas líneas celulares de cáncer. Sin embargo, el EO que contenía neral y geranial como constituyentes principales mostró la mayor actividad citotóxica. La concentración efectiva (IC₅₀) de los EOs varió entre 10-50 µg/mL. Estos resultados sugieren que los aceites esenciales de *L. alba* tienen potencial como agentes anticancerígenos y que el neral y el geranial pueden ser responsables de estos efectos.

Acevedo-Estupiñan *et al.* (2019), demostraron el efecto de la administración del EO de *L. alba* sobre la obesidad y los marcadores T2DM en ratas Wistar. Los estudios de toxicidad revelaron que, en el grupo control y las dosis evaluadas (10, 200 y 500 mg/kg) fueron seguras. Los animales de ambos sexos no mostraron signos de toxicidad ni cambios en su comportamiento, lo cual se corroboró mediante una evaluación de la función hepática. Los marcadores de hepatotoxicidad AST y ALT no mostraron variaciones con respecto al grupo control a las dosis evaluadas de EO de *L. alba*, además no se observaron muertes ni cambios de comportamiento ni hepatotoxicidad (no se produjo ni con dosis únicas ni con dosis repetidas de EO). Por lo tanto, su LD₅₀ es mucho mayor que 500 mg/kg de peso corporal. Esto se ve respaldado por el trabajo que habían realizado por Olivero-Verbel *et al.* (2010) quienes evaluaron la toxicidad del EO de *L. alba* Mill N.E. Brown, quimiotipo citral, administrado por vía intraperitoneal, encontrando que los efectos tóxicos de este aceite se mostraron con dosis iguales o mayores a 1000 mg/kg (peso corporal) en ratones.

Ortiz *et al.* (2021), analizaron EOs obtenidos de diversos quimiotipos de *L. alba* en la línea celular no tumoral VERO (epitelio renal) y en líneas celulares tumorales derivadas de cáncer de cerebro, colon, pulmón, hígado, estómago, mama y piel. El geraniol y el EO de *L. alba* mostraron una citotoxicidad significativa en las células del carcinoma gástrico, con valores de IC₅₀ de 20 µM y 50 µg/mL, respectivamente, este efecto se asoció con la inducción de apoptosis y la inhibición de la vía de señalización PI3K/Akt y fue selectiva para las células cancerosas, ya que no se observó citotoxicidad significativa en las células no cancerosas.

El estudio realizado por Cavalcanti *et al.* (2023) tuvo como objetivo evaluar el efecto nefroprotector del quimiotipo citral-limoneno del EO de *L. alba*, debido a sus propiedades antioxidantes en modelos *in vivo* e *in vitro* de lesión renal aguda (AKI). Uno de los indicadores de la función renal reducida es la acumulación de metabolitos nitrogenados, como la urea y la creatinina.

En el estudio, el grupo inducido por isquemia/reperfusión (I/R) presentó mayores concentraciones plasmáticas de creatinina, ácido úrico y urea, lo que sugiere daño renal. El pretratamiento con EO de *L. alba* previno parcialmente los cambios en el proceso de lesión, debido a la reducción de los metabolitos de nitrógeno, la prevención de la tasa de filtración glomerular a través del aclaramiento de creatinina, además de la prevención parcial de los cambios histológicos.

Por su parte, Rodenak-Kladniew *et al.* (2023) investigaron la citotoxicidad y la actividad anticancerígena de nanopartículas lipídicas biocompatibles cargadas con EOs de *L. alba* y *Clinopodium nepeta* contra células cancerosas de pulmón y colon. Los resultados mostraron que las nanopartículas lipídicas cargadas con EOs mostraron una mayor citotoxicidad contra células cancerosas de pulmón y colon en comparación con las células no tratadas (rango de IC₅₀, 145-275 µL/L).

Muchos EO son generalmente reconocidos como seguros, sin embargo, el uso de hierbas y EO sigue siendo un asunto muy controvertido, y su uso en la práctica clínica todavía está restringido debido a sus propiedades físico-químicas (por ejemplo, biodisponibilidad limitada) y/o su toxicidad (Seca & Pinto, 2018). Por otro lado, a menudo pueden ser excelentes pistas para el desarrollo de nuevos medicamentos; modificar y/o aislar la estructura de estos productos es una forma estratégica de aumentar la acción farmacológica, así como de mejorar las propiedades de absorción, distribución, metabolismo y excreción, disminuyendo así la toxicidad y los efectos secundarios (Dosoky & Setzer, 2021).

Quintero *et al.* (2024), exploraron el potencial coadyuvante de fracciones del EO de *L. alba* quimiotipo citral con la finalidad de mejorar la eficacia y la selectividad de dos agentes de quimioterapia contra las células de leucemia mieloide aguda (AML). El análisis consistió en la evaluación de los fenotipos citotóxicos, genotóxicos, de estrés oxidativo y de muerte celular inducidos por terapias en células de AML. De acuerdo con los resultados obtenidos, todas las fracciones derivadas del EO exhibieron una actividad antiproliferativa significativa contra células AML, sin embargo, solo una fracción demostró el mayor rendimiento antitumoral y selectivo, esta última fracción estaba compuesta predominantemente por citral (72 %) con una mezcla racémica de neral (~40 %) y geranial (~32 %). En los ensayos antiproliferativos, se demostraron los efectos inhibidores en sinergia con uno de los agentes sobre el crecimiento de la línea celular tumoral, además mantuvo una baja citotoxicidad en células Vero. Los efectos antiproliferativos selectivos observados pueden atribuirse al potencial comportamiento dual prooxidante/antioxidante del citral en el EO de *L. alba* quimiotipo citral.

En la Tabla 4 se recopilan trabajos con diferentes actividades, así como el componente responsable de dicha actividad y su respectivo resultado.

Tabla 4. Actividad antiproliferativa y anticancerígena de los componentes principales del EO de *L. alba* in vivo.

Componente del EO de <i>L. alba</i>	Actividad	Resultados	Autor
Geranial y citral	Efecto antiproliferativo en células tumorales de colon.	Los aceites esenciales afectaron la línea celular, induciendo detenciones del ciclo celular en las fases G0/G1 o G2/M. En dosis de 50 y 100 µg/ml de aceite de <i>L. alba</i> , hubo un aumento significativo en la fase G2/M; En concentraciones de 10 µg/ml, se observó un aumento de células en la fase G0/G1, después de 12 y 24 horas.	Gomide <i>et al.</i> (2016)
Citral	Actividad antiproliferativa en células de leucemia humanas.	Los EOs citrales producidos bajo diversas condiciones mostraron un efecto citotóxico en las células tumorales que oscilaba entre el 54 y el 95 % (IS 1,8-8,6) y el IC ₅₀ de 13 a 38,8 µg/mL.	Torcoroma-García <i>et al.</i> (2017)
Citral y limoneno	Efecto antiespasmódico en las contracciones del músculo liso traqueal en ratas.	Se observaron efectos significativos de relajación muscular en concentraciones ≥30 µg/mL para EO, ≥30 µg/mL para citral y ≥600 µg/mL para limoneno, dependientes de la concentración.	Carvalho <i>et al.</i> (2017)
Citral	Efecto vasorrelajante sobre el músculo liso de aortas de rata.	Los componentes pudieron causar una relajación significativa de manera dependiente de la concentración en preparaciones de aorta con y sin endotelio, en concentraciones ≥ 10 µg/mL para EO y ≥ 30 µg/mL para citral.	Swetha <i>et al.</i> (2018)

Otras investigaciones

L. alba es bien conocida por sus EOs, y se han aislado e identificado varias concentraciones de compuestos derivados de diferentes partes de la planta. Los terpenos y sus derivados son los principales constituyentes, generalmente conocidos por sus aplicaciones como sabores y fragancias. Las estructuras de estos compuestos son variables y su clasificación se basa en el número de cadenas de carbono y la función química presentada. Los principales tipos de terpenos que se encuentran en *L. alba* son los monoterpenos y los sesquiterpenos (Malik *et al.*, 2021)

Maynard *et al.* (2011) utilizaron EO de *L. alba* con su componente mayoritario citral en anillos de la arteria mesentérica de rata, mostrando un efecto vasorrelajante independiente del endotelio tanto en el acoplamiento electromecánico por cloruro de potasio (KCl 80 mM) como en el acoplamiento farmacomecánico por fenilefrina (1 μ M), posiblemente debido a una inhibición en el flujo de Ca^{2+} a través de los canales de calcio voltaje-operados (VOCC) de tipo L.

El mecanismo de contracción muscular puede ocurrir de dos maneras: despolarización de las células musculares lisas con potasio, que activa el VOCC, llevando a un aumento del calcio intracelular, mecanismo mencionado anteriormente; y a través de vías farmacológicas, un agonista externo se une a un receptor de membrana que está acoplado a una proteína G, lo que altera la actividad de los canales iónicos (Jackson & Boerman, 2018). Pereira-de-Morais *et al.* (2019), utilizaron EO de *L. alba*, citral o 1-limoneno en el útero de la rata, observando que el aceite o cada uno de sus principales componentes del terpeno produjo un efecto relajante en las contracciones inducidas por varios agentes contráctiles. Tanto para el acoplamiento electromecánico como para el farmacomecánico a través de la oxitocina, la serotonina y la acetilcolina, todos tuvieron la misma eficacia en la inhibición total de la contracción a la misma concentración. Sin embargo, analizando las concentraciones inhibitorias (IC_{50}) utilizadas, hubo una diferencia entre ellas, con EO de *L. alba* teniendo valores de IC_{50} más bajos que el citral y el 1-limoneno, lo que sugiere que los compuestos en menor concentración que componen una proporción menor del aceite esencial pueden estar activos, posiblemente contribuyendo al efecto relajante.

Bonilla *et al.* (2022) reportaron el análisis del EO de *L. alba* del quimiotipo carvona sobre la viabilidad, movilización de lípidos y adipogénesis *in vitro*. Los resultados mostraron que el EO no disminuye la viabilidad del adipocito en concentraciones de 0.1, 1 y 5 $\mu\text{g/mL}$, además se evidenció un cambio en la movilización de lípidos y la adipogénesis, lo que lleva a una reversión de la hipertrofia del adipocito. Los resultados obtenidos podrían deberse a efectos producidos por el EO en las vías lipogénicas y lipolíticas, así como modificaciones en la expresión de genes de adipogénesis, por lo que se sugiere que el EO de *L. alba* quimiotipo carvona podría considerarse como un posible tratamiento para la obesidad, utilizando al adipocito como diana terapéutica.

Los terpenos extraídos de plantas o sus derivados sintéticos se han convertido en terapia estándar establecidas para la próstata, los pulmones, los ovarios y el cáncer de mama (Zhang *et al.*, 2018). Borges *et al.* (2022), estudiaron el efecto vasorrelajante en la arteria umbilical humana del EO de *L. alba*, lo que sugiere su potencial uso en el tratamiento de trastornos hipertensivos durante el embarazo. Los resultados del estudio indican que el aceite esencial de *L. alba* redujo la tensión vascular en la arteria umbilical humana en un 70,6 % con una concentración de 100 $\mu\text{g/mL}$, además se demostró que bloquea los canales de calcio voltaje-operados (VOCCs) en un 60,2 % $\pm$ 4,5 % a una concentración de 100 $\mu\text{g/mL}$. Los resultados pueden variar dependiendo de la composición química del EO de *L. alba* y de las condiciones experimentales. Así mismo, estas conclusiones se

basan en un estudio *in vitro* y se necesitan más investigaciones para confirmar estos resultados en humanos.

Conclusiones

Los EO de diferentes plantas aromáticas incluyendo *L. alba* están adquiriendo importancia en muchos campos de la investigación biológica y han demostrado ser una alternativa terapéutica contra distintos patógenos en humanos como antibacteriana contra *E. coli* y *S. aureus*, antifúngica contra *Aspergillus* spp., *T. viride* y *Candida* spp. y actividad antiviral contra el virus del ZIKV y DENV de manera *in vitro*. También poseen propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y antitumoral. Lo antes mencionado puede abrir un camino para futuras investigaciones del aceite esencial de *L. alba* en el campo biomédico y en la biotecnología vegetal para investigaciones *in vivo* en organismos modelo y de esta manera obtener una posible alternativa sustentable al uso excesivo de fármacos.

Contribución de los autores

Conceptualización del trabajo: P.D.X.P., V.M.E.L.; Escritura y preparación del manuscrito: H.L.S.R., P.D.X.P., V.M.E.L.; Redacción, revisión y edición: H.L.S.R., C.T.J.A., N.P.E., G.M.L.C., M.A.I.G., P.D.X.P., V.M.E.L.

“Todos los autores de este manuscrito han leído y aceptado la versión publicada del mismo”.

Agradecimientos

Al Doctorado en Sustentabilidad de la Universidad Autónoma de Occidente y a la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación por la beca de doctorado otorgada a la primera autora.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés

Referencias

- Acero-Godoy, J., Guzmán-Hernández, T., & Muñoz-Ruíz, C. (2019). Revisión documental de uso de los aceites esenciales obtenidos de *Lippia alba* (Verbenaceae), como alternativa antibacteriana y antifúngica. *Revista Tecnología en Marcha*, 32(1), 3-11. <http://dx.doi.org/10.8845/tm.v32.i1.4114>
- Acevedo-Estupiñan, M. V., Stashenko, E., & Rodríguez-Sanabria, F. (2019). Effect of *Lippia alba* essential oil administration on obesity and T2DM markers in Wistar rats. *Revista Colombiana de*

- Albuquerque, U. P., Patil, U., & Mathé, A. (2018). Medicinal and aromatic plants of South America. Springer. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-94-024-1552-0>
- Álvarez, I. J., Uribe, C. A., Acevedo, J. O., & Lesmes, R. (2015). Análisis de la producción de aceite esencial de *Lippia alba* por destilación mediante arrastre de vapor en planta móvil. *Revista Integra: Investigación Aplicada, Desarrollo Tecnológico e Innovación*, 2(1), 5-34. <https://doi.org/10.23850/24628034.443>
- Ara, N., & Nur, H. (2009). *In vitro* antioxidant activity of methanolic leaves and flowers extracts of *Lippia alba*. *Research Journal of Medicine and Medical Sciences*, 4(1), 107-110. <https://arnmsmb.com/old/rjms/rjms/2009/107-110.pdf>
- Arango, B. O., Hurtado, B. A. M., Pantoja, D. D., & Santacruz, C. L. (2015). Actividad inhibitoria del aceite esencial de *Lippia origanoides* H.B.K sobre el crecimiento de *Phytophthora infestans*. *Acta Agronómica*, 64(2), 116-124. <https://doi.org/10.15446/acag.v64n2.42964>
- Atti, S. L., Moyna, P., Santos, A. C., & Pansera, M. R. (2002). Variation in essential oil yield and composition of *Lippia alba* (Mill.) N. E. Br. grown in southern Brazil. *Revista Brasileira de Plantas Medicinai*s, 4(2), 72-74. https://www.sbpmed.org.br/admin/files/papers/file_7qsAI75L5kOp.pdf
- Aular, Y. M., Villamizar, Y., Pérez, Y., & Pérez, V. (2016). Composición química y toxicidad aguda oral del aceite esencial de *Lippia alba* en ratones. *Salus*, 20(1), 43-51. https://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S1316-71382016000100008&script=sci_abstract
- Bahmani, M., Khaksarian, M., Rafieian, K. M., & Abbasi, N. (2018). Overview of the Therapeutic Effects of *Origanum vulgare* and *Hypericum perforatum* Based on Iran's Ethnopharmacological Documents. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 12. [10.7860/JCDR/2018/34177.11728](https://doi.org/10.7860/JCDR/2018/34177.11728)
- Blanco, M. A., Colareda, G. A., van Baren, C., Bandoni, A. L., Ringuelet, J., & Consolini, A. E. (2013). Antispasmodic effects and composition of the essential oils from two South American chemotypes of *Lippia alba*. *Journal of Ethnopharmacology*, 149(3), 803-809. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.08.007>
- Bonilla, C. K., Stashenko, E. E., & Moreno, C. N. (2022). Essential oil of carvone chemotype *Lippia alba* (Verbenaceae) regulates lipid mobilization and adipogenesis in adipocytes. *Current Issues in Molecular Biology*, 44, 5741-5755. <https://doi.org/10.3390/cimb44110389>
- Borges, A. S., Bastos, C. M. S., Dantas, D. M., Milfont, C. G. B., Brito, G. M. H., Pereira-de-Morais, L., Delmondes, G. A., da Silva, R. E. R., Kennedy-Feitosa, E., Maia, F. P. A., Lima, C. M. G., Bin Emran, T., Coutinho, H. D. M., Menezes, I. R. A., Kerntopf, M. R., Caruso, G., & Barbosa, R. (2022). Effect of *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown essential oil on the human umbilical artery. *Plants*, 11(21), 3002. <https://doi.org/10.3390/plants11213002>
- Borromeo, I., De Luca, A., Domenici, F., Giordani, C., Rossi, L., & Forni, C. (2024). Antioxidant properties of *Lippia alba* essential oil: A potential treatment for oxidative stress-related conditions in plants

- and cancer cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(15), 8276.
<https://doi.org/10.3390/ijms25158276>
- Bouyahya, A., Mechchate, H., Benali, T., Ghchime, R., Charfi, S., Balahbib, A., Burkov, P., Shariati, M. A., Lorenzo, J. M., & Omari, N. E. (2021). Health benefits and pharmacological properties of carvone. *Biomolecules*, 11(12), 1803. <https://doi.org/10.3390/biom11121803>
- Carvalho, P. M. M., Macêdo, C. A. F., Ribeiro, T. F., Silva, A. A., Da Silva, R. E. R., de Moraes, L. P., Kerntopf, M. R., Menezes, I. R. A., & Barbosa, R. (2017). Effect of the *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown essential oil and its main constituents, citral and limonene, on the tracheal smooth muscle of rats. *Biotechnology Reports (Amsterdam, Netherlands)*, 17, 31-34. [10.1016/j.btre.2017.12.002](https://doi.org/10.1016/j.btre.2017.12.002)
- Castro, M., Girotti, J., Dumrauf, B., Kladniew, B., Zaro, M., Otero, C., Montero-Villegas, S., García de Bravo, M., Viña, S., & Crespo, R. (2023). *In vitro* evaluation of antiatherogenic potential of *Origanum × paniculatum*, *Lippia alba*, *Clinopodium nepeta*, and *Eucalyptus globulus* essential oils. *Journal of Herbal Medicine*, 42, 100785. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2023.100785>
- Cavalcanti, M., Sampaio, T., Lima, D., Costa, M., Azevedo, I., Monteiro, M., Evangelista, J., Bandeira, M., & Martins, A. (2023). Essential oil of *Lippia alba* protects against ischemic-reperfusion acute kidney injury. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 66, e23210442. <https://doi.org/10.1590/1678-4324-2023210442>
- Celis, C. N., Escobar Rivero, P., Isaza, J. H., Martínez, J. R., & Stashenko, E. (2007). Estudio comparativo de la composición y actividad biológica de los aceites esenciales extraídos de *Lippia alba*, *Lippia origanoides* y *Phyla dulcis*, especies de la familia Verbenaceae. *Scientia Et Technica*, XIII (33), 103-105. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=84903324>
- Ciccio, J. F., & Ocampo, R. A. (2006). Variación anual de la composición química del aceite de *Lippia alba* (Verbenaceae) cultivada en Costa Rica. *Lankesteriana*, 6, 149-154. CIPRONA, Universidad de Costa Rica. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=44339812008>
- Costa, P., Oliveira, S., Souza, E., Brito, E. H. S., Cavalcante, C. S. P., Moraes, S., Leal, A., Teixeira, A. M. R., Nogueira, C., Fontenelle, R. O. S., & Santos, H. (2020). Antifungal activity and synergistic effect of essential oil from *Lippia alba* against *Trichophyton rubrum* and *Candida* spp. *Revista Virtual de Química*, 12, 1-12. <https://doi.org/10.21577/1984-6835.20200119>
- Couto-Araujo, H.G.S., Barbosa, A. A. T., Nizio, D. A. de C., Nogueira, P. C. de L., Arrigoni-Blank, M. de F., Pinto, J. A. O., Alves, M. F., Pinto, V. dos S., & Blank, A. F. (2021). Actividad antibacteriana de los aceites esenciales de *Lippia alba*, *Myrcia lundiana* y *Ocimum basilicum* contra seis microorganismos patógenos que estropean los alimentos. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 20(3), 260-269. <https://doi.org/10.37360/blacpma.21.20.3.20>
- Delgado, O. J., Sánchez, O. M. S., & Bonilla, C. C. R. (2016). Efecto del secado y la edad de las plantas en la composición de los aceites esenciales de *Lippia alba* (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson

y *Lippia origanoides* Kunth. *Acta Agronómica*, 65(2), 170-175.

<https://doi.org/10.15446/acag.v65n2.47576>

Dhifi, W., Bellili, S., Jazi, S., Bahloul, N., & Mnif, W. (2016). Essential oils' chemical characterization and investigation of some biological activities: A critical review. *Medicines*, 3(4), 25.
<https://doi.org/10.3390/medicines3040025>

Dosoky, N. S., & Setzer, W. N. (2021). Maternal reproductive toxicity of some essential oils and their constituents. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 2380.
<https://doi.org/10.3390/ijms22052380>

Eguiarte, L. E., Hernández, R. H. S., Barrera, R. J., Castellanos, M. G., Paredes, T. L. M., Sánchez de la Vega, G., Ruiz, M. K. Y., Vázquez, L. A., Montes, H. S., Aguirre, P. E. S. V., & Lira, R. (2018). Domesticación, diversidad y recursos genéticos y genómicos de México: El caso de las calabazas. *TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, 21(Supl. 2).
<https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2018.0.159>

Fitzgerald, A., Alves, L., Arrigoni-Blank, M., Baldin, J., Matos, T., Niculau, N., & Barreto, A. U. (2015). Chemical diversity in *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown germplasm. *The Scientific World Journal*, 321924. <https://doi.org/10.1155/2015/321924>

Froz, M. J. D. L., Barros, L. S. P., de Jesús, E. N. S., Tavares, M. S., Mourão, R. H. V., Silva, R. C., de Lima, A. B., da Silva, P. Y. C., Freitas, J. J. S., Setzer, W. N., da Silva, J. K. R., Negrão, J. N. C., & Figueiredo, P. L. B. (2024). *Lippia alba* essential oil: A powerful and valuable antinociceptive and anti-inflammatory medicinal plant from Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, 333, 118459.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.118459>

García, V. C., & Carratalà, J. (2012). Patogenia de la infección fúngica invasora. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 30(3), 151-158. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.09.011>.

Glamoclija, J., Soković, M., Tešević, V., Linde, G., & Colauto, N. (2011). Chemical characterization of *Lippia alba* essential oil: An alternative to control green molds. *Brazilian Journal of Microbiology*: [publication of the Brazilian Society for Microbiology]. 42, 1537-46.
<https://doi.org/10.1590/S1517-83822011000400041>

Gomide, M. S., Lemos, F. O., Reis, D., José, G., Lopes, M., Machado, M. A., Alves, T. M. A., & Coelho, C. M. (2016). Identification of dysregulated microRNA expression and their potential role in the antiproliferative effect of the essential oils from four different *Lippia* species against the CT26.WT colon tumor cell line. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 26(5), 627-633.
<https://doi.org/10.1016/j.bjp.2016.04.003>

Goudjil, M., Souad, Z., Saoud, D., Mahcene, Z., Bencheikh, S. E., & Segni, L. (2019). Biological activities of essential oils extracted from *Thymus capitatus* (Lamiaceae). *South African Journal of Botany*, 128, 274-282. [10.1016/j.sajb.2019.11.020](https://doi.org/10.1016/j.sajb.2019.11.020)

- Halder, S., Biswakanth, K., Narayan, D. R. B., Suresh, K., Biswaranjan, B., & Pallab, K. H. (2012). *In vivo* anti-nociceptive and anti-inflammatory activities of *Lippia alba*. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 2 (2), 667-670. [https://doi.org/10.1016/S2222-1808\(12\)60241-2](https://doi.org/10.1016/S2222-1808(12)60241-2)
- Harikrishnan, R., Balasundaram, C., & Heo, M.S. (2011). Impact of plant products on innate and adaptive immune system of cultured finfish and shellfish. *Aquaculture*, 317(1-4), 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2011.03.039>
- Hennebelle, T., Sahpaz, S., Joseph, H., & Bailleul, F. (2008). Ethnopharmacology of *Lippia alba*. *Journal of Ethnopharmacology*, 116, 211- 222. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.11.044>
- Iraji, A., Yazdanpanah, S., Alizadeh, F., Mirzamohammadi, S., Ghasemi, Y., Pakshir, K., Yang, Y., & Zomorodian, K. (2020). Screening the antifungal activities of monoterpenes and their isomers against *Candida* species. *Journal of Applied Microbiology*, 129(6), 1541-1551. <https://doi.org/10.1111/jam.14740>
- Islam, M., Amin, R., Ahmed, M. S., Khatun, S. A., Siddiqui, M. L., Rahman, M., Rahman, M. A., Zahan, M. K.-E., & Mannan, M. (2018). *In-vitro* antimicrobial activity of essential oils and different organic extracts of *Lippia alba*. *Journal of Phytochemistry & Biochemistry*, 2(1), 1-5. <https://www.omicsonline.org/open-access/invitro-antimicrobial-activity-of-essential-oils-and-different-organic-extracts-of-lippia-alba-98799.html>
- Jackson, W. F., & Boerman, E. M. (2018). Voltage-gated Ca²⁺ channel activity modulates smooth muscle cell calcium waves in hamster cremaster arterioles. *American Journal of Physiology. Heart and circulatory physiology*, 315(4), H871-H878. [10.1152/ajpheart.00292.2018](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00292.2018)
- Jena, A. B., Samal, R. R., Bhol, N.K., & Duttaroy, A. K. (2023). Cellular red-ox system in health and disease: The latest update. *Biomedecine & Pharmacotherapy*, 162, 114606. [10.1016/j.biopha.2023.114606](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114606)
- Joshi, A., Prakash, O., Pant, A. K., Kumar, R., & Negi, M. S. (2018). Chemical analysis and antioxidant activity of essential oils of two morphotypes of *Lippia alba* (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson (Verbenaceae). *Journal of Essential Oil-Bearing Plants*, 21(3), 687-700. <https://doi.org/10.1080/0972060X.2018.1486232>
- Juiz, P. J. L., Lucchese, A. M., Gambari, R., Piva, R., Penolazzi, L., Di Ciano, M. & Avila-Campos, M. J. (2015). Essential oils and isolated compounds from *Lippia alba* leaves and flowers: Antimicrobial activity and osteoclast apoptosis. *International Journal of Molecular Medicine*, 35(1), 211-217. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2014.1995>
- Kapepula, P. M., Mungitshi, P. M., Franck, T., Mouithys-Mickalad, A., Ngoyi, D. M., Kalenda, P. D. T., Ngombe, N. K., Serteyn, D., Tits, M., Frédérick, M., & Muyembe, J. J. T. (2017). Antioxidant potentiality of three herbal teas consumed in Bandundu rural areas of Congo. *Natural Product Research*, 31(16), 1940-1943. <https://doi.org/10.1080/14786419.2016.1263844>

- Khaw, K. Y., Parat, M. O., Shaw, P. N., & Falconer, J. R. (2017). Solvent supercritical fluid technologies to extract bioactive compounds from natural sources: a review. *Molecules*, 12, 1-22. <https://doi.org/10.3390/molecules22071186>
- Linde, G. A., Colauto, N. B., Alberto, E. O., & Gazim, Z. C. (2016). Quimiotipos, extracción, composición y aplicaciones del aceite esencial de *Lippia alba*. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*; 18(1), 191-200. https://doi.org/10.1590/1983-084X/15_037
- López, M. A., Stashenko, E. E., & Fuentes, J. L. (2011). Chemical composition and antigenotoxic properties of *Lippia alba* essential oils. *Genetics and molecular biology*, 34(3), 479-488. [10.1590/S1415-47572011005000030](https://doi.org/10.1590/S1415-47572011005000030)
- Louchard, B. de O., & De Araújo, T. G. (2019). Efectos farmacológicos de diferentes quimiotipos de *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 18(2), 95-105. <https://doi.org/10.37360/blacpma.19.18.2.8>
- Machado, T. F., Nogueira, N. A. P., Pereira, R. de C. A., de Sousa, C. T., & Batista, V. V. (2014). The antimicrobial efficacy of *Lippia alba* essential oil and its interaction with food ingredients. *Brazilian Journal Microbiology*, 45 (2), 699-705. [10.1590/s1517-83822014000200045](https://doi.org/10.1590/s1517-83822014000200045)
- Majolo, C., da Rocha, S. I. B., Chagas, E. C., Chaves, F. C. M., & Bizzo, H. R. (2017). Chemical composition of *Lippia* spp. essential oil and antimicrobial activity against *Aeromonas hydrophila*. *Aquaculture Research*, 48(5), 2380-2387. <https://doi.org/10.1111/are.13073>
- Malik, S., Odeyemi, S., Pereira, G. C., Freitas Jr, L. M. D., Abdul-Hamid, H., Atabaki, N., & Abiri, R. (2021). New insights into the biotechnology and therapeutic potential of *Lippia alba* (Mill.) NE Br. ex P. Wilson. *Journal of Essential Oil Research*, 33(6), 523-535. <https://doi.org/10.1080/10412905.2021.1936667>
- Mamun-Or-Rashid, A. N. M. (2013). A comprehensive ethno-pharmacological review on *Lippia alba* M. *International Journal of Biomedical Materials Research*, 1(1), 14-20. [10.11648/j.ijbmr.20130101.13](https://doi.org/10.11648/j.ijbmr.20130101.13)
- Manion, C. R., & Widder, R. M. (2017). Essentials of essential oils. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 74, e153-e162. <https://doi.org/10.2146/ajhp151043>
- Maynard, L. G., Santos, K. C., Cunha, P. S., Barreto, A. S., Peixoto, M. G., Arrigoni-Blank, F., Blank, A. F., Alves, P. B., Bonjardin, L. R., & Santos, M. R. (2011). Chemical composition and vasorelaxant effect induced by the essential oil of *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown. (Verbenaceae) in rat mesenteric artery. *Indian Journal of Pharmacology*, 43, 694-698. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.89828>
- Mesa-Arango, A. C., Montiel Ramos, J., Zapata Londoño, B., Durán García, D. C., Betancur Galvis, L. A., & Stashenko, E. (2009). Citral and carvone chemotypes from the essential oils of Colombian *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown: Composition, cytotoxicity and antifungal activity. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 104(6), 878-884. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762009000600010>

- Mesquita, P., Machado, H., Gomes, A., Arruda, T., Amorim, G., de Carvalho, M., Albuquerque, R., & Aragão, F. (2017). *In vitro* antibacterial and antibiofilm activity of *Lippia alba* essential oil, citral, and carvone against *Staphylococcus aureus*. *The Scientific World Journal*, 4962707. [10.1155/2017/4962707](https://doi.org/10.1155/2017/4962707)
- Montero-Villegas, S., Crespo, R., Rodenak-Kladniew, B. E., Castro, M. A., Galle, M. E., Cicció, J. F., ... Polo, M. (2018). Cytotoxic effects of essential oils from four *Lippia alba* chemotypes in human liver and lung cancer cell lines. *Journal of Essential Oil Research*, 30(3), 167-181. <https://doi.org/10.1080/10412905.2018.1431966>
- Moreno, É., Leal, S., Stashenko, E., & García, L. (2018). Induction of programmed cell death in *Trypanosoma cruzi* by *Lippia alba* enriched fraction and their major and synergistic terpenes (citral, limonene and caryophyllene oxide). *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 18(1), 225. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2293-7>
- Mota, A., Dantas, J., & Frota, C. (2018). Antimicrobial activity of essential oils from *Lippia alba*, *Lippia sidoides*, *Cymbopogon citrates*, *Plectranthus amboinicus*, and *Cinnamomum zeylanicum* against *Mycobacterium tuberculosis*. *Ciência Rural*, 48. <https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20170697>
- Nonato, A. de F. C., Camilo, C. J., Duarte, L. D. O., Lúcio, A. e da N., M. G., Ribeiro, F. J., Alencar, de M. I. R., Tavares, J. F., & Martins, da C. J. G. (2022). Comparative analysis of chemical profiles and antioxidant activities of essential oils obtained from species of *Lippia* L. by chemometrics. *Food Chemistry*, 384, 132614. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.132614>
- Oliveira-Arruda, R. do C., Victório, C. P., Boaretto, A. G., Carollo, C. A., Farias, C. da S., Marchetti, C. R., dos Santos, R. J., Giannesi, G. C., & Silva, D. B. (2019). Essential oil composition, antifungal activity and leaf anatomy of *Lippia alba* (Verbenaceae) from Brazilian Chaco. *Journal of Medicinal Plants Research*, 13(4), 79-88. <https://doi.org/10.5897/jmpr2018.6700>
- Oliveira, G. T., Ferreira, J. M., Rosa, L. H., Siqueira, E. P., Johann, S., & Lima, L. A. (2014). *In vitro* antifungal activities of leaf extracts of *Lippia alba* (Verbenaceae) against clinically important yeast species. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 47(2), 247-250. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0008-2013>
- Oliveira, R. D., Leitão, G. G., Santos, S. S., Bizzo, H. R., Lopes, D., Alviano, C. S., Alviano, D. S., & Leitão, S. G. (2006). Ethnopharmacological study of two *Lippia* species from Oriximiná, Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, 108(1), 103-108. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.04.018>
- Olivero-Verbel, J., González-Cervera, T., Güette-Fernández, J., Jaramilo-Colorado, B., & Stashenko, E. (2010). Chemical composition and antioxidant activity of essential oils isolated from Colombian plants. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 20(4), 568-574. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2010000400016>
- Ortega, C. M., Acosta de G., E. E., Molina, C. A. D., Gutiérrez, C. C., Castro, A. G., & Tofiño, R. A. P. (2020). Essential oils biological activity of the *Lippia alba* (Verbenaceae) shrub. *Revista de Biología Tropical*, 68(1), 344-359. <http://dx.doi.org/10.15517/rbt.v68i1.39153>

- Ortiz, N., Jiménez, M. F., Chaverri, C., Cicció, J. F., & Díaz, C. (2021). Effect on cell growth, viability and migration of geraniol and geraniol-containing essential oil from *Lippia alba* (Verbenaceae) on gastric carcinoma cells. *Journal of Essential Oil Research*, 34(1), 65-76. <https://doi.org/10.1080/10412905.2021.1975576>
- Pandey, A.K., Sonker, N., & Singh, P. (2016). Efficacy of Some Essential Oils against *Aspergillus flavus* with Special Reference to *Lippia alba* Oil an Inhibitor of Fungal Proliferation and Aflatoxin B1 Production in Green Gram Seeds during Storage. *J. Food Science*, 81, 928-934. [10.1111/1750-3841.13254](https://doi.org/10.1111/1750-3841.13254)
- Parra-Garcés, M. I., Caroprese-Araque, J. F., Arrieta-Prieto, D., & Stashenko, E. (2010). Morfología, anatomía, ontogenia y composición química de metabolitos secundarios en inflorescencias de *Lippia alba* (Verbenaceae). *Revista de Biología Tropical*, 58(4), 1533-1548. <https://www.scielo.sa.cr/pdf/rbt/v58n4/a37v58n4.pdf>
- Peixoto, M. G., Blank, A. F., Blank, M. D. F. A., Gagliardi, P. R., Melo, J. O. D., Nizio, D. A. D. C., & Pinto, V. S. (2018). Activity of essential oils of *Lippia alba* chemotypes and their major monoterpenes against phytopathogenic fungi. *Biosci. j. (Online)*, 1136-1146. [10.14393/BJ-v34n5a2018-39385](https://doi.org/10.14393/BJ-v34n5a2018-39385)
- Perea-Domínguez, X. P., Segoviano-León, J. P., Leyva-Morales, J. B., & Soto-Alcalá, J. (2022). *Lippia alba*: An aromatic plant with recognized value in traditional medicine. *Journal-Economic Systems*, 11(6), 1-7. <https://doi.org/10.35429/JES.2022.11.6.1.7>
- Pereira-de-Morais, L., Silva, A. A., Da Silva, R. E. R., Costa, R. H. S., Monteiro, A. B., Santos, C. R., Amorim, T. S., Menezes, I. R. A., Kerntopf, M. R., & Barbosa, R. (2019). Tocolytic activity of the *Lippia alba* essential oil and its major constituents, citral and limonene, on the isolated uterus of rats. *Chemico-Biological Interactions*, 297, 155-159. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.11.006>
- Pérez, A., Chamorro, A. L., & Vitola, R. D. (2017). Caracterización química y evaluación de la actividad antifúngica del aceite esencial foliar de *Lippia alba* contra *Colletotrichum gloeosporioides*. *Revista Peruana de Biología*, 24(2), 211-216. <https://dx.doi.org/10.15381/rpb.v24i2.13499>
- Pérez, Z. C. M., Torres, C. A., & Nuñez, M. B. (2018). Antimicrobial activity and chemical composition of essential oils from Verbenaceae species growing in South America. *Molecules*, 23(3), 544. <https://doi.org/10.3390/molecules23030544>
- Porfírio, E. M., Melo, H. M., Pereira, A. M. G., Cavalcante, T. T. A., Gomes, G. A., Carvalho, M. G. de, Costa, R. A., & Júnior, F. E. A. C. (2017). *In vitro* antibacterial and antibiofilm activity of *Lippia alba* essential oil, citral, and carvone against *Staphylococcus aureus*. *The Scientific World Journal*, 4962707. <https://doi.org/10.1155/2017/4962707>
- Prabu, D. L., Chandrasekar, S., Ambashankar, K., Dayal, J. S., Ebeneezar, S., Ramachandran, K., & Vijayagopal, P. (2018). Effect of dietary *Syzygium cumini* leaf powder on growth and non-specific immunity of *Litopenaeus vannamei* (Boone 1931) and defense against virulent strain of *Vibrio parahaemolyticus*. *Aquaculture*, 489, 9-20. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2018.01.041>

- Quintero, G. W.L., Espinel, M. D.X., Moreno, E. M., Stashenko, E., Mesa, A.A.C., & García, L.T. (2024). Enhancing selectivity and inhibitory effects of chemotherapy drugs against myelogenous leukemia cells with *Lippia alba* essential oil enriched in citral. *Internacional Journal of Molecular Scences*, 25, 8920. <https://doi.org/10.3390/ijms25168920>
- Quintero, W. L., Moreno, E. M., Pinto, S. M. L., Sanabria, S. M., Stashenko, E., & García, L. T. (2021). Immunomodulatory, trypanocide, and antioxidant properties of essential oil fractions of *Lippia alba* (Verbenaceae). *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 21(1), 187. <https://doi.org/10.1186/s12906-021-03347-6>
- Quispe, B. B. E., Sevilla, D. L. A., Hermosilla, J. J., Collantes, D. E., Luiz, D. E., Mamani, Z. E. W.; Mayta, H. E. M., & Sulca, H. J. S. (2020). *In vitro* activity evaluation of *Lippia alba* essential oil against Zika virus. *BioRxiv*. [10.1101/2020.06.25.170720](https://doi.org/10.1101/2020.06.25.170720)
- Reyes-Solano, L., Breksa III, A. P., Valdez-Torres, J. B., Angulo-Escalante, M., & Heredia, J. B. (2017). Chemical composition and antioxidant activity of *Lippia alba* essential oil obtained by supercritical CO₂ and hydrodistillation. *African Journal of Biotechnology*, 16(17), 962-970. [10.5897/AJB2017.15945](https://doi.org/10.5897/AJB2017.15945)
- Rodenak-Kladniew, B., Castro, M. A., Gambaro, R. C., Girotti, J., Cisneros, J. S., Viña, S., Padula, G., Crespo, R., Castro, G. R., Gehring, S., Chain, C. Y., & Islan, G. A. (2023). Cytotoxic screening and enhanced anticancer activity of *Lippia alba* and *Clinopodium nepeta* essential oils-loaded biocompatible lipid nanoparticles against lung and colon cancer cells. *Pharmaceutics*, 15(8), 2045. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15082045>
- Ruíz, D. J., Torres, R., Stashenko, E. E., & Ortiz, C. (2023). Antifungal and antibiofilm activity of colombian essential oils against different *Candida* Strains. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 12(4), 668. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12040668>
- Sabaly, S., Tine, Y., Diallo, A., Faye, A., Cisse, M., Ndiaye, A., Sambou, C., Gaye, C., Wele, A., Paolini, J., Costa, J., Kane, A., & Ngom, S. (2024). Antifungal activity of *Cyperus articulatus*, *Cyperus rotundus* and *Lippia alba* essential oils against *Aspergillus flavus* isolated from peanut seeds. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*, 10(8), 591. <https://doi.org/10.3390/jof10080591>
- Sales, G., Medeiros, S., Soares, I., Sampaio, T., Bandeira, M., Nogueira, N., & Queiroz, M. (2022). Antifungal and modulatory activity of lemon balm (*Lippia alba* (MILL.) N. E. Brown) essential oil. *Scientia Pharmaceutica*, 90(2), 31. <https://doi.org/10.3390/scipharm90020031>
- Santos-Filho, L. G. A. D., Reis, R. B. D., Souza, A. S. Q., Canuto, K. M., Brito, E. S., Castro, K. N. C., Pereira, A. M. L., & Diniz, F. M. (2023). Chemical composition and biological activities of the essential oils from *Lippia alba* and *Lippia organoides*. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 95(1). <https://doi.org/10.1590/0001-3765202320220359>
- Santos, N., Pascon, R. C., Vallim, M. A., Figueiredo, C. R., Soares, M. G., Lago, J. & Sartorelli, P. (2016). Cytotoxic and antimicrobial constituents from the essential oil of *Lippia alba* (Verbenaceae). *Medicines (Basel, Switzerland)*, 3(3), 22. <https://doi.org/10.3390/medicines3030022>

- Saroj, A., Chanotiya, C.S., & Maurya, R. (2019). Antifungal action of *Lippia alba* essential oil in *Rhizoctonia solani* disease management. *SN Applied Sciences*, 1, 1144. <https://doi.org/10.1007/s42452-019-1207-8>
- Sattayakhom, A., Wichit, S., & Koomhin, P. (2023). The effects of essential oils on the nervous system: A scoping review. *Molecules*, 28, 3771. [10.3390/molecules28093771](https://doi.org/10.3390/molecules28093771)
- Seca, A. M. I., & Pinto, D. C. G. A. (2018). Plant secondary metabolites as anticancer agents: Successes in clinical trials and therapeutic application. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(1), 263. <https://doi.org/10.3390/ijms19010263>
- Sepúlveda, A. C., Veloza, L. A., Escobar, L. M., Orozco, L. M., & Lopera, I. A. (2013). Anti-inflammatory effects of the main constituents and epoxides derived from the essential oils obtained from *Tagetes lucida*, *Cymbopogon citratus*, *Lippia alba* and *Eucalyptus citriodora*. *Journal of Essential Oil Research*, 25(3), 186-193. <https://doi.org/10.1080/10412905.2012.751556>
- Shanaida, M., & Golembiovska, O. (2018). Identification and component analysis of triterpenoids in *Monarda fistulosa* L. and *Ocimum americanum* L. (Lamiaceae) aerial parts. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 3 (13), 26-31. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2018.135767>
- Sharma, R., Rao, R., Kumar, S., Mahant, S., & Khatkar, S. (2019). Therapeutic potential of citronella essential oil: a review. *Current Drug Discovery Technologies*, 16(4), 330-339. <https://doi.org/10.2174/1570163815666180718095041>
- Shi, C., Song, K., Zhang, X., Sun, Y., Sui, Y., Chen, Y., Jia, Z., Sun, H., Sun, Z., & Xia, X. (2016). Antimicrobial activity and possible mechanism of action of citral against *Cronobacter sakazakii*. *PloS One*, 11(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159006>
- Silva, T. L., Ocazonez, R. E., Quintero, R.E., Stashenko, E. E., Rondón, V. P., & Solarte, D.V. A. (2024). *In vitro* and *in silico* analyses of *Lippia alba* (Verbenaceae) essential oil as an inhibitor of dengue virus and platelet activation. *Journal of Essential Oil Research*, 36(5), 469-480. <https://doi.org/10.1080/10412905.2024.2371825>
- Silva, T. L., Quintero, R. E., Stashenko, E. E., Conde, O. S., Rondón, V.P., & Ocazonez, R. E. (2022). Essential oils from colombian plants: antiviral potential against dengue virus based on chemical composition, *in vitro* and *in silico* analyses. *Molecules*, 27, 6844. [10.3390/molecules27206844](https://doi.org/10.3390/molecules27206844)
- Singh, R., Letai, A., & Sarosiek, K. (2019). Regulation of apoptosis in health and disease: The balancing act of BCL-2 family proteins. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 20(3), 175-193. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0089-8>
- Singh, V., Pal, A., & Darokar, M. P. (2015). A polyphenolic flavonoid glabridin: Oxidative stress response in multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*. *Free Radical Biology and Medicine*, 87, 48-57. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.016>
- Stashenko, E. E., Jaramillo, B. E., & Martínez, J. R. (2004). Comparison of different extraction methods for the analysis of volatile secondary metabolites of *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown, grown in

- Colombia, and evaluation of its *in vitro* antioxidant activity. *Journal of Chromatography A*, 1025(1), 93-103. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2003.10.058>
- Sutili, F. J., Cunha, M. A., Ziech, R. E., Krewer, C. C., Zeppenfeld, C. C., Heldwein, C. G., Gressler, L. T., Heinzmann, B. M., Vargas, A. C., & Baldisserotto, B. (2015). *Lippia alba* essential oil promotes survival of silver catfish (*Rhamdia quelen*) infected with *Aeromonas* sp. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 87(1), 95-100. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201520130442>
- Swetha, S. S. V. S., Supriya, A., Sirisha, B., Raja Rajeswari, B., Uma Maheswari, K., & Jyothirmayee, K. (2023). Anti-inflammatory and antioxidant activity of *Lippia alba* leaf. *International Journal for Multidisciplinary Research*, 5(6). <https://doi.org/10.36948/ijfmr.2023.v05i06.10522>
- Tavares, E., Santana J., & Leitão, S. G. (2005). Análise do óleo essencial de folhas de três quimiotipos de *Lippia alba* (Mill.) N. E. Br. (Verbenaceae) cultivados em condições semelhantes. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 15(1), 1-5. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2005000100002>
- Thakre, A., Zore, G., Kodgire, S., Kazi, R., Mulange, S., Patil, R., Shelar, A., Santhakumari, B., Kulkarni, M., & Kharat, K. (2018). Limonene inhibits *Candida albicans* growth by inducing apoptosis. *Medical Mycology*, 56, 565-578. <https://doi.org/10.1093/mmy/myx074>
- Torcoroma-García, L., Leal, A. F., Moreno Moreno, E. M., Stashenko, E. E., & Arteaga, H. J. (2017). Differential anti-proliferative effect on K562 leukemia cells of *Lippia alba* (Verbenaceae) essential oils produced under diverse growing, collection and extraction conditions. *Industrial Crops and Products*, 96, 140-148. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2016.11.057>
- Tubay-Bermúdez, C., Neves, C. A., Dueñas-Rivadeneira, A. A., Peña, A. M., Mendoza, L. A. Z., Escobar, K. R., & Maddela, N. R. (2024). Physical-chemical characterization and biological activities of the essential oil of *Lippia alba* (Mill) N.E. Br ex Britton obtained in Ecuador. *Journal of Herbal Medicine*, 100951. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2024.100951>
- Tumilaar, S. G., Hardianto, A., Dohi, H., & Kurnia, D. (2024). A comprehensive review of free radicals, oxidative stress, and antioxidants: Overview, clinical applications, global perspectives, future directions, and mechanisms of antioxidant activity of flavonoid compounds. *Journal of Chemistry*, 5594386. <https://doi.org/10.1155/2024/5594386>
- Weerawatanakorn, M., Wu, J. C., Pan, M. H., & Ho, C. T. (2015). Reactivity and stability of selected flavor compounds. *Journal of Food and Drug Analysis*, 23(2), 176-190. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2015.02.001>
- Zhang, J., Wang, J., Wong, Y.K., Sun, X., Chen, Y., Wang, L., Yang, L., Lu, L., Shen, H. M., & Huang, D. (2018). Docetaxel enhances lysosomal function through TFEB activation. *Cell Death & Disease*, 9, 614. [10.1038/s41419-018-0571-4](https://doi.org/10.1038/s41419-018-0571-4)