

Universidad Católica de Santa María
Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y
Biotechnológicas
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica



Constituyentes fitoquímicos y usos medicinales de *Thymus vulgaris*
(Tomillo)

Tesis presentada por la Bachiller:

Choquehuanca Fernandez, Leydimar Yajaida

ORCID: 0009-0004-3586-9336

para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

Asesor (a):

Mg. Candia Puma, Mayron Antonio

ORCID: 0000-0002-6328-3840

Arequipa - Perú

2024

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

FARMACIA Y BIOQUIMICA

TITULACIÓN CON TESIS

DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR

Arequipa, 07 de Octubre del 2024

Dictamen: 007888-C-EPFyB-2024

Visto el borrador del expediente 007888, presentado por:

2014243142 - CHOQUEHUANCA FERNANDEZ LEYDIMAR YAJAIDA

Titulado:

CONSTITUYENTES FITOQUÍMICOS Y USOS MEDICINALES DE THYMUS VULGARIS (TOMILLO)

Nuestro dictamen es:

APROBADO

Título Profesional/Título de Segunda Especialidad/Grado Académico a optar:

QUÍMICO FARMACÉUTICO

**29705901 - GOMEZ VALDEZ BADHIN
DICTAMINADOR**



**43668681 - PAREDES FUENTES JULITZA LINDSEY
DICTAMINADOR**



**43085216 - MEDINA CABRERA EDILBERTO VICENTE
DICTAMINADOR**



Constituyentes fitoquímicos y usos medicinales de Thymus vulgaris (Tomillo)

INFORME DE ORIGINALIDAD

13%

INDICE DE SIMILITUD

12%

FUENTES DE INTERNET

5%

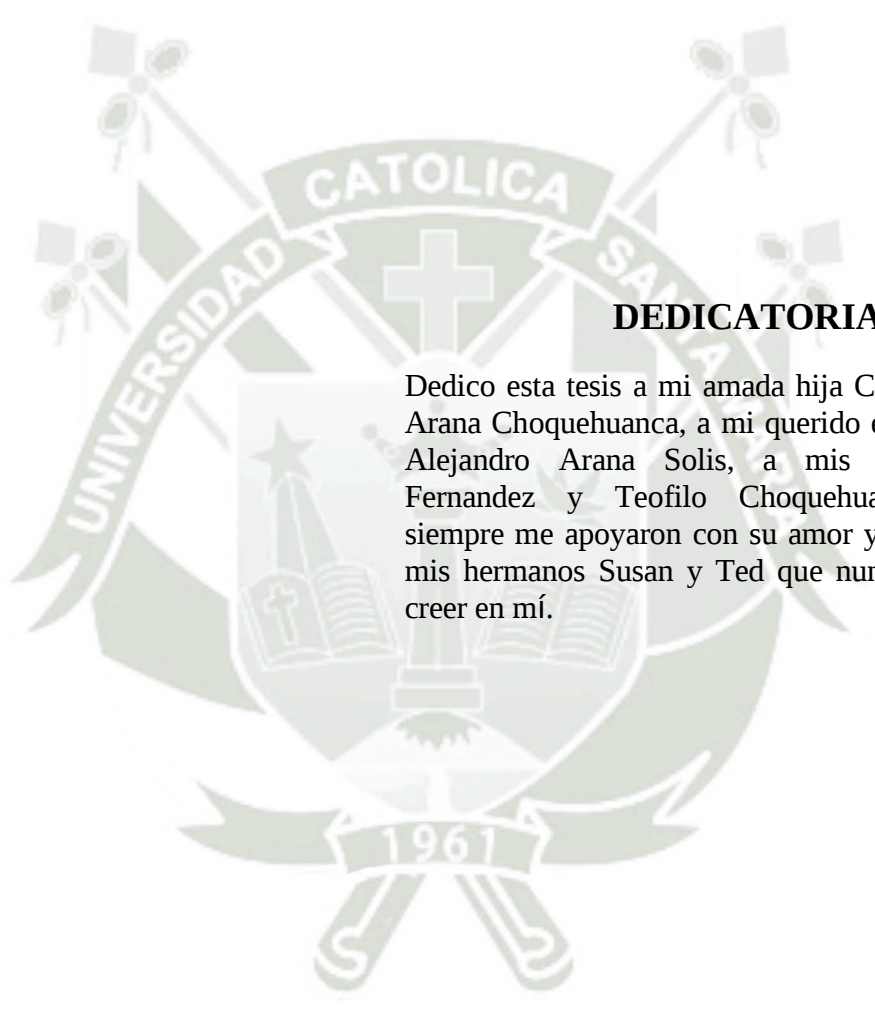
PUBLICACIONES

6%

TRABAJOS DEL
ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	Submitted to Universidad Católica de Santa María	3%
	Trabajo del estudiante	
2	repositorio.ucsm.edu.pe	1%
	Fuente de Internet	
3	www.mdpi.com	1%
	Fuente de Internet	
4	hdl.handle.net	1%
	Fuente de Internet	
5	archive.org	<1%
	Fuente de Internet	
6	dspace.uniandes.edu.ec	<1%
	Fuente de Internet	
7	medj.rucml.ru	<1%
	Fuente de Internet	
8	repositorio.uia.ac.cr:8080	<1%
	Fuente de Internet	



DEDICATORIA

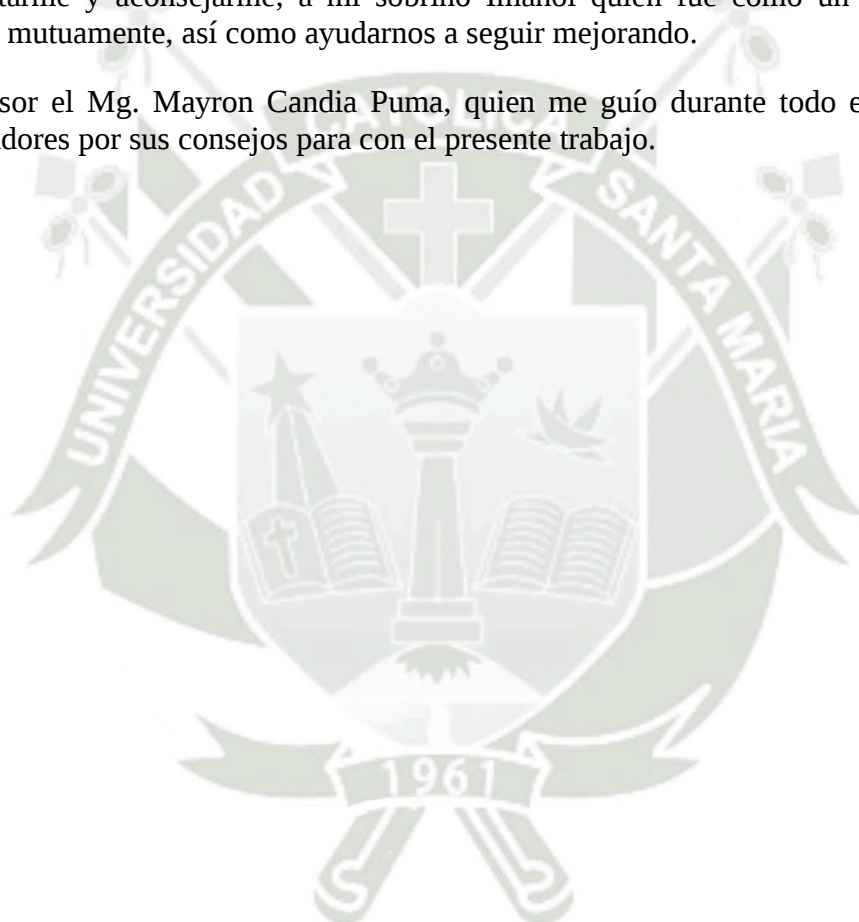
Dedico esta tesis a mi amada hija Cameron Elaine Arana Choquehuanca, a mi querido esposo Antony Alejandro Arana Solis, a mis padres Elena Fernandez y Teofilo Choquehuanca, quienes siempre me apoyaron con su amor y dedicación, a mis hermanos Susan y Ted que nunca dejaron de creer en mí.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios, a mi amada familia, quienes siempre estuvieron a mi lado, a pesar de las adversidades, no dejaron de creer en mí, a Antony Alejandro Arana Solis quien estuvo apoyándome y alentándome en toda esta etapa de mi vida, a mi amada hija Cameron Elaine Arana Choquehuanca, ya que, con su amor y acciones, me dio la fuerza y determinación para culminar esta etapa académica.

Agradezco a mi madre Elena Fernandez, quien, siempre se esforzó en apoyarme a pesar de las dificultades del camino, a mi hermana Susan Choquehuanca quien siempre ha sido un apoyo para mí, a mi hermano Ted Choquehuanca, que, en el transcurso de mi vida, siempre estuvo para alentarme y aconsejarme, a mi sobrino Imanol quien fue como un hermano más al cuidarnos mutuamente, así como ayudarnos a seguir mejorando.

A mi asesor el Mg. Mayron Candia Puma, quien me guío durante todo el proceso, a mis dictaminadores por sus consejos para con el presente trabajo.



RESUMEN

En la presente investigación de tesis, se tuvo el objetivo de la recopilar la información publicada en artículos científicos con el propósito de estudiar los efectos biológicos que posean un potencial uso terapéutico de la especie botánica *Thymus vulgaris* (Tomillo), para analizar los efectos con mayor eficacia, la dosis correspondiente y el tipo de extracto correspondiente a cada patología, dichas investigaciones fueron obtenidas de las bases de datos EBSCOhost, Science Direct y Web of Science, y que fueran publicadas en el periodo 2018-2023.

La revisión sistemática fue motivada en los diversos efectos beneficiosos atribuidos a la mencionada especie botánica, tales como efectos gastrointestinales, cólicos, diarreas, flatulencias, vómitos, antiparasitario, antibacteriano, en eczemas, psoriasis, gingivitis, como estimulante de la cicatrización, aséptico, antirreumático en otros. Dicha revisión fue bajo las condiciones que dicta el método Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses for Protocols (PRISMA), el cual fue evaluado, aprobado y establecido por la Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ), la Organización Cochrane y el National Institute for Health Research of United Kingdom (NIHR). Por medio de la Biblioteca virtual de la Universidad Católica de Santa María, aislándose así un total de 764 artículos en primera instancia, los cuales tras el sesgo solo quedaron 23 de los mismos que cumplieron en su totalidad de los requerimientos y criterios de inclusión.

Evidenciando que solo el 3% de la información halladas cumplía con los parámetros necesarios para integrarse a esta revisión, tras el análisis exhaustivo se concluyó algunos efectos requieren mayor estudio, y los más relevantes son los que poseen una dosis pertinente y un efecto potente, siendo que además se ha demostrado que algunas características atribuidas no poseen mayor respaldo experimental, al no demostrarse dicho efecto, y que el potencial uso terapéutico es innegable.

En conclusión, el *Thymus vulgaris* (Tomillo), ha demostrado tener efectividad como anticancerígeno, analgésico, antiinflamatorio, e incluso Nootropico al haberse demostrado su efectividad en humanos, con respecto al último efecto, requiriendo de que los efectos solo llevados a nivel *in vivo* en roedores continúen con mayores investigaciones al proponer nuevas formulaciones que permitan su continuación en ensayos clínicos.

Palabras claves: *Thymus vulgaris*, efecto biológico, fitocomposición.

ABSTRACT

In the present thesis research, the objective was to collect the information published in scientific articles with the purpose of studying the biological effects that pose a potential therapeutic use of the botanical species *Thymus vulgaris* (Thyme), to analyze the effects with greater efficacy, the corresponding dose and the type of extract corresponding to each pathology, said investigations were obtained from the EBSCOhost, Science Direct and Web of Science databases, and were published in the period 2018-2023.

The systematic review was motivated by the various beneficial effects attributed to the mentioned botanical species, such as gastrointestinal effects, colic, fever, flatulence, vomiting, antiparasitic, antibacterial, in eczema, psoriasis, gingivitis, as a stimulant of healing, aseptic, antirheumatic, among others. This review was carried out under the conditions dictated by the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses for Protocols method (PRISMA), which was evaluated, approved and established by the Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ), the Cochrane Organization and the National Institute for Health Research in the United Kingdom (NIHR). Through the virtual library of the Catholic University of Santa Maria, a total of 764 articles were isolated in the first instance, of which after the bias only 23 of them remained, which fully met the requirements and inclusion criteria. Showing that only 3% of the information found meets the necessary parameters to be included in this review, after the exhaustive analysis it is concluded that some effects require further study, and the most relevant are those with a relevant dose and a potent effect, and it has also been shown that some attributed characteristics do not have greater experimental support, as said effect has not been demonstrated, and that the potential therapeutic use is undeniable.

In conclusion, *Thymus vulgaris* (Thyme) has been shown to be effective as an anticancer, analgesic, anti-inflammatory, and even Nootropic, having demonstrated its effectiveness in humans. Regarding the latter effect, requiring that the effects only be carried out at the *in vivo* level in rodents, further research is continuing by proposing new formulations that allow its continuation in clinical trials.

Keywords: *Thymus vulgaris*, biological effects, phytochemistry.

ÍNDICE

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTO

RESUMEN

ABSTRACT

ÍNDICE

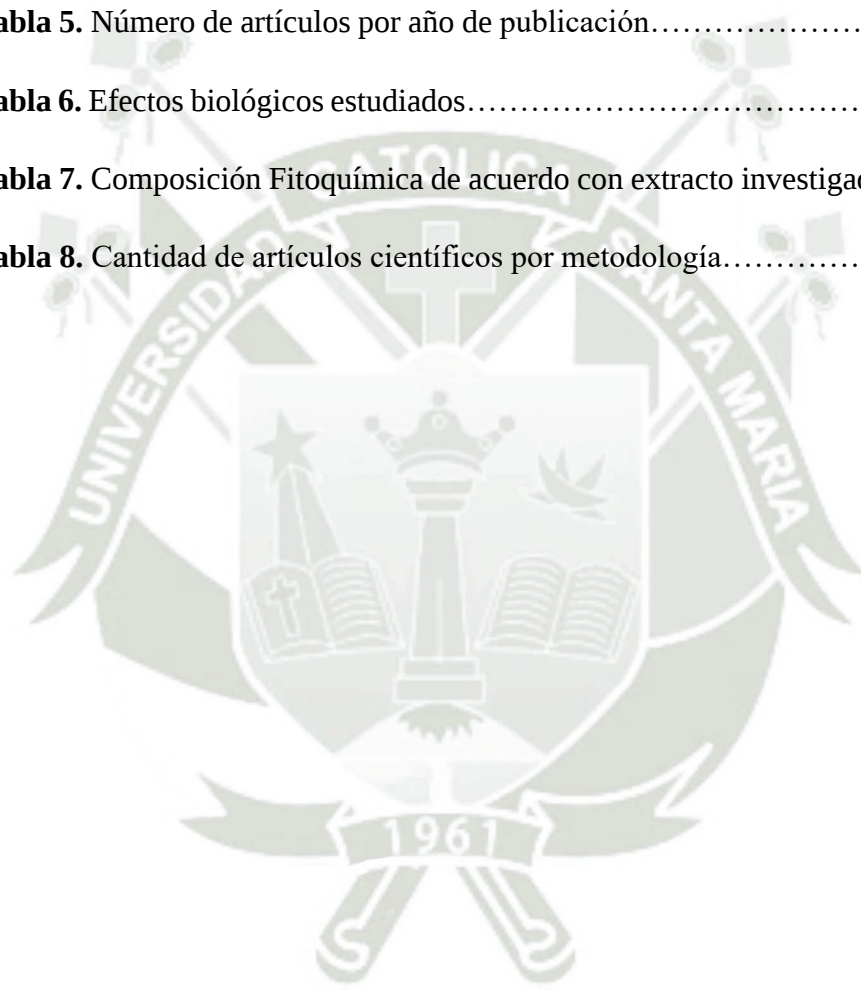
ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE FIGURAS

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. OBJETIVOS.....	4
i. Objetivo general.....	4
ii. Objetivos específicos.....	4
3. METODOLOGÍA.....	6
3.1 Enfoque y diseño de investigación.....	6
3.2 Criterios de Inclusión y Exclusión.....	7
4. CUERPO DE LA REVISION	9
4.1 Diseño.....	48
4.2 Materiales.....	48
4.3 Métodos.....	48
4.3.1 Análisis de Datos.....	50
A. Criterios de Clasificación.....	52
A.1 Artículos de acuerdo con la base de datos.....	52
A.2 Año en que se publicó.....	52
A.3 Efectos biológicos estudiados.....	52
A.4 Modelos de investigación.....	56
5. DISCUSIÓN.....	58
6. PERSPECTIVAS FUTURA.....	70
7. CONCLUSIONES.....	71
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	72

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Artículos científicos compilados en Science Direct.....	11
Tabla 2. Artículos científicos compilados en EBSCOhost.....	15
Tabla 3. Artículos científicos compilados en Web of Science.....	31
Tabla 4. Número de artículos de acuerdo con la base de datos.....	52
Tabla 5. Número de artículos por año de publicación.....	52
Tabla 6. Efectos biológicos estudiados.....	53
Tabla 7. Composición Fitoquímica de acuerdo con extracto investigado.....	54
Tabla 8. Cantidad de artículos científicos por metodología.....	57



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de Flujo de la Revisión Sistemática.....	9
Figura 2. Timol.....	59
Figura 3. Linalool.....	59
Figura 4. o-cimeno.....	59
Figura 5. γ -terpineno.....	59
Figura 6. Ácido vainílico.....	60
Figura 7. Ácido rosmarínico.....	61
Figura 8. Ácido carnosíco.....	61
Figura 9. Ácido ferúlico	61
Figura 10. Ácido cafeico.....	61
Figura 11. Luteolina-7-o-glucósido.....	62
Figura 12. Ácido quinico.....	62
Figura 13. Ácido protocatecuico.....	62
Figura 14. Ácido cinámico.....	62
Figura 15. p-cimeno.....	63
Figura 16. Cariofileno.....	66
Figura 17. β -mirceno.....	66
Figura 18. Luteolina.....	66
Figura 19. Apigenina.....	66
Figura 20. Carvacrol.....	67

1. INTRODUCCION

El uso de especies botánicas que poseen capacidad terapéutica, ha sido parte de la historia humana desde los albores de nuestra especie, esta práctica ha incrementado el interés por la flora que nos rodea y las posibilidades que esta nos brinda, con el avance de la tecnología y la exploración del conocimiento, se desarrollaron métodos para la obtención de sustancias con mayor concentración o que permitían un efecto más rápido, así como expandir su empleabilidad en diferentes situaciones y para tratar variadas afecciones, algunas usando la forma cruda de la especie y otras como preparados magistrales (tónicos, emplastos, jarabes, entre otros), en el último par de siglos se ha desarrollado una fijación científica hacia estas especies, el cual está orientado en dilucidar tanto su composición, al igual que hallar al compuesto responsable de la capacidad terapéutica asociada a dicha especie. Esta especie es un subarbusto el cual alcanza los 30 cm de altura, presentando una abundante densidad de pequeñas hojas, las cuales son de morfología aovada, al igual que alargada, pertenece a la familia *Lamiceae*, siendo esta perenne, así como aromática, además posee una gran cantidad de aceite esencial, teniendo al Timol como su compuesto principal, seguido por el Carvacrol (1).

En la actualidad los estudios realizados a cada especie son abundantes en ocasiones, de acuerdo con la especie y en otros suelen ser escasos, lo cual dificulta el acceso a la información específica en ambas situaciones, debido a la falta del estudio correspondiente, o por la dificultad de hallar dicho estudio al existir una gran variedad de estos, agregando la necesidad de disgregar dichos estudios por relevancia y resultados. Siendo el tomillo originario del mediterráneo, en la actualidad es cultivado en diferentes regiones del Perú, lo cual es posible gracias a que el hábitat que requiere el *Thymus vulgaris* para subsistir y desarrollarse es un terreno seco, con pocas cantidades de agua, de igual manera su requerimiento de nutrientes no es particularmente alto, al contrario, es mínimo, cultivado principalmente para usos gastronómicos como especie aromática (2).

El *Thymus vulgaris* comúnmente denominado como tomillo, es un ejemplo de especie botánica que presenta una abundancia considerable en cuanto a estudios orientados a su investigación, tanto en composición, así como en sus posibles usos y con el propósito de comprobar sus capacidades, todas las investigaciones se basan en conocimientos empíricos los cuales fueron heredados por las generaciones que nos precedieron, presentes en las

distintas regiones en donde crece esta especie botánica. La Organización Mundial de la Salud (OMS) implemento una estrategia sobre la medicina tradicional aplicada en el periodo 2014 – 2023, estimulando el uso seguro y eficaz por medio de la reglamentación fundamentada en la investigación, de igual manera busca facilitar la inserción de leyes que integran la medicina tradicional en los sistemas de salud a nivel político, así mismo insta a los países miembros a que su personal de salud reciba la formación y capacitación correspondiente en la aplicación práctica de la medicina tradicional (3).

Tradicionalmente el tomillo ha sido empleado por medio de preparados tales como infusiones, las cuales, se producían a base de las partes aéreas del subarbusto, con el propósito de aliviar malestares como: cólicos estomacales, diarreas, dispepsia, flatulencias, parasitosis, vómitos, amigdalitis, laringitis, bronquitis, catarro, tos, resfríos; adicionalmente era posible usar por vía tópica como solución concentrada, aplicación usada en heridas y para estimular la cicatrización, además del tratamiento de eczemas, psoriasis; en colutorios para tratar la gingivitis; incluso era usado en compresas contra los dolores reumáticos (4).

En la actualidad existe un Centro Nacional de Salud Intercultural (CENSI) del Instituto Nacional de Salud (INS), el cual tiene el propósito de revalorar y promover el uso de medicina tradicional, implementando esta medicina tradicional como tratamiento complementario a la medicina convencional, esto toma como referencia los usos y sistemas aplicados por pueblos indígenas del Perú (amazónicos, andinos y afroperuanos), integrando técnicas y métodos actuales a estos sistemas optimizando su uso e incrementando la seguridad de los mismos, así como su efectividad en la utilización (5).

Existen empresas que lucran de manera excesiva con la venta de productos que declaran ser efectivos y seguros, además de tener una base completamente natural, pero de igual manera hay precedentes que señalan a estas empresas tales como Herbalife, de ser fraudulentas, esta es una corporación multinivel orientada a lucrar indiscriminadamente, con productos que anuncian ser enteramente naturales, y con estudios que respaldan a los mismos, siendo que en la mayoría de ocasiones dichos estudios son inexistentes, en su página web, Herbalife basa su reputación científica en Eduardo León, quien indica ser un asociado independiente, señalando estudios realizados por otras personas en base a productos proteínicos, pero esta página no permite verificar la veracidad de estos estudios, así mismo el precedente demuestra que los productos de esta empresa están relacionados a producir problemas hepáticos, lo cual fue publicado en informes de estudios españoles en el año 2011 y otros en el 2015 (6,7,8).

El propósito de esta revisión es la de facilitar la información recopilada de años de investigación (2018-2023), sintetizando datos, técnicas y los resultados con mayor efectividad, seguridad y relevancia para su empleabilidad por parte de la población; así como de la comunidad especializada en Salud, promoviendo su uso en la medicina complementaria.



2. OBJETIVOS

i. Objetivo general

Desarrollar un análisis de la evidencia científica obtenida y reportada, en el periodo 2018-2023, orientada a los efectos biológicos con posible uso terapéutico, así como a los constituyentes fitoquímicos presentes en las sustancias obtenidas a partir del *Thymus vulgaris* en dichos estudios, tomando como bases de información a EBSCOhost, Web of Science, y Science Direct.

ii. Objetivos específicos

1. Crear una recopilación de los artículos científicos que tienen como objetivo de estudio al *Thymus vulgaris* a nivel *in vivo* e *in vitro*.
2. Analizar actividades biológicas con posible uso terapéutico y las dosis efectivas de las mismas.
3. Adquirir conocimiento de los distintos componentes fitoquímicos a los que se les atribuye los efectos más relevantes.
4. Resumir las formulaciones con mayor efectividad y la patología o síntoma objetivo.

Realizando una revisión sistemática de las investigaciones reportadas en el periodo referido, las cuales estudian los efectos biológicos del *Thymus vulgaris*, estableciendo uso terapéutico, dosis, vía de administración, y el componente con mayor probabilidad de ser el o los responsables de dicho efecto, es que esta investigación cumple con los criterios a continuación mencionados:

Originalidad: Considerando la abundante cantidad de estudios realizados al *Thymus vulgaris*, es necesario y permite la originalidad de la revisión sistemática al permitir considerar los estudios más recientes con una perspectiva diferente para tener en cuenta.

Relevancia contemporánea: El presente tema cuenta con relevancia, basado en que la información en constante crecimiento permite la opción de actualizar los datos, en referencia a los nuevos hallazgos, al término de esta investigación, y del cumplimiento en su totalidad de los objetivos impuestos, se contara con un documento de relevancia académica y científica en el área de salud, permitiendo tener información concisa del uso adecuado de formulaciones a

base de *Thymus vulgaris*, con propósitos terapéuticos, de igual manera, con la información referente a los compuestos que permiten esta empleabilidad, lo cual insta a los jóvenes y experimentados investigadores, a estudiar más a fondo estos fitoquímicos y las especies botánicas en donde son hallados.

Relevancia social: Los resultados de la presente revisión sistemática, permitirá que la población haga uso adecuado y con mayor seguridad de los preparados a base de *Thymus vulgaris*, como tratamientos complementarios o como aditivos nutricionales.



3. METODOLOGIA

3.1 Diseño de la investigación

La presente investigación tuvo como enfoque, una revisión cualitativa siendo esta de tipo no experimental por su misma naturaleza, también denominado estudio de diseño documental, el cual emplea el método The Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) como base de la revisión, elevando la calidad de este tipo de investigaciones, según lo establecido por el mencionado método, bajo este concepto, se diseñó un protocolo de búsqueda, así mismo se establecieron criterios para realizar un sesgo de la información recolectada, posteriormente, la información que cumpliera con los requisitos se analizaría e interpretarían los resultados de dichas investigaciones, las mismas que reflejarían datos con alta relevancia en sus correspondientes resultados, con respecto al potencial terapéutico que posee el *Thymus vulgaris*, confirmando así información empírica sobre dicha especie botánica, teniendo el mismo carácter de importancia la composición fitoquímica del extracto empleado en cada ensayo.

La incógnita que da origen a esta investigación es: ¿Qué efectos terapéuticos asociados al *Thymus vulgaris*, son reales y que método de extracción es el más útil?

Remarcando la naturaleza retrospectiva y observacional de las revisiones sistemáticas, las cuales recopilan investigaciones de diversas áreas, y bases de datos, los cuales, de acuerdo con el criterio designado en esta revisión, son estudios que emplean modelos *in vivo* e *in vitro*, los cuales son obtenidos de fuentes primarias, todo el protocolo elaborado cumple los requisitos establecidos por el método PRISMA. Los requisitos establecidos por el método PRISMA, se basan en una serie de directrices, las cuales no solo brindan una mejor estructura a las revisiones y metaanálisis, sino que además tienen el propósito de orientar a los autores que desarrollarían dichos tipos de investigación, siendo que existen sub tipos de los mismos estudios, siendo estos un análisis aleatorio, distintas categorías de revisiones particulares y sistemáticas, ya que el método PRISMA, permite valorar críticamente incluso a otras revisiones documentales que sean publicadas, no olvidando que la calidad no es un valor analizable (9).

Luego de analizar otros esquemas de revisión, se decidió emplear un cotejo bajo 2 criterios, el primero, es la base de datos de la cual se obtuvieron los distintos artículos, el segundo, es

el objetivo de cada investigación (composición de metabolitos secundarios y el potencial terapéutico), para esto los puntos que poseen mayor importancia, son, los resultados, los métodos de extracción e incluso de observarse los vehículos o formas farmacéuticas que incrementan la eficacia del extracto usado (10).

En el presente trabajo de investigación, se realizó una compilación de artículos científicos, los cuales tuvieron como objetivo el comprobar un efecto terapéutico atribuido al *Thymus vulgaris*, así mismo analizar el método de extracción con mayor efectividad y la composición fitoquímica presente en el mismo, estableciendo una relación al igual que una mayor relevancia, de acuerdo con los objetivos establecidos en la presente investigación.

Se consideraron los artículos publicados entre el año 2018 y el 2023, buscando contar con la información más actualizadas, innovadora y sustentada, manteniendo un estándar de los parámetros acorde a cada estudio confiable a la actualidad, teniendo presente el protocolo de preselección, sesgo y análisis de los artículos integrantes de la recopilación.

Teniendo en cuenta los parámetros de búsqueda establecidos, se evidencio que existe una gran variedad de investigaciones, las cuales mencionan de manera superficial a la especie botánica *Thymus vulgaris*, ya que al no profundizar en un estudio experimental o realizar un estudio a gran escala con un numero abundante de especie botánicas en comparación, sin centrarse en la especie mencionada, impide la obtención de datos completos y armónicos, que permitan la comprensión total del estudio, siendo que se busca mantener un equilibrio entre el número de investigaciones y la calidad de las mismas, lo cual se evidencia al incrementar la sensibilidad de la búsqueda, es que se logra obtener artículos que no cumplen con los criterios ni la relevancia, pero al cribar dichos artículos es que se logra adquirir artículos de calidad con mayor precisión, lo cual adiciona importancia, impacto y fiabilidad a la revisión, por medio de la selección y cribado, bajo los criterios de inclusión, sin dejar de lado los de exclusión.

3.2 Criterios de inclusión y exclusión

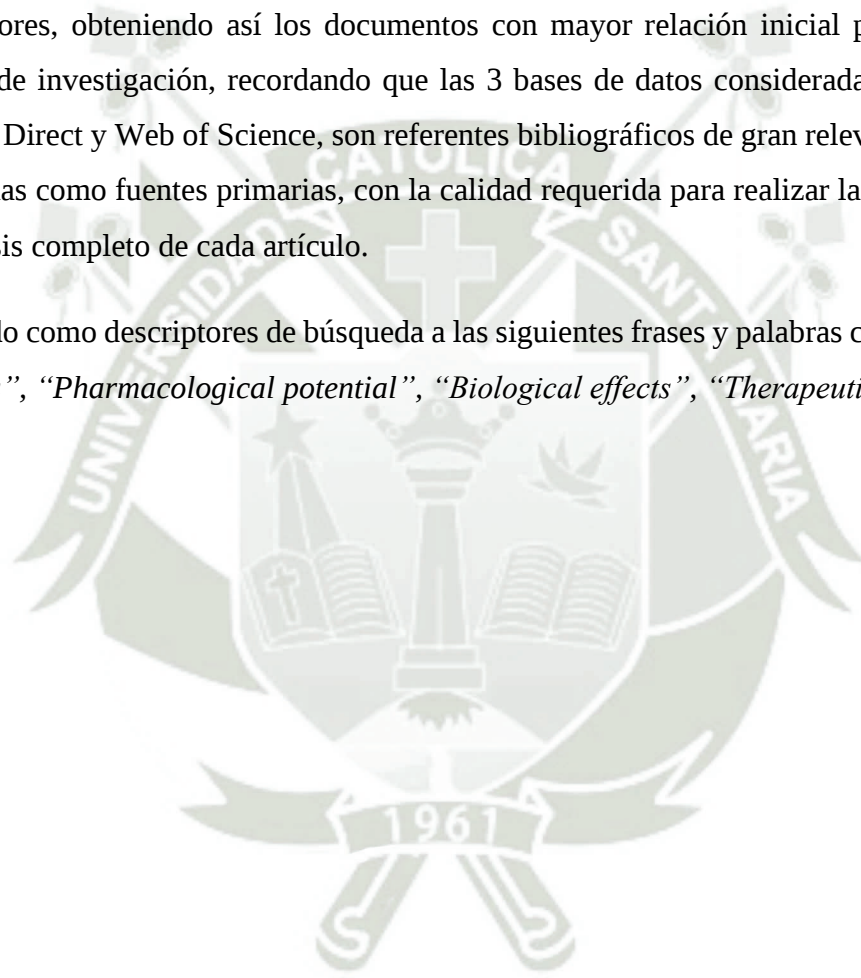
Se consideraron como criterios de inclusión a los siguientes puntos: Artículos de las bases de datos: Web of Science, EBSCOhost y Science Direct; Tipo de publicación: artículos originales de revistas científicas; Artículos en inglés; Los artículos deben presentar la información requerida (autor, año de publicación, diseño de estudio, medicina tradicional, actividad farmacológica, compuestos fitoquímicos y resultados); Artículos científicos

realizados *in vivo* e *in vitro*.

Como criterios de exclusión se consideraron: Artículos con acceso de pago o en proceso de aprobación; Revisiones; Meta-análisis; Libros o capítulos de libro; Artículos que no tengan relación con *Thymus vulgaris*.

En la búsqueda se hizo uso de las distintas especificaciones pertenecientes a cada base de datos, de manera independiente, considerando la incógnita principal y los objetivos para los descriptores, obteniendo así los documentos con mayor relación inicial para el presente trabajo de investigación, recordando que las 3 bases de datos consideradas, EBSCOhost, Science Direct y Web of Science, son referentes bibliográficos de gran relevancia científica y tomadas como fuentes primarias, con la calidad requerida para realizar la visualización y el análisis completo de cada artículo.

Tomando como descriptores de búsqueda a las siguientes frases y palabras claves: "*Thymus vulgaris*", "*Pharmacological potential*", "*Biological effects*", "*Therapeutic activities*"



4. CUERPO DE LA REVISION

Posterior a la búsqueda de las investigaciones correspondientes al periodo 2018 – 2023, en las bases de datos mencionadas (EBSCOhost, Science Direct y Web of Science), obteniéndose de esta manera un acumulado de más de 700 artículos, los cuales hacen mención en algún punto, a la especie *Thymus vulgaris*, tras la primera verificación exhaustiva, se filtraron aquellas publicaciones que no cumplían con los criterios de inclusión y exclusión establecidos durante el planeamiento, de igual forma se revisó cada artículo en conformidad a la necesidad de que cada uno contenga la información completa requerida, así como la relevancia para con la problemática actual, disminuyendo dramáticamente el numero en su mayoría, debido a que un gran porcentaje solo estudio la especie en comparación con otras y a grandes rasgos, siendo 23 artículos los sesgados que cumplen con los requisitos en su totalidad.

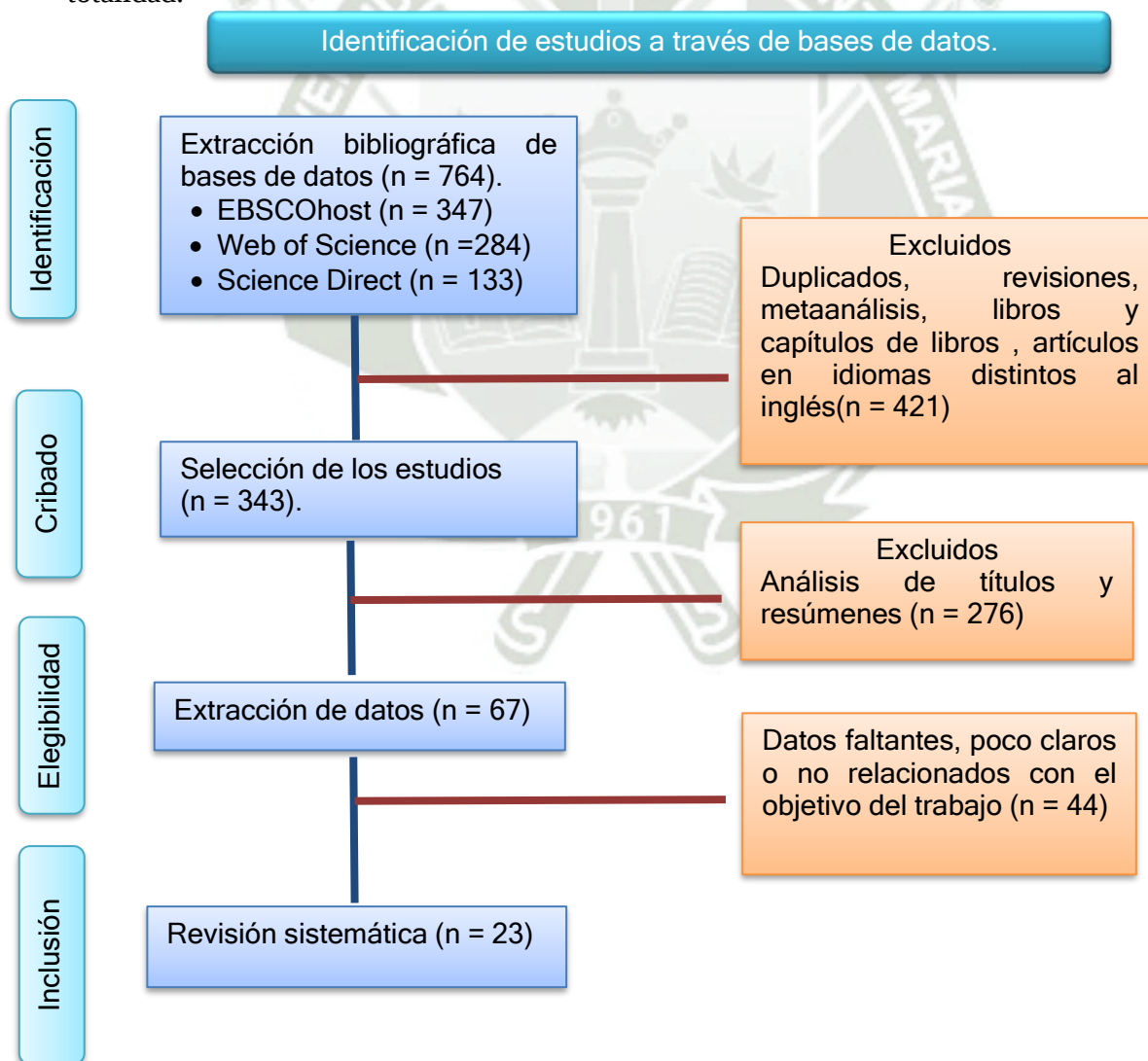


Figura 1. Diagrama de Flujo de la Revisión Sistemática

En la **Figura 1** se puede observar el diagrama de flujo establecido en base al protocolo diseñado, permitiendo una fácil visualización de los resultados posteriores a la búsqueda inicial, en cada base de datos pre seleccionada en el presente estudio, hallándose de esta manera más de 700 artículos científicos publicados en las revistas registradas, posterior a la segregación en base a los criterios e información mínima requerida, así como la relevancia necesaria para el presente estudio, concluyendo en un total de 23 artículos clasificados como aptos, 11 artículos encontrados en Web of Science, 9 igualmente en EBSCOhost y finalmente 3 hallados en Science Direct.

La clasificación de la información se dio bajo 3 criterios: la base de datos en la cual se halló la información, el efecto biológico estudiado por la investigación y el modelo de estudio (*in vivo* o *in vitro*). Evidenciando los mismos en el cuadro resumen, en donde se evidencia la información más relevante para su análisis.

En el siguiente cuadro es posible visualizar la información con mayor grado de interés en forma simple y concreta, para su repetibilidad, análisis o estudios que puedan derivar de estos, detallando datos como: títulos, autores, institución y departamento designado en la investigación, los métodos de extracción, así como los de análisis, el efecto terapéutico estudiado, el objetivo de cada estudio, los resultados más relevantes y las conclusiones respectivas.

Habiéndose atribuido al tomillo efectos antisépticos, un gran potencial como estimulante de las funciones respiratorias, adicionalmente estimula el sistema digestivo y circulatorio, además ejerce una gran acción tónica en centros nerviosos. Pero en su mayoría se emplea como una especie culinaria de gran nivel, las formas comunes de uso son: en infusiones, en decocción, como aceite esencial, y condimento en polvo o fresco (11).

Tabla 1. Artículos científicos compilados en Science Direct

Nº	Autor(es), Título, Revista, Año – País	Objetivo	Efecto terapéutico	Método de extracción y de análisis	Sección de la especie	Resultados y Conclusiones
1	Amamra S, Cartea M, Belhaddad O, Soengas P, Baghiani A, Kaabi I, Arrar L. Determination of Total Phenolics Contents, Antioxidant Capacity of <i>Thymus vulgaris</i> Extracts using Electrochemical and Spectrophotometric methods. International Journal Of Electrochemical Science. 2018 - Argelia (12).	Investigar la capacidad antioxidante del extracto de <i>Thymus vulgaris</i> , evaluado por medio de DPPH, ABTS, su actividad quelante en iones ferrosos y por técnicas electroquímicas (CVT).	Antioxidante.	Se realizó la correspondiente extracción con metanol de acuerdo con Markham (15). Mientras que la capacidad antioxidante se midió por métodos espectrofotométricos, la prueba 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH), así como la prueba 2,2'-azino-bis-3-etil benzotiazolin-6-sulfonato de amonio (ABTS) de 7 mM en combinación con persulfato de potasio 2,45 mM, incubada a temperatura ambiente por 16 horas obteniendo la modificación establecida por Samarth <i>et al</i> y Re <i>et al</i> (16 y 17), posterior a ello se diluyó con peróxido de hidrógeno (H ₂ O ₂) y se tomó 2500 µL adicionando 300 µL del extracto metanoico, se incubó por 30 minutos y realizó la lectura a 734 nm. Adicionalmente se empleó una técnica electroquímica, usando 1 disco de carbono vidrioso en el electrodo de trabajo, 1 alambre de platino en el contraelectrodo, y en el electrodo de referencia cloruro de potasio (KCl) saturado con	Hojas	Resultados: El ensayo DPPH muestra que el extracto acuoso posee 42.21 µg/mL, y ABTS modificado indican al extracto metanoico con un IC ₅₀ = 16,02 µmol Trolox-Eq/g, de igual manera los datos obtenidos de la prueba electroquímica indican que la fracción metanólica tiene una capacidad antioxidante de 62.2 mg ácido gálico Eq/g y 94.6 mg ácido ascórbico Eq/g. En cuanto a la cantidad de polifenoles y flavonoides totales, el extracto metanólico presenta 270.9 µg de ácido gálico Eq/mg. Conclusiones: La actividad antioxidante depende principalmente de la composición fenólica, con un gran potencial en su consumo como antioxidante.

Tabla 1 (Cont). Artículos científicos compilados en Science Direct

				plata/cloruro de plata (Ag/AgCl) en un rango de -200 a +800 mV a una velocidad de 25mV/s.		
2	Blanc A, Sortino M, Butassi E, Svetaz L. Synergistic effects of <i>Thymus vulgaris</i> essential oil in combination with antifungal agents and inhibition of virulence factors of <i>Candida albicans</i> . PHYTO medicene PLUS. 2023 – Argentina (13).	Evaluar la actividad antifúngica del aceite esencial de <i>Thymus vulgaris</i> , en combinación con otras drogas y su efecto inhibidor sobre factores de virulencia de <i>Candida albicans</i> .	Antifúngico	El aceite esencial de <i>Thymus vulgaris</i> fue obtenido por medio de EUMA SAICIYF en Buenos Aires Argentina, diluyendo dicha muestra en dimetilsulfóxido (DMSO) para obtener una concentración final de 50 g/mL y almacenado a -20°C. La determinación de capacidad fungicida es realizada por el método M27-A3 (18), con las modificaciones observadas en el trabajo de Butassi <i>et al</i> (20), usando 100 µL del inóculo agregado en un pozo de microplato, el cual contiene 2 diluciones seriadas en caldo Sabouraud dextrosa (SBD), preparado con DMSO. El aceite esencial y Timol fueron empleados en concentración desde 15.63-1000 µg/mL y 3.9-250µg/mL respectivamente. Al determinar su actividad en combinaciones se empleó el método de micro dilución en caldo, usando las Concentración mínima inhibitoria (MICs) y	Hojas	Resultados: Los datos muestran una MIC de 1000 µg/mL para el aceite esencial de <i>Thymus vulgaris</i> , y 125 µg/mL para el Timol, en combinaciones lo más resaltante es de aceite esencial y Posaconazol en 31.25 y 0.0039 µg/mL respectivamente, y el Timol con Posaconazol con 15.6 µg/mL y 0.0039 µg/mL respectivamente. A su vez en ambas combinaciones se evidencia un sinergismo parcial con 0.53 y 0.3.2 de FICI respectivamente. El ensayo de permeabilidad comprueba que el efecto fungicida está orientado en la alteración de la membrana fúngica. Los factores de virulencia revelan disminuyen ligeramente al emplear MIC/2, siendo la combinación de aceite

Tabla 1 (Cont). Artículos científicos compilados en Science Direct

				parámetros similares al anterior método, evaluando así los efectos de la combinación, calculándose Índice concentración Fraccionada (FICI) (<0.5=sinérgico; $0.5-4.0$=no interacción y >4=antagonismo), para cada combinación, en la cual se obtiene el 100% de la inhibición del crecimiento fúngico. Se uso el método de tinción con azul de metileno para la permeabilidad según Markarasen <i>et al</i> (21). El estudio de factores de virulencia usó el 50% del MIC, manteniendo una proporción establecida en los ensayos anteriores, la inhibición de la adherencia a las células del epitelio bucal, inhibición del tubo germinal, inhibición de la formación de pseudomicelio, así como de las enzimas líticas (fosfolipasas, proteasas, hemolisina, y esterases).		esencia y Posaconazol el que presento el mejor resultado. El Timol logra inhibir completamente la filamentación. Conclusión: la combinación de aceite esencial y Posaconazol ha demostrado parcial sinergismo, alterando la membrana citoplasmática de la <i>C. albicans</i> incrementando su permeabilidad, así mismo disminuye la adherencia que esta tenga y reduciendo la producción del pseudomicelio, así mismo inhibe la formación de biofilms y actúa en levaduras con biofilms formado, así como en cepas resistentes.
3	Jafri H, Ahmad I. Thymus vulgaris essential oil and thymol inhibit biofilms and interact synergistically with antifungal drugs against drug resistant	Evaluar el efecto antifúngico del aceite esencial de <i>Thymus vulgaris</i> , y su componente con mayor	Antifúngico	El aceite esencial de tomillo y Timol al 99% de pureza, se solicitó a la empresa Aroma Sales Corporation en New Deli – India y Hi-Media Laboratory en	Hojas	Resultados: El valor observado de MIC correspondiente al aceite esencial es de $1.56 \mu\text{g/mL}$ y $25 \mu\text{g/mL}$ contra <i>C.</i>

Tabla 1 (Cont). Artículos científicos compilados en Science Direct

	strains of <i>Candida albicans</i> and <i>Candida tropicalis</i>. Mycologic Medicae. 2019 – India (14).	actividad (Timol), en cuanto a la capacidad que tiene de erradicar el biofilm de las levaduras, y su efecto en conjunto a otras drogas antifúngicas contra <i>Candida spp.</i>	Mumbai - India, las cuales se diluyeron en DMSO (1%). Emplearon el método M27-A3 (18), con ciertas modificaciones para el análisis de Concentración mínima inhibitoria/Concentración mínima fungicida (MIC/MFC). Se colocaron 100µL de los agentes para análisis, en el medio Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640, junto a 100 µL del inóculo de 2.5×10^3 Unidades Formadoras de Colonias (UFC)/mL, incubando a 37°C por 48 horas. Se usaron concentraciones de 0.25 y 0.5 para el análisis de la capacidad evitar la formación de biofilm, los cuales se diluyeron en medio RPMI 1640. Luego se tomó 0.1 mL de cada agente y 0.1 mL de suspensión estándar de inóculo, incubado a 37°C por 48 horas. Al analizar la capacidad sinérgica del aceite esencial, Timol, y drogas antifúngicas comerciales, se usó el método establecido por Vitale <i>et al</i> (19), obteniendo datos de FICI.	<i>albicans</i> y <i>C. tropicalis</i> respectivamente. Mientras que el Timol muestra un MIC de 1.56 µg/mL y 3.12 µg/mL en misma correlación. En cuanto a la capacidad erradicar el biofilm, se observa que tanto el aceite esencial, refiere una MIC de 6.25 µg/mL y 50 µg/mL para <i>C. albicans</i> y <i>C. tropicalis</i> respectivamente, y el Timol demuestra 3.12 µg/mL y 6.25 µg/mL respectivamente. Tanto el aceite esencial como el Timol han demostrado sinergismo con el fluconazol y la anfotericina B; especialmente el Timol y fluconazol con FICI de 0.156 contra <i>C. albicans</i>; y el aceite esencial con fluconazol muestra 0.140 contra <i>C. tropicalis</i>. Adicionalmente se observa una inhibición en cuanto a la formación del biofilm del 26% y 20%.
--	--	---	---	--

Tabla 1 (Cont). Artículos científicos compilados en Science Direct

						Conclusión: Se comprobó el rol prometedor del aceite esencial de <i>T. vulgaris</i> y el Timol en infecciones asociadas a <i>C. albicans</i> y <i>c. tropicalis</i> , con presencia de biofilm, además del sinergismo con drogas comerciales antifúngicas, en caso de especies de <i>Candida</i> resistentes.
--	--	--	--	--	--	--

Tabla 2. Artículos científicos compilados en EBSCOhost.

Nº	Autor(es), Título, Revista, Año – País	Objetivo	Efecto terapéutico	Método de extracción y de análisis	Sección de la especie	Resultados y Conclusiones
1	Adham A, Hegazy E, Naqishbandi A, Efferth T. Induction of Apoptosis, Autophagy and Ferroptosis by <i>Thymus vulgaris</i> and <i>Arctium lappa</i> Extract in Leukemia and Multiple Myeloma Cell Lines, Molecules. 2020 – Iraq (22).	Investigar la citotoxicidad del <i>T. vulgaris</i> y <i>A. lappa</i> en líneas celulares de leucemia y mieloma múltiple, y determinar el modo en que se dispara la muerte celular por la fracción más potente de ambas especies en el mieloma múltiple.	Anticancerígeno	Empleando las partes aéreas del <i>T. vulgaris</i> . Pulverizando en 500g, extracción por Soxhlet usando metanol por 36 horas, posterior concentración en rota evaporador entre 40 y 50°C y su redisolución en metanol al 10%, seguido por un fraccionamiento liquido-liquido usando volúmenes iguales de n-hexano, cloroformo, acetato de etilo y butanol. Las fracciones obtenidas se concentraron al vacío y liofilizaron hasta obtener un polvo fino, almacenamiento a 4°C.	Hojas	Resultado: Las fracciones con mayor rendimiento fueron la de acetato de etilo y butanol (28.23 y 21.17% respectivamente), la prueba de resazurin reveló actividad citotóxica en todas las fracciones, concentración inhibitoria 50 (IC ₅₀) de 2.13 ± 3.77 µg/mL para CF seguido de 4.35 ± 1.18 µg/mL para EF, en cuanto a la línea CCRF-CEM, y para la línea CEM-ADR5000 la CF mostro 4.00 ± 0.15 µg/mL.

Tabla 2 (Cont). Artículos científicos compilados en EBSCOhost.

Las líneas celulares de mieloma múltiple empleadas fueron: OPM-2, MOLP-8, RPMI-8226, L-363, AMO-1, KMS-12BM, NCI-H929, KMS-11 y JJN-3 (MM); CCRF-CEM sensitivo, así como el CEM-ADR5000 multirresistente a drogas por parte de leucemia, las mencionadas líneas celulares se cultivaron en medio con suplemento de suero bovino fetal al 10%, 1% penicilina, estreptomycin en misma concentración y una humedad del 5% con CO₂ a 37°C para las primeras líneas celulares mientras que para las 2 últimas usaron 5000ng/mL doxorubicina adicional al medio indicado. Para el análisis de vitalidad emplearon la tinción con resazurin comprobando la permeabilidad celular, realizando una mezcla de 1:1 entre cada fracción disuelta con DMSO y cada suspensión de línea celular, cada fracción en una concentración de 0.3%, evaluando de igual manera la influencia que pueda presentar los inhibidores de ferroptosis, así como ferrostatin-1 y deferoxamina queladora de

Así mismo los resultados en las líneas de MM, evidenciaron $6.49 \pm 1.48 \mu\text{g/mL}$ por parte de CF contra NCI-H929 y $6.91 \pm 3.70 \mu\text{g/mL}$ de este contra OPM-2. Revelando además que no presentaban citotoxicidad contra células no cancerosas. Además, se evidencia inhibición de la citotoxicidad en presencia de ferrostatina-1 y deferoxamina usando fracción clorofórmica de *Thymus* (TCF).
Conclusiones: las distintas fracciones tienen la capacidad de inhibir la proliferación y vitalidad tanto en células con leucemia como con mieloma múltiple, siendo el más potente la fracción clorofórmica (CF), la cual dispara la apoptosis tardía y necrosis temprana, la ferroptosis fue estimulada por la CF en NCI-H929.

Tabla 2 (Cont). Artículos científicos compilados en EBSCOhost.

				hierro, aplicando 50µM de ferrostatin-1 y 0.2µM de deferoxamina por 1 hora en la línea NCI-H929, esto antes de la exposición al tratamiento, la fluorescencia del resazurin fue captada por una excitación a 544nm y emisión a 590 nm. Así mismo se mide la capacidad de apoptosis por medio de citometría de flujo, fluorescencia por microscopio, y Western Blotting.		
2	Mahmoud H, Yones S, Hassanin E, Ibraheim Z, Huseein H. <i>Thymus vulgaris</i>, <i>Mentha piperita</i> and <i>Elettaria cardamomum</i> against <i>Trypanosoma evansi</i> in vitro and in an animal model with new insights for the treatment of trypanosomosis. Annals of Parasitology. 2021 – Egipto (23).	Evaluar la posible actividad antitripanosomal en modelos <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> del extracto acuoso de <i>Thymus vulgaris</i>, <i>Mentha piperita</i> y <i>Elettaria cardamomum</i>.	Antiparasitario	Se realizo una extracción acuosa según lo establecido por Sokmen <i>et al</i> (24), se lavó la muestra con agua en 3 ocasiones y 1 vez con agua destilada, 200g de partes aéreas que se desecaron en sombra, pasaron a extracción con etanol al 70% por maceración y percolación por 24 horas. Se elimino el solvente evaporándolo a baja presión en 45°C, suspendiendo 2.5mg del extracto en 1mL de agua destilada con 3 a 5 gotas de Tween 80. Comparando su efecto con 1.05g de aceturato de diminaceno y 1.31g de fenazona. El modelo <i>in vivo</i> uso ratas Wistar, las cuales estuvieron en	Hojas	Resultados: el extracto acuosos mostro inmovilización del paracito luego de 2 horas tras emplear 2000 a 2500 µg/mL, luego de una segunda administración de 1000µg/mL no hubo motilidad posterior a las 2.5 horas. En cuanto al conteo el extracto crudo en la misma dosis antes mencionada exhibe una considerable disminución de parásitos pasado 150 minutos. Durante el periodo de incubación se observó parasitemia negativa tras el uso de extracto en sus 3 concentraciones, durante la infección se verifico la

Tabla 2 (Cont). Artículos científicos compilados en EBSCOhost.

			ciclos de 12 horas día/noche, temperatura de 22°C, humedad del 65% y una dieta con 24% de proteína y agua a necesidad, se empleó <i>Trypanosome evansi</i>, administrado por vía intraperitoneal de sangre infectada y heparinizada. Para el experimento <i>in vitro</i> se recolecto sangre del ojo de ratas con parasitemia masiva, obteniendo 1×10^6 <i>T. evansi</i>/mL, esto en tubos con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) , usando 40µL de la muestra sanguínea incubada a 37°C con 20µL de la fracción extraída (2500, 2000 o 1000µg/mL). Evaluando la actividad antitripanosomal por medio de la motilidad residual y el conteo de parásitos; la primera prueba se realizó según Herbert and Lumsden (25), mientras que para el conteo emplearon la cámara de Neubauer de acuerdo con Da Silva <i>et al</i> (26). Se analizo la infectividad por medio de la prueba de ineffectividad por incubación de fármaco (DIIT) según Delespoux	disminución significativa condicional a la dosis, siendo la eliminación del parásito en el día 22 con la dosis más elevada y 26 con la más baja. Conclusiones: Confirmaron el efecto antiparasitario frente al tripanosoma a nivel <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>, del extracto acuoso de <i>T. vulgaris</i>, demostrando un efecto dependiente de la dosis, específicamente a una concentración de 2500 µg/mL en una dosis de 15µg/kg/día.
--	--	--	---	--

Tabla 2 (Cont). Artículos científicos compilados en EBSCOhost.

				<i>et al</i> (27), en la cual se emplear 3 ratas, administrando 0.1 mL/100g de peso, luego de 3 horas de la prueba anterior descrita, evaluando diariamente presencia de tripanosomas, por análisis de sangre. Mientras que para la prueba <i>in vivo</i> hicieron uso de 60 ratas en 12 grupos de 5 cada grupo, 11 infectados por vía intraperitoneal (IP) con 0.1mL de <i>T. evansi</i>/100g de peso, así como 1mL de cada extracto en 5, 10 y 15µg/kg/día, la cual se administró en 1 dosis diarias por vía IP, durante 10 días, desde el segundo día post infección en 9 grupos, analizando motilidad y conteo cada 2 días por 30 días, usando tinción Giemsa.		
3	Akermi S, Smaoui S, Fourati M, Elhadeb K, Chaari M, Mtibaa A, y Mellouli L. In-Depth Study of Thymus vulgaris Essential Oil: Towards Understanding the Antibacterial Target Mechanism and Toxicological and Pharmacological Aspects. BioMed Research	Examinar la actividad antibacteriana del aceite esencial de <i>Thymus vulgaris</i> frente a Gram negativos (<i>Salmonella entérica</i> <i>Thyphimurium</i> y <i>Escherichia coli</i>) y Gram positivo (<i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Listeria</i>	Antibacteriano	Las hojas se desecaron en oscuridad a temperatura ambiente, se obtuvo el aceite esencial por hidrodestilación durante 3 horas. Se realizó difusión en agar de acuerdo con el método de Guven <i>et al</i> (30), con el uso de 15mL de agar a 45°C y una suspensión bacteriana de 100µL depositado en la superficie del agar, se disolvió el aceite esencial en	Hojas	Resultados: Evidenciaron, halos de inhibición de 21 a 23 mm, frente a los Gram negativos y Gram positivos respectivamente, siendo más potente frente a Gram positivo con 0.097mg/mL, mientras que para Gram negativo se requiere 0.195mg/mL. Hallaron evidencia que el Timol actúa a nivel de

Tabla 2 (Cont). Artículos científicos compilados en EBSCOhost.

	Internacional Hindawi. 2022 – Túnez (28).	<i>monocytogenes</i>).		DMSO y agua (1:9), con una concentración de 1mg/mL, luego se filtró con filtro de polycarbonato en poro de 0.22µm, luego se tomó 100µL de lo obtenido y se colocó en el medio, para incubar a 37°C. Así mismo se usaron Gentamicina como control positivo. La MIC se obtuvo al usar micro diluciones seriadas, como indican Chandrasekaran y Venkatesalu (31), luego agregaron suspensión bacteriana con una concentración de 10 ⁶ UFC/mL, posterior incubación por 24 horas a 37°C.		topoisomerasa II, ácido ribonucleico (RNA) polimerasa y ácido desoxirribonucleico (DNA) polimerasa, de igual forma la β sesquiphellandrene. Conclusiones: Demostrando la potente actividad antibacteriana del Timol y B sesquiphellandrene presentes en el aceite esencial de <i>T. vulgaris</i> , a nivel de inhibición de funciones de topoisomerasa II, DNA y RNA polimerasa.
4	Saleem A, Afzal M, Naveed M, Makhdoom S, Mazhar M, Aziz T, Khan A, Kamal Z, Shahzad M, Alharbi M, y Alshammari A. HPLC, FTIR and GC-MS Analyses of Thymus vulgaris Phytochemicals Executing <i>In vitro</i> and <i>In vivo</i> Biological Activities and Effects on COX-1, COX-2 and Gastric Cancer Genes Computationally. Molecules. 2022 – Pakistan (29).	Comprobar el potencial de los componentes fitoquímicos como antiinflamatorios de acuerdo con cada fracción específicas en modelos <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> .	Antiinflamatorio, Antioxidante, Antipirético y Antidiabético	Toda la planta se lavó y luego paso por desecación a temperatura ambiente por 3 días, tomando 500g de la muestra pulverizada finamente, la extracción la hicieron por maceración con 1.5L de metanol por 7 días usando Soxhlet, se eliminó solvente con rota evaporador, obtuvieron 49.12g de extracto y usaron 75mL de agua, separando en distintas fracciones, de acetato de etilo (0.53g) y n-butanol (0.41g). Usaron el método DPPH para el análisis de capacidad antioxidante	Total	Resultados: Se evidenció que la fracción con acetato de etilo tiene la mayor inhibición, en ABTS con 87.1 mg/mL, 84.1 mg/mL de la fracción cloroformo, siendo de 92.1 mg/mL el del estándar de ácido ascórbico, en cuanto a los resultados del método de almidón yodo y DNSA, para potencial antidiabético, se tiene que la fracción de acetato de etilo muestra la máxima inhibición de 89.4 mg/mL DNSA y 86.5 mg/mL (almidón

Tabla 2 (Cont). Artículos científicos compilados en EBSCOhost.

			según lo indicado en el protocolo de Anwar <i>et al</i> (32), con ciertas modificaciones, tales como el uso de 1mL DPPH a 90µM mezclado con 1mL de cada fracción en distintas concentraciones, incubando por 30 minutos a 37°C y analizado en lector Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) a 630nm. Así mismo el método de ABTS lo usaron de acuerdo con Asif <i>et al</i> (33), siendo la preparación de la solución stock con la misma cantidad de ABTS y sulfato de potasio junto a 40mL de agua destilada, y 100µL de la suspensión mezclada con 39mL de metanol, para luego agregar 200µL del extracto con 2400µL de suspensión de ABTS y mezclar por 15 minutos, la absorbancia se obtuvo con ELISA a 630nm. Además, se analizaron su actividad antidiabética con el método ácido 3,5-dinitrosalicílico (DNSA), 200µL de cada fracción en conjunto a 200µL de α amilasa, incubado a 25°C por 10 minutos, adicionando 200µL de solución de almidón al 1% incubando otros 10 minutos,	yodo). La actividad antiinflamatoria muestra que posiblemente inhibe la desnaturalización de las proteínas, pero en este caso la fracción con n-butanol mostró 64.8 mg/mL, siendo seguido de la fracción de acetato de etilo que mostro 67.7 mg/mL. En el modelo <i>in vivo</i> se evidencio que aquellos que fueron pretratados con los extractos mostraron una reducción luego de la 4ta hora, siendo que la fracción de acetato de etilo mostro la mayor inhibición con 57.1 mg/mL en una dosis de 400mg/kg. Adicionalmente se observó que existe gran afinidad en los vínculos entre Timol, Carvacrol, p-Cymene y eugenol presentes en los extractos y la ciclooxigenasa (COX)1 y COX2. En cuanto al estudio antipirético demostró gran potencial a una dosis de 200 y 400mg/kg, teniendo mejor resultado la fracción de acetato
--	--	--	--	---

Tabla 2 (Cont). Artículos científicos compilados en EBSCOhost.

			posterior a ello se adiciono 400µL DNSA, de igual manera por ELISA a 630nm, esto según Dessalegn <i>et al</i> (34). Otro método usado para el mismo propósito fue el de almidón yodo, en donde se tomó 195µL de la fracción extraída, incubándola con 5µL de α amilasa por 10 minutos a 37°C, posterior a ello se agregó 50µL de almidón incubando por 60 minutos, y finalmente 100µL de solución de yodo al 1%, midiendo por ELISA a 630nm. La actividad antiinflamatoria se analizó tanto <i>in vivo</i> como <i>in vitro</i>, siendo el descrito por Williams <i>et al</i> (35), con algunas modificaciones, manejando distintas concentraciones de acuerdo con cada fracción (12,6, 3, 1.5, 0.75 y 0.37mg/mL), 100µL de muestra junto a 0.5mL de albumina de suero bovino (BSA), mezclado e incubado a 37°C por 20 minutos, para luego este en baño maría por 10 minutos a 70°C, finalmente pasaron a enfriamiento y lectura por ELISA a 630nm. El otro modelo empleó carragenina para inducir un	de etilo teniendo una inhibición del 81.5% con la mayor dosis. Conclusiones: La fracción de acetato de etilo demostró tener un gran poder antioxidante, antibacterial, antiinflamatorio y antidiabético, así mismo tanto esta fracción como la de n-butanol no presentan toxicidad en altas dosis.
--	--	--	---	---

Tabla 2 (Cont). Artículos científicos compilados en EBSCOhost.

				proceso inflamatorio en patas (edema), 36 ratas macho albinas, divididas en 6 grupos de 3 para cada fracción (acetato de etilo y n-butanol), cada droga se administró por vía intramuscular (IM) en concentraciones de 50, 100, 200 y 400mg/kg contrastando su efecto con diclofenaco 10mg/kg. Una hora antes de la administración de las dosis mencionadas, se les dio 0.1mL de carragenina al 1% en solución salina por 1 hora. El modelo empleado para su efecto antipirético fue <i>in vivo</i>, con ratas albinas a quienes se les induce fiebre con levadura en solución salina.		
5	Aldosary S, El-Rahman N, Al-jameel S, y Alromihi M. Antioxidant and antimicrobial activities of <i>Thymus vulgaris</i> essential oil contained and synthesis <i>Thymus</i> (Vulgaris) silver nanoparticles. Brazilian Journal of Biology. 2021 – Saudi Arabia (36).	Evaluar la actividad antioxidante y antimicrobiana de nanopartículas de plata de <i>Thymus vulgaris</i> y aceite esencial extraído del mismo.	Antioxidante y Antibacteriano	Recolectaron las hojas para realizar la extracción del aceite esencial con n-hexano a temperatura ambiente empleando maceración durante 72 horas, posterior filtrado tras las primeras 24 horas y finalmente evaporaron el solvente por completo. La síntesis de nanopartículas de plata la realizaron al agregar nitrato de plata 1mM al extracto obteniendo 200mL de solución final, centrifugado a 18 000 rpm	Hojas	Resultados: Los resultados son dosis dependientes, siendo que la prueba DPPH revela que las nanopartículas a una dosis de 1000ug/mL tiene 97.2% igual que el ácido ascórbico, mientras que la prueba antimicrobiana muestra que la fracción obtenida con hexano demostró los mejores resultados en contra de la mayoría de las especies patógenas, exceptuando <i>S.</i>

Tabla 2 (Cont.). Artículos científicos compilados en EBSCOhost.

			 por 25 minutos, entre 50 a 95°C, el proceso de agregar calor lo realizaron por 10 a 15 minutos, hasta evidenciar cambio de color lo cual indica la formación de las nanopartículas de plata. Emplearon el método DPPH según Moreno <i>et al</i> (40), empleando 200mL de metanol 0.15mM para disolver la muestra, en distintas concentraciones, sumando 50mL de DPPH, con lectura a 517nm, dándole una previa incubación en oscuridad por 30 minutos a temperatura ambiente. El efecto antibacterial fue estudiado contra <i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>K. oxytoca</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Acinetobacter baumannii</i>, <i>Enterobacter aerogenes</i>, <i>Streptococcus agalactiae</i>, <i>S. pyogenes</i>, <i>Staphylococcus epidermidis</i>, <i>S. aureus</i>, y <i>Candida albicans</i>. Tomando la muestra en forma de polvo fino, 35g disuelto en 375mL (hexano, etanol y agua), almacenado por 3 días a temperatura ambiente, luego lo pasaron por rota evaporador a		<i>agalactiae</i> y <i>S. pyogenes</i>. Conclusiones: El cambio de color a marrón en la síntesis de nanopartículas demuestra el éxito de esta, aunque las nanopartículas demuestran una buena actividad antimicrobiana, la fracción con hexano es superior.
--	--	--	--	--	--

Tabla 2 (Cont). Artículos científicos compilados en EBSCOhost.

				60°C por 24 horas para eliminar hexano y etanol, y extracción de aceites, posterior filtrado, usando difusión en agar Müller-Hinton con 1×10^6 UFC/mL y 100µL del extracto, incubando por 24 horas a 37°C.		
6	Bahri S, Mika M, Ali R, Y Jameleddine S. Thymus Vulgaris Inhibit Lung Fibrosis Progression and Oxidative Stress Induced by Bleomycin in Wistar Rats. Nutrition and Cancer. 2021 – Túnez (37).	Evaluar la eficacia del extracto de <i>Thymus vulgaris</i> en un modelo experimental de fibrosis pulmonar inducida con bleomicina en ratas Wistar.	Citoprotector y Antioxidante	El extracto acuoso lo realizaron con las hojas desecada en oscuridad, a temperatura ambiente, posterior molido hasta polvo fino, luego se incubo en agua destilada por 24 horas a temperatura ambiente, filtrado y almacenado en 4°C. Empleando el ensayo DPPH con una concentración de 63.4µM del radical libre, diluyendo 2.5mg del mismo en 100mL de etanol, de ello tomaron 250µL y lo agregaron a 2mL del extracto acuoso, para incubarlo por 30 minutos en oscuridad con lectura a 520nm. El modelo <i>in vivo</i> tomo a 40 ratas macho Wistar, a las cuales se les indujo fibrosis pulmonar con Bleomicina, administrada por vía intratecal 4mg/kg, con previa anestesia intraperitoneal de 100µg/g de pentobarbital sódico.	Hojas	Resultados: Se evidencio una significativa disminución de la actividad de la catalasa, dando un resultado de 9.02 µmol/min/g proteína en comparación al grupo control que fue de 7.14µmol/min/g proteína, de igual forma se observó una disminución de la actividad de la Superóxido dismutasa de 6.49 mientras que el control mostro 15.81 Unidades de Superóxido Dismutasa (USOD)/min/mg proteína, en cuanto a su efecto con el lípido peroxidasa la administración del extracto en 200mg/kg disminuye los niveles en 0.35nmol/mg proteína. En cuanto a la gravedad de la fibrosis inducida por la bleomicina, es disminuido el daño luego de administrar el

Tabla 2 (Cont). Artículos científicos compilados en EBSCOhost.

			Los dividieron en 5 grupos: control, bleomicina (BLM), BLM/50mg/kg, BLM/100mg/kg y BLM/200mg/kg. La administración del extracto acuoso se realizó desde el 3er día de inducida la fibrosis por 4 semanas. Luego del proceso se anestesiaron nuevamente y sacrificaron recolectando el pulmón izquierdo y fijado para revisión histológica, mientras que el pulmón derecho se homogeneizo con buffer fosfato salino y centrifugado, tomando el sobrenadante para medir los indicadores de estrés oxidativo, determinando el nivel de proteínas totales solubles con el método de Biuret, basado en la formación de complejos entre las proteínas y el cobre a pH ácido, con lectura en 546nm. La actividad de la catalasa se determinó con el método de Bonaventura <i>et al</i> (41), con lectura a 240nm, de una mezcla de H₂O₂ en 0.019M, junto a buffer fosfato 0.05M a pH 7 y 0.03mL del extracto de pulmón.	extracto tanto a 100 y 200mg/kg. El estudio histológico muestra una aparente reducción de las bandas fibróticas con la dosis de 200mg/kg, así como una mejora en la arquitectura pulmonar. Conclusiones: Se atribuye el efecto anti fibrótico al ácido rosmarínico, ácido carnosíco y vainílico, así como el gran potencial atenuando la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina en ratas.
--	--	--	--	---

Tabla 2 (Cont). Artículos científicos compilados en EBSCOhost.

7	Bolatli G, Tas F, y Alayunt N. Effects of Thymus vulgaris Oil on Sodium Hypochlorite-Induced Damage in Rats. <i>Molecules</i>. 2023 – Turquía (38).	Determinar el potencial daño a la exposición de hipoclorito de sodio y el efecto del <i>Thymus vulgaris</i> en esta exposición.	Citoprotector	Aceite esencial obtenido por arrastre de vapor, preparado con 5 gotas del aceite en 10mL de agua destilada. Tomando 30 ratas albinas hembra Wistar, formando 6 grupos: control (inhalaación de vapor de agua a flujo de 6L/min por 30 minutos cada 12 horas durante 2 semanas; <i>Thymus</i> (inhalaación de 0.25mL del extracto a 6L/min bajo el mismo régimen); hipoclorito de sodio (NaOCl) 4%; <i>Thymus</i>/4%NaOCl (combinación de lo antes indicado); NaOCl 15%; y <i>Thymus</i>/15% NaOCl. Al finalizar las 4 semanas se les administro clorhidrato de ketamina 80mg/kg IM, tomando muestra de sangre intracardiaca, sacrificándolas, además de tomar 5mL de sangre para pruebas bioquímica, centrifugados por 5000 rpm durante 5 – 10 minutos, tomando el suero y almacenándolo a -80°C para su posterior análisis, de igual forma tomaron tejido pulmonar para examinación histológica fijándola con formaldehido al 10%. Las pruebas bioquímicas constan	Hojas	Resultados: Los valores de TAS mostraron que los mejores resultados se obtuvieron por el grupo <i>Thymus vulgaris</i>, y el de 15% NaOCl + <i>Thymus</i>; en cuanto al TOS todos tuvieron valores inferiores al grupo 15% NaOCl. Conclusiones: Se ha demostrado la capacidad como antioxidante, antiinflamatorio y agente reductor del daño causado por NaOCl a nivel pulmonar.
---	--	--	----------------------	--	--------------	--

Tabla 2 (Cont). Artículos científicos compilados en EBSCOhost.

				de: estatus antioxidante (TAS) a 660nm con el kit RL0017 de Rel Assay Diagnostics Brand; estatus oxidativo total (TOS) a 530nm con el kit RL0024. Las secciones dañadas de las muestras de tejido recolectadas se evidenciaron con tinción hematoxilina-eosina, evaluando así las lesiones pulmonares, así mismo se realizaron la tinción para inmunohistoquímica.		
8	Alqudah A, Qnais E, Bseiso y, Gammoh O, Wdyan M, y Alotaibi B. Effects of orally administered Thymus vulgaris leaves on memory, anxiety, depression, and sleep quality in university students: a randomized controlled trial. European Review for Medical and Pharmacological Science. 2023 - Jordan (39).	Evaluar los efectos de la administración de hojas de <i>Thymus vulgaris</i> para la memoria, ansiedad, depresión y calidad de sueño en estudiantes universitarios.	Neuro estimulante, Antidepresivo, Ansiolítico, Somnífero	Seleccionando pacientes entre 19 y 23 años para el ensayo a doble ciego, iniciando con 110 estudiante de la universidad de Jordania, dividiendo en 2 grupos de 53 uno control y otro con <i>T. vulgaris</i>, la dosis fue cada 12 horas de una capsula de 500mg de polvo de hojas de <i>T. vulgaris</i>, empleando instrumentos para medir memoria prospectiva y retrospectiva, depresión, ansiedad, calidad de sueño, latencia de sueño, y duración de sueño, evaluando diariamente los problemas de memoria por medio de cuestionarios de 16 ítems. Para la ansiedad emplearon la escala de	Hojas	Resultados: Luego del primer mes de tratamiento se evidencio diferencia entre los grupos en tanto a los parámetros de ansiedad y memoria, pero depresión y calidad de sueño luego del primer mes mostraron ligeras mejoras no tan significativas. Los análisis histopatológicos de hematoxilina eosina mostro tejido pulmonar normal, en el grupo control y en el que recibió <i>Thymus vulgaris</i>, sin cambio significativo a nivel alveolar con presencia del extracto, y con una disminución en los daños en

Tabla 2 (Cont.). Artículos científicos compilados en EBSCOhost.

				ansiedad emplearon la escala de ansiedad y depresión hospitalaria, cuestionario de 14 ítems, en cuanto a la calidad del sueño tomaron la versión validada del inventario de calidad de sueño de Pittsburgh.		formación de bandas fibróticas, el resultado con mayor similitud al grupo control fue el de 4% NaOCl + extracto. Conclusiones: El ensayo demostró que introducir las hojas de <i>T. vulgaris</i> en cantidades seguras, tienen el potencial de estimular la memoria, reducir la ansiedad y los síntomas de la depresión, así como mejorar la calidad de sueño en universitarios.
9	Wan L, Meng D, Wang H, Wan S, Juang S, Huang S, Wei L, y Yu P. Preventive and Therapeutic Effects of Thymol in a Lipopolysaccharide Induced Acute Lung Injury Mice Model. Inflammation. 2018 – China (42).	Investigar el efecto protector del Timol en daño pulmonar inducido por lipopolisacáridos en ratones.	Citoprotector	El lipopolisacárido es obtenido de la <i>Escherichia coli</i> , con lo cual se induce lesiones agudas a nivel pulmonar, según descrito por Li-Mei <i>et al</i> (47), en ratones macho BALB/c, se indujo al preparar el agente en una solución salina a una concentración de 0.5mg/mL, para la exposición en aerosol, con un nebulizador de ultrasonido, y una bomba de aire acoplado a un manómetro, con un flujo de 4.8L/minutos por un periodo de 30 minutos. El Timol disuelto en Tween 80 al 1%, a concentraciones de 3 y 10mg/mL en el mismo volumen, para su administración intraperitoneal, 0.5 horas después	Hojas	Resultados: En cuanto a la aplicación del Timol pre y post inducción del daño pulmonar, con 100mg/kg, se evidencia una mejora en la disminución de hemorragia alveolar, de igual forma disminuye la inflamación en ambos casos al disminuir el número de células líquido de lavado bronco alveolar (BALF), e inhibe la infiltración neutrofílica, suprimiendo así la actividad de las citoquinas proinflamatorias. Conclusiones: Demostraron la capacidad del efecto protector del Timol en daño al tejido pulmonar inducido por

Tabla 2 (Cont.). Artículos científicos compilados en EBSCOhost.

				de la exposición al agente dañino, la dosis que emplearon fue de 30 y 100mg/kg, pasadas 6 horas de la exposición se anestesió y dio una sobredosis de pentobarbital sódico, para posterior sacrificio por exanguinación. Se recolectó fluido bronco alveolar para su análisis, se perfundió para lavado, los pulmones con buffer fosfato a un volumen total de 1.5mL, usando 0.1mL de alícuota para conteo celular, usando cámara de Neubauer, analizando la concentración total de proteínas del sobrenadante obtenido por centrifugar 500g por 10 minutos a 4°C, y luego emplearon el método bicinchonínico ácido (BCA). Se midieron las citoquinas proinflamatorias (TNF-α y IL-6), esto con kits de ELISA. Adicional a la evaluación histológica, fijando tejido pulmonar con formalina buffer fosfato neutral al 10%, cortes de 5μm de grosor y tinción con hematoxilina eosina. Igualmente se midió la mieloperoxidasa (MPO), malondialdehído (MDA) y superóxido dismutasa (SOD) con el	lipopolisacáridos, al inhibir la activación de factor nuclear kB (NF-kB), disminuyendo la infiltración de células inflamatorias, y la liberación de citoquinas.
--	--	--	--	--	--

Tabla 2 (Cont.). Artículos científicos compilados en EBSCOhost.

				tejido pulmonar congelado en nitrógeno líquido y luego homogeneizado con buffer de fosfatos (PBS), empleando los correspondientes kits.		
--	--	--	--	---	--	--

Tabla 3. Artículos científicos compilados en Web of Science

Nº	Autor(es), Título, Revista, Año – País	Objetivo	Efecto terapéutico	Método de extracción y de análisis	Sección de la especie	Resultados y Conclusiones
1	Raskovic A, Kvirgic M, Tomas A, Stilinovic N, Cabarkapa v, Stojšin A, Kusturica M, y Rakic D. Antinociceptive activity of Thyme (<i>Thymus vulgaris</i> L.) and interactions with neurotropics and analgesics. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2020 – Serbia (43).	Examinar el efecto analgésico de la tinción y jarabe de <i>Thymus vulgaris</i> , y sus interacciones con codeína, paracetamol, pentobarbital y diazepam en ratones.	Analgésico	La tintura se realizó con las partes aéreas, etanol al 70% como solvente en proporción 1:5, macerando por 24 horas a temperatura ambiente con frecuente agitación, mientras que para el jarabe se agregó tintura en 15%, bromuro de potasio (KBr), jarabe simple, metil y propil <i>p</i> -hidroxibenzoato como preservante, y agua. Seleccionaron ratones albinos Suizos, emplearon hot plate para inducir estímulos nociceptivos en ratos, divididos en 9 grupos de 6 cada uno, se les administro cada sustancia por sonda nasogástrica, tubo de alimentación o inyección intraperitoneal, las dosis de tintura y jarabe a un peso estándar de 70kg, 0.4mL/kg y 12.08mL/kg respectivamente, realizaron la prueba de inducción de sueño, durando la misma 7	Hojas	Resultados: El pretratamiento con la tintura y el jarabe demostró una significativa disminución del tiempo de reacción de los ratones en el plato caliente con estímulos termales inducidos, teniendo al menos una duración de 60 minutos después de su administración, con el mayor efecto registrado entre el minuto 10 y 50, comparándose al del paracetamol, pero mucho menor al de la codeína, y así mismo potencio el efecto del paracetamol, pero disminuyo el efecto de la codeína.

Tabla 3 (Cont). Artículos científicos compilados en Web of Science

				días, luego de los cuales se administró la última dosis 45 minutos antes de la aplicación de pentobarbital sódico intraperitoneal, teniendo como respuesta al efecto la ausencia de reflejo de adrizamiento por 5 minutos posterior a la colocación del animal de espaldas y la duración del mismo estado. Igualmente, para probar el efecto en la pérdida de la coordinación de la función motora inducida por diazepam, pero en la última dosis se esperó 2 horas para administrar el diazepam, por intraperitoneal, al colocar a cada animal en una posición fija en la rueda de velocidad a 20rpm, aceptando como resultado positivo aquellos que mantuvieron el balance por al menos 5 minutos.		En el caso de la coordinación motora disminuida por el diazepam, el jarabe demuestra un potencial significativo luego de 20 y 30 minutos. Conclusiones: Tanto el jarabe como la tintura poseen a los compuestos Timol y Carvacrol, exhibiendo el efecto analgésico, potenciando al paracetamol y disminuyendo a la codeína, así mismo es capaz de prolongar el tiempo de sueño inducido por pentobarbital y la dificultad motora por diazepam.
2	Zeng Q, Che Y, Zhang Y, Chen M, Guo Q, Zhang W. Thymol Isolated from Thymus vulgaris L. Inhibit Colorectal Cancer Cell Growth and Metastasis by Suppressing the Wnt/β-Catenin Pathway. Dovepress. 2020 – China (44).	Analizar el efecto antitumoral del Timol en cáncer colon rectal (CRC).	Anticancerígeno	Se desecaron las hojas y se molieron para realizar la extracción con metanol por 48 horas a temperatura ambiente, con posterior filtrado y evaporado, fraccionándolo con agua y acetato de etilo. Las líneas celulares empleadas fueron de células normales del epitelio colónico humano, y 2 de CRC siendo estas la HCT116 y Lovo, bajo medio RPMI-1640 con 10% de suero bovino fetal y 1% de penicilina y	Hojas	Resultados: Observaron que, como respuesta al tratamiento con Timol, se dio una disminución de la capacidad proliferativa de ambas líneas HCT116 y Lovo, la cual es dosis dependiente y según el tiempo, teniendo una concentración inhibitoria media (IC₅₀) de 46.74 y 41.46 μg/mL

Tabla 3 (Cont). Artículos científicos compilados en Web of Science

			estreptomicina, a una temperatura de 37°C con 5% de dióxido de carbono (CO₂). La viabilidad celular y la prueba de formación de colonias se realizaron empleando la prueba con el kit 8 de conteo celular (CCK-8), usando el Timol obtenido en concentraciones de 0,10, 20, 40, 80 y 120µg/mL. Por diferentes periodos de 24, 48 y 72 horas, la lectura del ensayo la realizaron a 450nm, obteniendo datos de la inhibición de crecimiento celular y la de formación de colonias, pero el segundo ensayo se realizó con concentraciones de 20 y 40µg/mL, esto durante 2 semanas hasta que se observan las colonias, las cuales se fijaron con para formaldehído al 4%, durante 30 minutos y la tinción con cristal violeta al 0.1%. Para la detección de células apoptóticas se realizó la tinción de Hoechst 33258, bajo las concentraciones antes mencionadas por 48 horas, fijado por 10 minutos y tinción con 0.5mL de la solución de tinción. Al emplear modelo <i>in vivo</i> del crecimiento tumoral y metástasis, usando 28 ratones macho BALB/c, a los cuales se les inyectó HCT116 en la parte trasera, luego de 7 a 10 días, al	respectivamente, tras el paso de 48 horas, mientras que contra las células normales no hubo evidencia de actividad citotóxica, así mismo la formación de colonias disminuye al emplear ambas dosis, siendo que el Timol toma parte en la apoptosis al inducir condensación nuclear en las células, así como fragmentación de este. La evaluación en modelos <i>in vivo</i> reveló una disminución significativa en el crecimiento de las células CRC, además la dosis de 150mg/kg de Timol no muestra diferencia de efecto con la doxorrubicina. En caso de los efectos sobre la metástasis a nivel pulmonar, el efecto demostró una disminución de la presencia de tumores en tejido pulmonar. Conclusiones: Se demostró que el Timol inhibe la proliferación y metástasis de la CRC, así como induce la apoptosis,
--	--	--	--	---

Tabla 3 (Cont). Artículos científicos compilados en Web of Science

			crecer el tumor hasta alcanzar los 100mm³, separaron en grupos de 4 a 16 ratones, los cuales recibieron el tratamiento por vía intraperitoneal durante 30 días, 75mg/kg/día, 150mg/kg/día y doxorrubicina como referencia, el Timol se disolvió previamente con 1%DMSO, analizando el volumen del tumor 1 vez cada 3 días, con el uso del calibrador, al finalizar el tratamiento se removió, peso y analizo el tumor. Para analizar la metástasis en pulmón se administró el mismo cultivo celular por vía intravenosa en la cola de cada ratón, luego otros 3 grupos de 4 ratones, con tratamiento intraperitoneal en 2 de los grupos con las dosis mencionadas antes, esto por 6 semanas, y posterior sacrificio para obtener los pulmones y realizando el conteo de los tumores en su superficie. Finalmente analizaron las muestras obtenidas con tinción hematoxilina eosina e inmunohistoquímica, en la cual se incubo la muestra con anticuerpos contra ki-67, E-cadherina, β-catenina y vimentina a 4°C durante una noche, luego se incubaron con peroxidasa de rábano picante (HRP)-conjugado anticuerpo secundario.		esto sin afectar a las células normales.
--	--	--	---	--	---

Tabla 3 (Cont). Artículos científicos compilados en Web of Science

3	Alotaibi N, Alotaibi M, Alshammari N, Adnan M, y Patel M. Network Pharmacology Combined with Molecular Docking, Molecular Dynamics, and <i>In vitro</i> Experimental Validation Reveals the Therapeutic Potential of <i>Thymus vulgaris</i> L. Essential Oil (Thyme Oil) against Human Breast Cancer. Acs Omega. 2023 – India (45).	Examinar la influencia que puede tener el aceite de <i>Thymus vuilgaris</i> en el tratamiento de cáncer de mama.	Anticancerígeno	El cultivo celular usado con el medio Eagle modificado de Dubelcco (DMEM), suero bovino fetal al 10%, 10 000 unidades de penicilina y 4mg de estreptomicina, para las células de cáncer de mama MCF-7. La prueba bromuro de 3-(3,4-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT), emplea una exposición del aceite de tomillo con las células MCF-7, para determinar la viabilidad celular, removiendo las células con tripsinización y aspiración, para centrifugar a 3000rpm, suspendiéndolas células en su medio de cultivo mencionado, a 10 000 células por cada 200µL, exponiendo la suspensión a distintas concentraciones del aceite de tomillo e incubado por 24 horas, con reactivo MTT al 10%, incubando por 3 horas a 37°C y 5% CO₂, para disolver los cristales de formazán se usó 100µL de DMSO, la absorbancia fue medida a 570 y 630nm. La proliferación de las células MCF-7 y el efecto del aceite de tomillo, fue determinado con la prueba de rasguño, con el sembrado de 1 x 10⁶ células/mL, en su medio, realizando el rasguño con una punta de pipeta estéril de 1mL, tomando lectura con un microscopio	Hojas	Resultados: La viabilidad de las células de cáncer de mama se vieron reducidas por el uso de aceite de Tomillo, dependiente de la concentración, siendo el IC₅₀ 365.37µg/mL. De igual manera el aceite de Tomillo logra inhibir la proliferación celular al disminuir la regeneración de una lesión luego de 44 horas siendo que el control la regenero en 19 horas. Conclusiones: Se confirmo que a nivel <i>in vitro</i> el aceite de Tomillo inhibe el crecimiento y la proliferación de células de cáncer de mama MCF-7 con una concentración baja.
---	--	---	------------------------	---	--------------	--

Tabla 3 (Cont). Artículos científicos compilados en Web of Science

				invertido, agregando el aceite de tomillo, e incubando por 44 horas, siendo que un rasguño más pequeño demuestra la habilidad de sanas de las células.		
4	Kubatka P, Uramova S, Kello M, Kajo K, Samec M, Jasek K, Vybohova D, Liskova A, Mojzis J, Adamkov M, Zubor P, Smejkal K, Svajdlenka E, Solar P, Maathews S, Zulli S, Kassayova M, Lasabova Z, Kwon T, Pec M, Danko J, y Busselberg D. Anticancer Activities of <i>Thymus vulgaris</i> L. in Experimental Breast Carcinoma <i>In vivo</i> and <i>In vitro</i> . Molecular Sciences. 2019 – Slovakia (46).	Evaluar el efecto antitumoral del <i>Thymus vulgaris</i> en modelos <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> de carcinoma mamario.	Anticancerígeno	Se usaron ratas Sprague Dawley hembra y ratones BALB/c hembra, en las ratas se indujo la carcinogénesis mamaria con N-nitroso-N-metilurea (NMU) por vía intraperitoneal en dosis única de 50mg/kg, en ratones se usó células de adenocarcinoma mamario de roedores 4T1, inoculado por vía subcutánea en el área abdominal, en la glándula mamaria. La prevención química con <i>T. vulgaris</i> seco se inició 1 semana antes de la administración del carcinoma, con una duración de 15 semanas después de la administración de NMU en el caso de las ratas, mientras que para los ratones se administró el <i>T. vulgaris</i> desde la inoculación con células 4T1, teniendo la duración de 15 días. El tratamiento se administró por medio de la dieta, en 2 concentraciones, 1g/kg y 10g/kg, dividiéndose en 3 grupos de 25, registrando el peso, presencia, localización y tamaño de cada tumor palpable semanalmente en cuanto a las ratas, mientras que para los ratones cada tumor se registró individualmente, la	Hojas	Resultados: En cuanto al ensayo de carcinogénesis, se evidencio una significativa inhibición en cuanto a la formación de estos en las glándulas mamarias, por un 53% dependiente de dosis, de igual forma el volumen total de los tumores disminuyo en 43.5%, los ratones evidenciaron una disminución del volumen tumoral en 85% con la dosis más baja, y la actividad mitótica en 31.5%. En cuanto a la inmunohistoquímica la dosis más baja mostro un incremento del regulador de apoptosis Bax en 75.5%, disminuyo la expresión de VEGFR-2 en 8% y del malondialdehído (MDA) en 35.5%; con la

Tabla 3 (Cont). Artículos científicos compilados en Web of Science

			cantidad diaria que se administró a cada rata fue de 16.27mg y 172mg de acuerdo con la dosis, y a cada ratón fue de 2.06mg y 15.13mg. en su última semana se sacrificaron y recolectaron sus tumores mamarios registrando los tamaños. El análisis histopatológico e inmunohistoquímico de los tumores, lo realizaron fijando la muestra de adenocarcinoma con formalina, para luego clasificarlos como bajo o alto grado de acuerdo con parámetros estandarizados, de igual forma se consideraron las áreas y radios de necrosis presentes en los tumores de los ratones. Empleando además kits de Autostainer link/Hermes/ para cada anticuerpo relevante: caspasa-3, Bax, Bcl-2, Ki-67, VEGFA, receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR-2), MDA, CD24, CD44, miembro de la familia A1 de la aldehído deshidrogenasa 1 (ALDH1A1), molécula de adhesión de célula epitelial (EpCam), trimetilación del cuarto residuo de lisina de la proteína histona H3 (H3K4m3), trimetilación del noveno residuo de lisina de la proteína histona H3 (H3K9m3), trimetilación del vigésimo residuo de lisina de la proteína histona H4 (H4K20m3) y acetilación del	dosis más alta el CD24 disminuyo en 28%, y la disminución de H3K4m3 de 33.5%. El ensayo <i>in vitro</i> indica una disminución significativa en la proliferación de las células MCF-7 y MDA-MB-231, siendo que a una baja concentración del aceite de Tomillo se incrementa la actividad metabólica disminuyendo la viabilidad al inducir apoptosis de estas, confirmando la vía de las caspasas en ambas líneas celulares, tanto la activación de la caspasa-7 como la caspasa-3, teniendo un efecto notorio luego de 48 a 72 horas. Conclusiones: Estos resultados han demostrado el significativo efecto anticancerígeno en carcinoma de mama tanto en modelos <i>in vivo</i> como en 2 líneas celulares a nivel <i>in vitro</i>.
--	--	--	--	--

Tabla 3 (Cont). Artículos científicos compilados en Web of Science

				décimo sexto residuo de lisina de la proteína histona H4 (H4K16ac). Así mismo iniciaron una tinción secundaria con Cat. No K060911, usando diaminobenzidina tetrahidroclorhidrato como sustrato. Para identificar puntos de interés en los tumores usaron morfometría de imágenes digitales.		
5	Roshankhan S, Taghadosi M, Abdolmaleki A, Ziapour A, y Salahshoor M. Effect of <i>Thymus Vulgaris</i> Extract against Toxic Effects of Diabetes on the Coronary Heart Angiogenesis of Rats. Clinical and Diagnostic Research. 2020 – Iran (48).	Evaluar el efecto terapéutico del <i>T. vulgaris</i> contra los efectos destructivos de la diabetes en la angiogénesis coronaria en ratas.	Cardioprotector	Las hojas y tallos se lavaron y secaron en sombra, para luego molerse hasta polvo, el cual se disolvió en etanol al 98%, y la extracción se realizó con un destilador de agua y etanol 1:1, como solvente, filtrado y concentrado a baja presión en rota evaporador, para usarse se disolvió en agua y preparo fresco cada día. La diabetes tipo 1 se indujo con 1 dosis intraperitoneal de estreptozocina (STZ) a 60mg/kg, luego de 2 días de la administración las células B del páncreas son degradadas y los valores de glucosa se registran elevados. Usando 64 ratas Wistar macho, en 8 grupos de 8, un grupo control, otros con extracto en dosis de 4, 5, 9 y 18mg/kg, grupo con diabetes y grupos con diabetes y los extractos en las dosis mencionadas, administradas por 60 días consecutivos por vía intraperitoneal. Midieron la concentración de factor de	Hojas y tallos	Resultados: El grupo diabético mostros niveles séricos VEGF reducidos en comparación del grupo control, pero la administración del tratamiento a distintas concentraciones elevo ligeramente los valores. En cuanto a los valores de glucosa la mejora fue ligera ya que no había una diferencia significativa. Conclusiones: Los resultados mostraron que no tiene efectos significativos en niveles de glucosa o VEGF, siendo este incapaz de prevenir desordenes cardiovasculares.

Tabla 3 (Cont). Artículos científicos compilados en Web of Science

				crecimiento endotelial vascular (VEGF) sérico por medio de ELISA, con el kit CK-E30634, al tomar 40µL de muestra se le agrego 10µL de solución de biotina y 50µL de HRP anticuerpo ligado policlonal, incubado a 37°C por 60 minutos lavado 5 veces, agregado de solución cromógeno A y B e incubación por 10 minutos, adición de 50µL de solución de Stop, finalmente la densidad determino la concentración de VEGF a 450nm.		
6	Capatina L, Ciornea E, Napoli E, Ruberto G, Hritcu L, y Dumitru G. <i>Thymus vulgaris</i> Essential Oil Protects Zebrafish against Cognitive Dysfunction by Regulating Cholinergic and Antioxidants Systems. Antioxidants. 2020 – Romania (49).	Investigar si el aceite esencial de <i>T. vulgaris</i> mejora la función cognitiva por medio de la acción en neuronas colinérgicas usando escopolamina para inducir en deficiencias de memoria en pez cebra.	Neuroprotector	Se tomaron 50 peces cebra adultos de ambos sexos, dividiéndose en 5 grupos de los cuales 3 recibieron tratamiento a distintas dosis de 25, 150 y 300µL/L, la misma que fue diluida con tween 80 al 1%, y administrada por inmersión por 1 hora, diariamente por 13 días, mientras que la escopolaminas se administró en 100µM por 30 minutos antes de la prueba de comportamiento, la prueba de comportamiento se realizó con el novedosa prueba de nado en tanque (NTT), el cual evalúa la ansiedad de los peces cebra como lo estableció Cacha <i>et al</i> (55), usando un tanque trapezoide de 1.5L, el cual lo dividieron en 2 secciones horizontalmente, luego de la administración del tratamiento se colocaron en el tanque de prueba,	Hojas	Resultados: La ansiedad es demostrada por un tiempo prolongado en el fondo, así mismo disminuyendo la distancia de nado y la velocidad, tras la administración del tratamiento se evidenciaron valores más cercanos a los normales, previniendo la hipolocomoción, dependiente de la dosis, así mismo en la prueba de los 3 brazos el tratamiento mejora las deficiencias de memoria por medio del incremento del tiempo en el brazo nuevo,

Tabla 3 (Cont). Artículos científicos compilados en Web of Science

				registrando el nado por 6 minutos, tomando datos del tiempo en el fondo, en la parte alta, en la distancia y la velocidad. Mientras que la memoria espacial y la respuesta a la novedad, fue analizada por la tarea Y-maze según Cognato <i>et al</i> (95), el cual es un tanque con 3 brazos de 3L, con figuras geométricas en cada pared, esta prueba consiste en 2 ensayos separados por 1 hora, luego del tratamiento.		dependiente de la dosis en comparación al grupo con escopolamina, así mismo el tiempo de exploración muestra una diferencia significativa. Conclusiones: El efecto Neuroprotector presentado por el aceite de <i>Thymus vulgaris</i> , específicamente en la memoria por la mejora del sistema nervioso colinérgico y de su capacidad como antioxidante en el estrés.
7	Mahmoodi M, Ayoobi F, Aghaei A, Rahmani M, Taghipour Z, Hosseini A, Jafarzadeh A, y Sanjian M. Beneficial effects of <i>Thymus vulgaris</i> extract in experimental autoimmune encephalomyelitis: Clinical, histological and cytokine alterations. Biomedicine and Pharmacotherapy. 2019 – Iran (50).	Evaluar el efecto modulador del <i>T. vulgaris</i> en síntomas clínicos, histopatológicos y en la producción de citoquinas pro y antiinflamatorios, en modelo experimental de encefalomieltis autoinmune (EAE).	Inmunomodulador	Las partes aéreas frescas se limpiaron, lavaron, desecaron y molieron en polvo fino, se agregó 200mL de etanol al 70% con 100g del polvo de Tomillo, en oscuridad por 72 horas, en agitación continua por 15 horas, se filtró y concentro en rota evaporador a 40°C hasta extracto semi seco, almacenado a 4°C. A los ratones hembra C57BL/6 se les indujo EAE con administración subcutánea de una emulsión del péptido glicoproteína de oligodendrocito de mielina (MOG)35-55 y adyuvante completo de Freund (CFA), en 2 partes del cuerpo del animal (entre los	Hojas	Resultados: se evidencio una ligera disminución del 20% de los síntomas EAE en el grupo con la dosis más alta, adicional a un peso mayor en los grupos con tratamientos, los valores inflamatorios en la región lumbar de la espina son menores en los tratamientos con ambas dosis, al igual que en el cerebro. Sin cambio en la proliferación de células T. En cuanto a las citoquinas, el interferón (IFN)-γ, interleucina (IL)-6 se ve

Tabla 3 (Cont). Artículos científicos compilados en Web of Science

			hombros y en el flanco), cada ratón recibió 400mg 100mL respectivamente, 2 inyecciones adicionales de la toxina de la tos ferina intraperitoneal, con la MOG y 48 horas después. Divididos en 3 grupos de 5, en cuales se emplearon 2 dosis del tratamiento, 50mg/kg y 100mg/kg, desde el día 0 hasta pasado el día 21, en los cuales se registraron datos con respecto a los síntomas de EAE. En el día 22 se sacrificaron y tomaron muestras para análisis histológico, fijando cordones de espina lumbar y cerebral con solución de formalina al 10% por 48 horas, y tinción con hematoxilina y eosina. El efecto del tomillo en la proliferación de linfocitos como respuesta se analizó con el reactivo WST-1, tras el aislamiento del bazo, se pasó una porción de este por un colador de células (70µm), los esplenocitos con la mínima viabilidad del 95% se determinó con tinción por azul de tripán, cultivando a los mismos con 10µg/mL fitohemaglutinina como control positivo y 10µg/mL MOG como estimulador, para su incubación por 48 horas y lectura luego de 4 horas a 450nm. La Determinación de	disminuida con ambas dosis, siendo estas proinflamatorias, pero las citoquinas antiinflamatorias como el factor de crecimiento transformador (TGF)-β, IL-10 siendo mayor correlativo a la dosis. Conclusiones: El tratamiento con <i>Thymus vulgaris</i> logra atenuar los síntomas clínicos del EAE en ratones, así como reduciendo el puntaje histopatológico, disminuyendo las citoquinas proinflamatorias IFN-γ, IL-6 y IL-17 e incrementando las antiinflamatorias TGF-β e IL-10.
--	--	--	---	---

Tabla 3 (Cont). Artículos científicos compilados en Web of Science

				producción de citoquinas por los esplenocitos se obtuvo al cultivar a los mismos por 48 horas y removiendo el sobrenadante para medir IL-10, IL-17 A, IFN- γ , TGF- β , IL-4 e IL-6, con los kits comerciales en ELISA.		
8	Soliman M, Aldhahrani A, y Metwally M. Hepatoprotective effect of <i>Thymus vulgaris</i> extract on sodium nitrite-induced changes in oxidative stress, antioxidant and inflammatory marker expression. Nature portfolio. 2021 – Arabia Saudita (51).	Estudiar como el extracto de hojas de <i>Thymus vulgaris</i> brinda protección en hepatocitos contra el nitrato de sodio que induce estrés oxidativo en ratones.	Hepatoprotector	Tomando las hojas se realizó la extracción según lo establecido por Abdel-Aziem <i>et al</i> (99), en donde se desecaron para luego pulverizarlas, tomando 100g del pulverizado y añadiendo 500mL de etanol al 70% para mezclarlo, tras 24 horas del mezclado se filtró y evaporó el solvente a 44°C en vacío, el extracto sólido se liofilizó y almacenó a -20°C. 28 ratones se dividieron en 4 grupos, la dosis administrada fue de 0.5g/kg por 15 días, en el día 16 se sacrificaron y recolectaron muestras del hígado. Las muestras se preservaron en Qiazol para la extracción de RNA y reacción en cadena de polimerasa en tiempo real cuantitativo (qRT-PCR), así mismo las muestras de sangre y el suero extraído. Las pruebas bioquímicas realizadas fueron de niveles de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) por espectrofotometría colorimétrica, los niveles de MDA, empleando la técnica	Hojas	Resultados: El pretratamiento ha permitido que los niveles de ALT y AST, así como las proteínas totales no se eleven tanto y regresen a valores cercanos al control, en cuanto a los marcadores MDA mostro una disminución, mientras que el GSH y el SOD demostraron una elevación, de acuerdo con el tratamiento de <i>T. vulgaris</i> , con lo cual se registra una disminución de daño tisular hepático, así mismo la disminución del GSSG, normalizando los valores con el tratamiento en el día 15. En cuanto a las citoquinas proinflamatorias, estas se normalizan con la aplicación del tratamiento, así mismo disminuye los niveles del factor de necrosis tumoral (TNF)- α y hemo

Tabla 3 (Cont). Artículos científicos compilados en Web of Science

				de Ohkawa <i>et al</i> (96), SOD mediante el método de Beutler <i>et al</i> (100), el GSH por el método de Nishikimi <i>et al</i> (51), y el uso de los kits correspondientes. Así mismo los niveles de citoquinas como marcadores inflamatorios con el kit correspondiente de IL-1β, IL-6 y el TNF-α por ELISA. La examinación histológica se realizó con tinción hematoxilina eosina, seguido de un análisis multiparamétrico de lesiones al parénquima hepático, siguiendo el protocolo de Khalil <i>et al</i> (99), registrando las células hepáticas que exhiben picnosis, necrosis y degeneración vacuolar e hidrópica.		oxigenasa (HO)-1.El análisis histopatológico mostro que ante el tratamiento se presenta una disminución de las lesiones en cuanto a severidad y frecuencia. Conclusiones: El extracto de <i>T. vulgaris</i> ejerce un efecto protector frente al estrés oxidativo en el tejido hepático causado por nitrato de sodio (NaNO₂), así como la regulación de las citoquinas proinflamatorias.
9	Rtibi K, Selmi S, Wannes D, Jribi M, Marzouki L y Sebai H. The potential of <i>Thymus vulgaris</i> aqueous extract to protect against delayed gastric emptying and colonic constipation in rats. Royal Society of Chemistry. 2019 – Túnez (52).	Examinar el potencial del extracto acuoso de <i>Thymus vulgaris</i>, como protector en contra del retraso de vaciamiento gástrico y constipación colónica en ratas.	Gastroprotector	Las hojas se desecaron, a 40°C con aire continuo, pulverizó y extrajo con bidestilación de agua, lo obtenido se deshidrató y liofilizó. En ratas macho Wistar, se provocó úlceras gástricas en estos con el procedimiento establecido por Eluwabunmi y Abiola (29), al administrar 30mg/kg de indometacina, además de privación de comida por 24 horas, con un corto acceso de agua, adicionalmente se causaron alteraciones a nivel del colon de acuerdo con el método de Rtibi <i>et al</i> (30), esto al intoxicarlos brevemente por vía	Hojas	Resultados: en cuando a la constipación, el tratamiento muestra una mejora significativa en el transito gastrointestinal, tanto en el grupo sano, como en el que recibió la vinblastina (VINB), pasando de 65.12 a 71.33% con la mayor dosis, el tratamiento produce una aceleración del vaciamiento gástrico normal, en un 89.05% con la mayor dosis, siendo de 70% en el grupo saludable, el pretratamiento

Tabla 3 (Cont). Artículos científicos compilados en Web of Science

			intravenosa con vinblastina en 2mg/kg. Se emplearon 2 dosis del extracto, siendo 100 y 200mg/kg, luego de la administración, las ratas con colitis se les dio la harina de carbón estándar (10% carbón y 5% goma arábica), el mismo por vía oral, pasando 30 minutos se les anestesió y extirpó el intestino delgado, registrando la distancia recorrida en el mismo calculando la peristalsis. Para el efecto en el vaciamiento gástrico, usaron el método de fenol rojo, se administró 1 hora antes con la comida de prueba que contenía 50mg de fenol rojo en 100mL de metil celulosa acuosa, en los grupos de 7 ratas, 1 de los grupos se le administró indometacina (INDO) y el tratamiento y otros 2 recibieron pretratamiento de ambas dosis antes del a INDO, todo por vía oral, luego de 1 hora se recolectaron la muestra del estómago y su contenido, el cual se mezcló con 100mL de 0.1N hidróxido de sodio (NaOH), el sobrenadante se mezcló con 4mL de 0.5N NaOH y lectura a 560nm. Para analizar la actividad motora se dividieron en 4 grupos, de los a 2 grupos se les administraron el tratamiento con dosis diferentes y la		atenúo la ulceración gástrica y aceleró el tiempo de vaciamiento. Conclusiones: El extracto de <i>Thymus vulgaris</i>, logra mejorar la acción fisiológica gastrointestinal, así como los desórdenes asociados en ratas.
--	--	--	---	--	---

Tabla 3 (Cont). Artículos científicos compilados en Web of Science

				VINB por intravenosa en solución salina 1 ves al día por 1 semana, en el día 5 se registraron peso seco y húmedo de los pellets fecales por 24 horas.		
10	Marwa Abu Serie y Noha Habashy. The ameliorating effect of the combined extract from Greek <i>Thymus vulgaris</i> and bee's honey on the hydrocortisone-induced osteoporosis in rat bone cells via modulating the bone turnover, oxidative stress, and inflammation, Royal Society of Chemistry. 2018 – Egipto (53).	Evaluar el efecto combinado del extracto acuoso de <i>Thymus vulgaris</i> con miel de abeja, en contra de osteoporosis inducida por hidrocortisona en modelo <i>in vitro</i> .	Manejo de la osteoporosis	La planta seca y la miel fueron importadas de Grecia, según lo establecido por Habashy <i>et al</i> (74), siendo 50g de la especie seca pulverizada, mezclada por 10 minutos con 250mL de agua destilada por 24 horas a 25°C, filtrándolo y realizando una segunda extracción de los residuos, ambas se mezclaron, liofilizaron, y pulverizaron, la preparación se dio de 4g de miel de abeja (BH) y 1g de <i>Thymus vulgaris</i> (TV) a 4°C disueltos en agua destilada. Empleando células óseas aisladas y cultivadas, obtenidas de 3 ratas albino macho, del fémur y tibia, según el método de Wong <i>et al</i> (23), con algunas modificaciones, al colocar las muestras óseas en DMEM con 100U/mL de penicilina-estreptomicina por 20 minutos en incubadora de CO ₂ a 37°C, aisladas por digestión con 100U/mL de collagenasa tipo I y 25% de tripsina, cultivo en α -medio mínimo esencial Eagle (MEM) con 20% de suero fetal bovino (FBS), luego de 24 horas se aspiró el medio para su reemplazo,	Hojas	Resultados: Con 9.16mg/mL de hidrocortisona se produce osteoporosis, el tratamiento en solitario del extracto y del conjunto con miel de abeja disminuye los osteoclastos e incrementa los osteoblastos, incrementa los marcadores de formación ósea, y disminuye los de resorción, la combinación exhibe un sinergismo en cuando a la renovación ósea, excepto para fosfatasa alcalina (ALP), pero se incrementó la presencia de osteoblastos como el ALP, colágeno, y osteocalcina por el tratamiento, así disminuyo el nivel de hidroxiprolina y la síntesis de fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRAP) por osteoclastos. Conclusión: Se demostró que el extracto solo tiene mayor uso para el manejo de la osteoporosis que la

Tabla 3 (Cont). Artículos científicos compilados en Web of Science

				hasta que alcanzo el 90%, durante 3 semanas, luego la tripsinización se realizó con tripsina al 25% conteniendo EDTA 0.02%, luego lavado y prueba de viabilidad con tinción de azul de tripán al 0.5%. La osteoporosis se indujo con hidrocortisona, en las células en modelo <i>in vitro</i>, evaluando el daño celular con tinción de yoduro de propidio, usando 100uL PBS con 10ug/mL de PI, por 30 minutos y lectura entre 520nm a 490nm. Analizando marcadores bioquímicos de renovación ósea, formación ósea (mineralización, osteocalcina, fosforo, ALP y colágeno), por medio de kits ELISA, al igual que los marcadores de la resorción ósea (actividad TRAP y contenido de hidroxiprolina).		miel, frente al daño producido por hidrocortisona, pero en combinación este efecto se maximiza, siendo una promesa terapéutica para evitar la osteoporosis inducida por glucocorticoides.
11	Xiong Y, Chen J, Lv M, Wang F, Zhang H, Tang B. y Li Y. Thymol improves autism-like behavior in VPA-induced ASD rats through the Pin1/p38 MAPK pathway. International Immunopharmacology. 2023 – China (54).	Investigar el efecto del Timol en el comportamiento típico autista en ratas con trastorno del espectro autista (ASD) inducido con ácido valproico (VPA).	Antipsicótico	Usando 20 ratas macho Sprague-Dawley y 60 ratas hembra, induciendo ASD con valproato sódico, luego se tuvieron bajo observación a las crías macho, a las cuales se les administro 300 mg/mL de Timol en carboximetilcelulosa (dosis de 10, 15, 30 y 60mg/kg), por sonda nasogástrica, diariamente por 7 días, desde el día postnatal (PND) 22. Las pruebas de comportamiento fueron de 3 cámaras sociales, en donde se graba todo el comportamiento y deficiencias sociales	Hojas	Resultados: El tratamiento con Timol permitió observar un mayor tiempo de exploración con estimulación social que con la no social, lo cual permite evidenciar que el Timol alivia los déficits sociales generados por ASD inducido por VPA, la dosis de 30mg/kg tuvo un mejor resultado de tiempo social en la prueba de juego, y en

Tabla 3 (Cont). Artículos científicos compilados en Web of Science

			en el PND 29, constando de 2 etapas, una en reconocimiento no social con un juguete de plástico, y la segunda con un estímulo social no familia, de la misma edad y género, esto durante 10 minutos de cada etapa y un intermedio de 5 minutos; otra prueba fue de juego social juvenil, en el PND 31, en el cual colocan 1 rata de prueba y otra con las mismas características anteriores registrando el tiempo de interacción (olfatear, lamer, tocar y seguir), durante 5 minutos en total; prueba de campo abierto y auto aseo, registrando la actividad locomotora en campo abierto en el PND 33, en un área determinada con cuadrados centrales y periféricos se registró los de movimiento, en los que defecaron y orinaron durante 5 minutos, de manera simultánea se realizó la medición de cuánto tiempo dedican al auto aseo por 5 minutos.	cuanto al campo abierto el Timol en 30 y 60mg/kg, tuvo mejor respuesta en actividad motora, y la dosis de 30mg/kg normalizo el tiempo de auto aseo, siendo que en esta dosis mejora la actividad motora y el comportamiento estereotípico repetitivo. Conclusión: El efecto del Timol en el desarrollo sináptico es beneficioso al disminuir significativamente los signos repetitivos y de aislamiento social en el comportamiento de ratas con ASD inducido por VPA.
--	--	--	--	---

En la **Tabla N °1, 2 y 3**, es posible evidenciar la información con mayor grado de relevancia, la cual es correspondiente a cada uno de los artículos encontrados, esto de acuerdo a la base de datos empleada en cada búsqueda, de tal manera, que la información obtenida fue filtrada para su posterior síntesis, concretando lo más relevando con respecto a cada investigación, obteniendo una herramienta que permita observar los datos e información más importante para futuras referencias, e incluso para el desarrollo de investigaciones posteriores, las cuales pueden fundamentarse en las descritas en este estudio.

4.1 Diseño:

La investigación realizada para este estudio se diseñó bajo, una orientación no experimental, descriptiva y retrospectiva.

No experimental, debido a que la ausencia de variables al ser la misma una revisión sistemática.

Retrospectivo, debido a que las investigaciones publicadas con las que se trabajó son de un periodo posterior al desarrollo, en este caso 2018 – 2023, obteniéndose así la categoría de retrospectiva.

Descriptivo, debido a que en este trabajo se tiene como objetivo simplificar la información obtenido de las investigaciones revisadas al sintetizarlas.

4.2 Materiales:

- Base de datos electrónicas con acceso de la Biblioteca virtual de la Universidad Católica de Santa María.
- Publicaciones en revistas de carácter y relevancia científica, accesibles desde las bases de datos: EBSCOhost, Science Direct y Web of Science.
- Artículos que sean de libre acceso a la totalidad de la información comprendida en el mismo, en idioma inglés.

4.3 Métodos:

El proceso de búsqueda orientado a las investigaciones publicadas en las bases de información mencionadas (EBSCOhost, Science Direct y Web of Science), a las cuales se accedieron por medio del uso de la Biblioteca virtual de la Universidad Católica de Santa María, empleo los criterios de búsqueda diseñados para cumplir con los objetivos de este trabajo de investigación, los cuales son:

- a. Investigaciones experimentales que involucren el estudio de la especie botánica *Thymus vulgaris* “Tomillo”, en cuanto a sus efectos biológicos con potencial terapéutico, en modelos *in vivo* e *in vitro*.

- b. Dichas investigaciones deben haberse publicado en el periodo 2018 – 2023.
- c. Las publicaciones y los artículos deben ser accesibles desde las bases de datos científicos indicados y contar con acceso sin restricciones, así como estar publicadas en inglés.

Posterior a la obtención de los artículos que cumplen los requisitos previamente establecidos, permitió la continuación de la revisión de cada investigación publicada, digitalmente.

Extrayendo la información con mayor relevancia de cada artículo científico:

1. **Autor**
2. **Título**
3. **Revista de publicación**
4. **Año de publicación**
5. **País del estudio**
6. **Objetivos**
7. **Efecto biológico analizado**
8. **Parte de la especie botánica empleada**
9. **Métodos de extracción y análisis**
10. **Dosis y concentraciones**
11. **Resultados**
12. **Conclusiones**

Tras la obtención de toda la información relevante antes mencionada, se procedió con realizar el análisis en concordancia con las subsiguientes directivas:

- i. Estableciendo criterios para la clasificación en relación con los trabajos de acuerdo con las investigaciones que tiene como objeto de estudio a la especie botánica *Thymus vulgaris*, analizando los efectos biológicos con posible empleabilidad terapéutica, en modelos tanto *in vivo* como *in vitro*, de igual manera ensayos clínicos de encontrarse

estos, los cuales establecen los parámetros para su empleabilidad, estableciendo formulaciones adecuadas, y permiten obtener la información con la cual diseñar los cuadros resumen.

- ii. Se analizaron las técnicas y métodos de preparación empleados en cada investigación, de igual manera para el caso de la efectividad que presento la formulación o extracto en cada estudio.
- iii. Se evaluaron y analizaron los resultados, así como las conclusiones de cada artículo clasificado en la revisión, obteniendo finalmente un cuadro resumen con toda la información analizada.

4.3.1 Análisis de Datos

El *Thymus vulgaris* es una especie botánica originario de países del mediterráneo occidental, el cual es perteneciente a la familia de las labiadas, consistente con la clase corolifloras, del género *Thymus*, es un arbusto de intenso aroma terroso de unos 40 cm, este mismo tiene un aspecto grisáceo y tallos leñosos, estos son muy poblados de hojas lineares, las cuales se posicionan de manera opuesta, entre aovadas y lanceoladas, de un tamaño pequeño o diminuto, siendo de hasta 1cm de ancho, aunque pueden parecer más estrechas debido a que son capaces de enrollarse en sus bordes hacia el envés, esto cuando hay sequía, el mismo que es de tono blanquecino por los varios pelillos blancos que lo recubren, por otro lado las flores que presenta son bilabiadas, de tono roseo y muy pequeñas, están se presentan agrupadas en una especie de cabezuela, en el extremo de las ramitas (56).

Tiene un androceo formado por 4 estambres de carácter bidínamo: dos largos y dos cortos, además de exsertos los cuales sobresalen del tubo de la corola, acompañados de un gineceo con ovario súpero bicarpelar que fructifica en un lomento con 4 clusas. Entran en la clasificación de matorrales xerófilos, en general sobre calizas. Muy común en la mitad oriental de la Península y perenne del Mediterráneo occidental. Hasta la fecha se han realizado múltiples investigaciones con el objetivo de establecer un perfil fitoquímico de la especie *Thymus vulgaris*, la presente composición es la más conocida, en esta destacan los aceites esenciales, como son los polifenoles y flavonoides; principalmente los fenoles monoterpenicos como el Timol, Carvacrol, p-cimeno, canfeno, limoneno, borneol, entre otros con menor presencia, y varios sesquiterpenos; la composición y proporción es variable,

dependiente del lugar de procedencia, y el momento de la recolección, entre los compuestos más comunes es posible hallar al trans-tujan-4-ol/terpinen-4-ol, α -terpineol, Linalool, geraniol y 1,8-cineol. Una parte de la composición se encuentra como heterósido monoterpénicos, siendo además que una pequeña fracción tanto del Timol como del Carvacrol pueden encontrarse como glucósidos o incluso como galactósidos. Dentro de los flavonoides encontramos a la apigenina, luteolina, cirsilineol, cirsimartina, 5-desmetilnobiletina, 5-desmetilsinensetina, eupatorina, gardenina D, 8-metoxi-cirsilineol, sideritoflavona, timonina, timusina, xantomicro, entre otros, componentes como los ácidos fenólicos tienen como representantes al cafeico y rosmarínico, taninos, triterpenos, ácido ursólico y oleanólico, así como serpilina, vitamina B, vitamina A, vitamina C y manganeso (Mn) (57).

En la medicina tradicional, según las costumbres típicas de cada región en la que crece esta especie botánica, la infusión de las partes aéreas es una de las formas de empleo más común, para el tratamiento tanto de malestares digestivos, tales como cólicos, diarrea, dispepsia, flatulencia, parásitos, vómitos; respiratorios, como amigdalitis, laringitis, bronquitis, catarro, tos, resfrío; además de administrarse por vía tópica una versión con un mayor nivel de concentración, el cual se utiliza en el lavado de heridas para mantenerlas asépticas, así como para impulsar su cicatrización, adicionalmente es empleado para tratar eczemas, psoriasis, hacer enjuagues contra la gingivitis, el mal aliento, y en forma de compresas con el propósito de disminuir los dolores reumáticos (58). Además, este posee un sabor un poco picante con ligera tonalidad a clavo, junto a menta y alcanfor, comúnmente consumido fresco y seco, ya que al estar seco este no pierde propiedades ni aroma, es accesible debido a su crecimiento común en zonas frías como áridas, existiendo además cientos de variedades diversas (59).

Posterior a la revisión sistemática de los artículos recolectados, y clasificados bajo los criterios de inclusión, se procedió con la identificación de la información compartida entre los mismos, con respecto a los compuestos relevantes identificables y los porcentajes en que se encuentran, de hallarse esta información, de acuerdo con el país de procedencia del estudio. Contándose con un total de 24 artículos científicos publicados en las bases de datos de EBSCOhost, Science Direct y Web of Science, con objetivos dirigidos al estudio de la actividad terapéutica relacionada al *Thymus vulgaris* “Tomillo”, en diferentes países y centros de investigación con el propósito de desarrollar opciones para mejorar los pronósticos de salud y disminuir la prevalencia de algunas dolencias.

A. Criterios de clasificación: Estableciéndose un total de 3 criterios para la clasificación de los artículos de investigación.

A.1 Artículos de acuerdo con la base de datos: Entre los artículos que ingresaron a la revisión se agruparon de acuerdo con la base de datos de la que se obtuvo, tanto la información básica del artículo como su acceso total y libre:

Tabla 4. Número de artículos de acuerdo con la base de datos

Base de datos	Número de artículos	Porcentaje
EBSCOhost	9	39%
Science Direct	3	13%
Web of Science	11	48%
TOTAL	23	100%

A.2 Año en que se publicó: En este criterio se tomó mayor importancia al año en que fue publicado cada artículo, mas no en que año fue recibido por la revista, permitiendo realizar un registro de la frecuencia con la que es estudiado la especie *Thymus vulgaris*, con respecto a sus efectos biológicos con potencial terapéutico.

Tabla 5. Número de artículos por año de publicación

Año	Número de artículos	Porcentaje
2018	3	13%
2019	4	17%
2020	5	22%
2021	4	17%
2022	2	9%
2023	5	22%
Total	23	100%

A.3 Efectos Biológicos estudiados: Bajo este criterio se agruparon las investigaciones recopiladas, por medio de los efectos con potencial terapéutico, y el interés por la aplicación en distintas patologías que pueda tener el *Thymus vulgaris*.

Tabla 6. Efectos biológicos estudiados

Efecto terapéutico	Cantidad de estudios	Número(s) de referencia
Antibacteriano	2	(28, 36)
Citoprotector	5	(37, 38, 42, 51, 52)
Antiinflamatorio	1	(29)
Antiparasitario	1	(23)
Anticancerígeno	4	(22, 44, 45, 46)
Antifúngico	2	(13, 14)
Antipirético	1	(29)
Antioxidante	4	(12, 29, 36, 37)
Analgesico	1	(43)
Antidiabético	1	(29)
Neuro estimulante	1	(39)
Cardioprotector	1	(48)
Nootropico	1	(49)
Inmunomodulador	1	(50)
Manejo de la osteoporosis	1	(53)

Finalmente, es necesarios establecer la composición fitoquímica disponible en cada investigación, esto con el propósito de identificar los compuestos bioactivos, a los cuales es posible atribuirles los diversos efectos biológicos, los mismos que poseen un potencial uso terapéutico, de acuerdo con la naturaleza del extracto empleado en su respectiva investigación.

Tabla 7. Composición Fitoquímica de acuerdo con extracto investigado

Artículo de Referencia	Composición por Extracto	Efecto Estudiado
Amamra <i>et al</i> (12).	Extracto metanólico y acuoso Fenoles, taninos, flavonoides, esteroides y triterpenos.	Antioxidante
Jafri et Ahmad (13).	Aceite esencial Canfeno, β -mirceno, p-cimeno, limoneno, Linalool, fenchol, isoborneol, α -terpineol y Timol	Fungicida
Blanc <i>et al</i> (14).	Aceite esencial Fenchol, α -terpineol, Carvacrol, Timol, formiato de isobornilo y acetato de nerol	Fungicida
Adham <i>et al</i> (22).	Fracción cloroformo Apigenina y Nobiletina	Anticancerígeno
Akermi <i>et al</i> (28).	Aceite esencial Timol, monoterpenos hidrocarbonados, monoterpenos oxigenados, sesquiterpenos, o-cimeno y γ terpineno	Antibacteriano

Saleem <i>et al</i> (29).	Fracción Acetato de etilo Ácido clorogénico, ácido cafeico, ácido sinápico, ácido benzoico, ácido vainílico, Miricetina y Quercetina. Fracción n-butanol Ácido clorogénico, ácido cafeico, ácido sinápico, Quercetina y Kaemferol.	Antiinflamatorio, antibacterial, antipirético, antidiabético y antioxidante
Aldosary <i>et al</i> (36).	Aceite esencial fenol, 2-metil-5(1-metil-etilo) y Timol.	Antioxidante y Antibacteriano
Bahri <i>et al</i> (37).	Extracto acuoso Timol, ácido rosmarínico, ácido vainílico, ácido carnosólico, ácido ferúlico	Anti fibrótico y antioxidante
Raskovic <i>et al</i> (43).	Tintura de Tomillo Timol y Carvacrol (mayor concentración) Jarabe de Tomillo Timol y Carvacrol (menor concentración)	Analgésico
Kubatka <i>et al</i> (46).	Aceite esencial Timol, Linalool, α-pineno y α-terpineol	Anticancerígeno

Capatina <i>et al</i> (49).	Aceite esencial p-cimeno, γ -terpineno, Linalool y Timol	Nootropico
Mahmoodi <i>et al</i> (50).	Extracto hidroalcohólico Carvacrol y Timol	Inmunomodulador
Soliman <i>et al</i> (51).	Extracto etanólico Ácido cafeico, ácido rosmarínico y luteolina-7-o-glucósido	Hepatoprotector
Rtibi <i>et al</i> (52).	Extracto acuoso Ácido rosmarínico, ácido cinámico y luteolina-7-o-glucosidasa.	Gastroprotector
Marwa y Habashy (53).	Extracto acuoso Cafeína, calcio, zinc (Zn), selenio, potasio (K), ácido gálico y ácido p-hidroxibenzoico.	Manejo de la osteoporosis

A.4 Modelos de investigación:

Al realizar la revisión de los artículos, se pudo determinar la efectividad que presentaba cada actividad biológica por medio de modelos *in vivo* e *in vitro*, al conocer que los primeros estudios de cada sustancia son primero en modelos *in vitro* y luego en modelos *in vivo*, se puede establecer en que etapas se encuentra cada investigación de acuerdo con el objetivo de estas.

Tabla 8. Cantidad de artículos científicos por metodología

Modelo de estudio	Numero de artículos	Porcentaje
<i>In vivo</i>	10	48%
<i>In vitro</i>	9	30%
Ambos	4	22%



5. DISCUSIÓN

El efecto antibacteriano es la capacidad de aminorar o inhibir la proliferación de bacterias, e incluso puede llegar a darse la eliminación de las mismas a través de diversos mecanismos, difiriendo de las antimicrobianos, a estos tener la capacidad de actuar en levaduras, hongos e incluso parásitos, mientras que los antibacterianos solo poseen efecto comprobado en bacterias, cada una de estas sustancias presenta bacterias sensibles en las cuales actúan, y otras resistentes, que son aquellas que han desarrollado resistencia frente a dicha sustancia. Las sustancias que actúan inhibiendo o limitando la proliferación bacteriana, son denominados bacteriostáticos, mientras que las sustancias que destruyen o eliminan bacterias, se denominan bactericidas, ambos subgrupos actúan bajo diferentes mecanismos de acción, esto de acuerdo con los receptores diana con los que interactúan.

Mientras un grupo de sustancias puede actuar a nivel estructural en la morfología bacteriana (pared celular) alterando la organización de esta, otro logra alterar la síntesis proteica (subunidad 30S o 50S), otros tienen efecto a nivel de la síntesis, pero de ARN y ADN (60).

Esta capacidad es comúnmente atribuida a los metabolitos secundarios, específicamente a compuestos azufrados, alcaloides, lignanos, algunos heterósidos sulfacianogénéticos, pero existen otros compuestos que pueden presentar tanto la actividad como cierta sinergia en conjunto (61).

Siendo que los principales componentes que están presentes en los estudios orientados a la capacidad antibacterial, son el Timol, el o-cimeno, γ -terpineno y el Linalool, en los cuales se conocen por estudios previos, que poseen bioactividad en cuanto a términos de actividad antibacterial, de amplio espectro, ya que bacterias Gram negativas y Gram positivas presentan sensibilidad ante estos extractos y aceites esenciales, las bacterias específicas son *Salmonella entérica*, *Thyphimurium*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Listeria monocytogenes*. Adicionalmente una fracción de la extracción con hexano ha demostrado efecto sobre *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter aerogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *S. pyogenes* y *Staphylococcus epidermidis*, así mismo se considera que el posible mecanismo de acción del aceite esencial es la inhibición de la función de la topoisomerasa II y de la RNA y DNA polimerasa (28, 36).

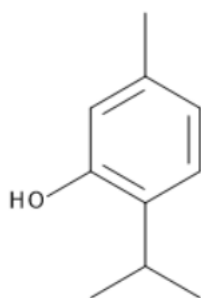


Figura 2. Timol (101).

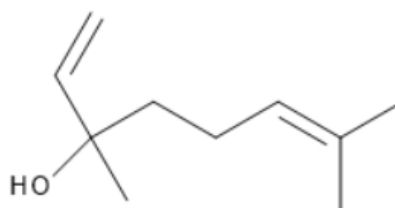


Figura 3. Linalool (102).

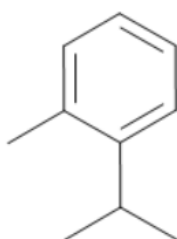


Figura 4. o-cimeno (103).

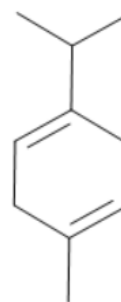


Figura 5. γ-terpineno (104).

La capacidad como citoprotector que tienen algunas sustancias de proteger, evitar o disminuir el daño a nivel celular de algunos tejidos, siendo estos empleados en su mayoría para proteger la mucosa y el epitelio gástrico, esto en pacientes con gastritis crónica, problemas de reflujo entre otras patologías estomacales, además de evitar el daño al tejido hepático, en pacientes con alto consumo de alcohol o dietas elevadas en grasas, al evitar agravamiento de cuadros hepáticos (62).

Estas sustancias también son denominadas fármacos quimio protectores, al tener como efecto el limitar o proteger a los tejidos biológicos, de efectos secundarios o reacciones adversas producidas al emplearse algunos tratamientos agresivos, tales como radioterapia o tratamientos oncológicos.

En cuanto a los citoprotectores que son empleados con el propósito de limitar lesiones a nivel gástrico, se conoce que el mecanismo de acción por el cual actúan está basado en la producción de un gel muy espeso, el cual tiene un pH casi neutro, evitando la acción del ácido gástrico en la pared estomacal, adicionalmente otros mecanismos constan de estimular la síntesis de prostaglandinas, al igual que de bicarbonatos, otros estimulan la producción de la mucosa gástrica, e incluso algunos llegan a inhibir la acción de la pepsina, o su secreción así como la del mismo ácido gástrico (62).

Así mismo estos pueden tener como órganos diana a los riñones, hígado, corazón, pulmones, entre otros órganos, como es el caso del *Thymus vulgaris* específicamente, se han estudiado su capacidad como: anti fibrótico pulmonar, en cuanto a su efecto como protector del sistema nervioso colinérgico, al igual que el tejido hepático y teniendo un efecto similar con el tejido hepático, de acuerdo con estos, es atribuible a los compuestos con capacidad antioxidante, al evitar el daño por estrés oxidativo, provocado por sustancias de uso diario con capacidad toxica o en algunos casos daños inducidos como reacciones adversas medicamentosas (RAMs), algunos de estos compuestos identificados en los extractos con esta capacidad fueron, el Timol, el ácido rosmarínico, ácido vainílico, ácido carnosíco, ácido ferúlico, ácido cafeico, luteolina-7-o-glucósido, ácido quinico, ácido protocatecuico y ácido cinámico (37, 51, 52).

En los estudios se refieren a que la capacidad de protección que posee es debido a la interacción con los SOD disminuyendo la presencia del nivel de MDA, así mismo disminuyendo la fibrosis (37). En cuanto a su actividad a nivel gastrointestinal, específicamente en el intestino delgado, se cree que actúa a nivel de la pared de este al incrementar la producción de líquidos y minerales, en simultaneo disminuye la absorción de sodio (Na) y cloro (Cl) (63). A nivel hepático la elevada capacidad como antioxidante del extracto de *Thymus vulgaris*, permite la inhibición y disminución la descomposición de los hepatocitos producido por el H_2O_2 , teniendo así un efecto protector ante las alteraciones producidas por el $NaNO_2$, al restaurar las mismas (64).

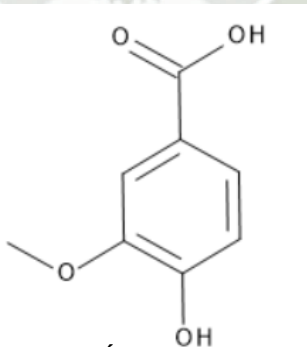


Figura 6. Ácido vainílico (106).

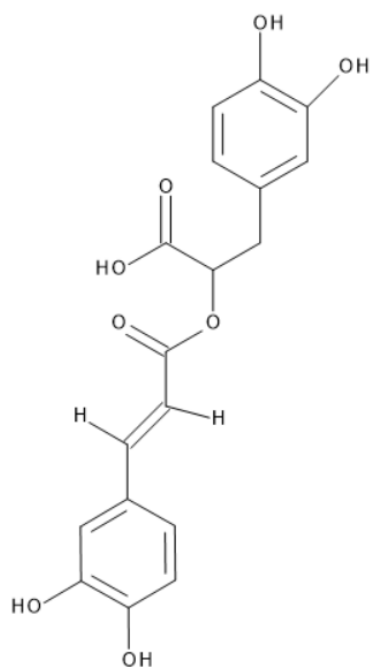


Figura 7. Ácido rosmarinico (105).

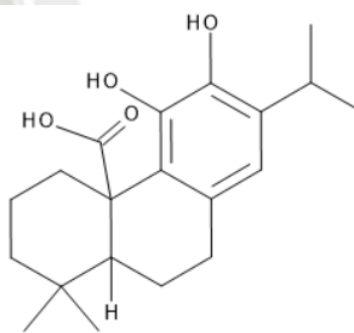


Figura 8. Ácido carnosico (107).

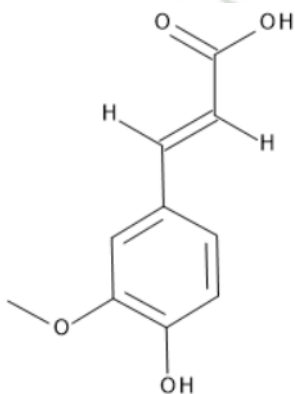


Figura 9. Ácido ferúlico (108).

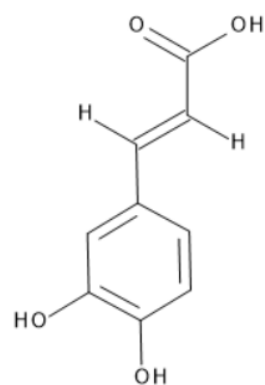


Figura 10. Ácido cafeico (109).

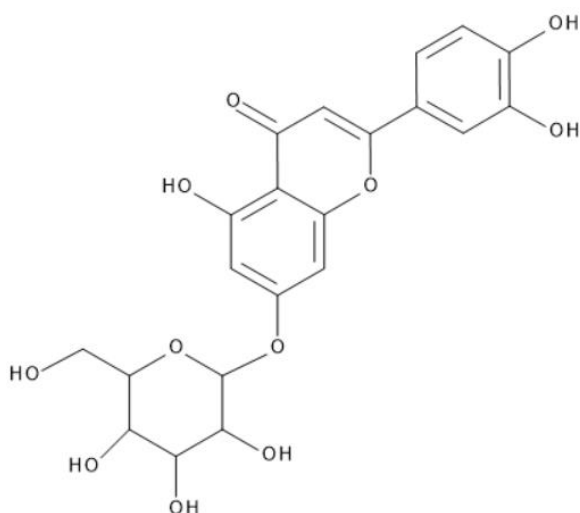


Figura 11. Luteolina-7-o-glucósido (110).

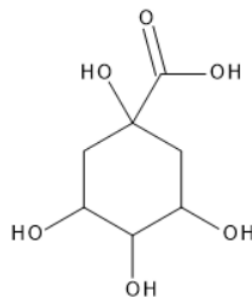


Figura 12. Ácido quinico (111).

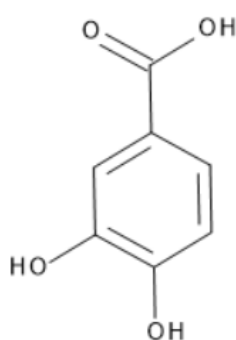


Figura 13. Ácido protocatecuico (112).

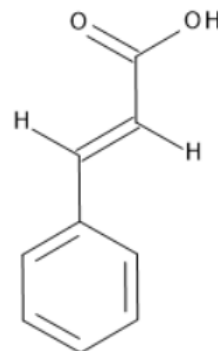


Figura 14. Ácido cinámico (113).

La actividad antiinflamatoria es producida a distintos niveles o fases de los procesos inflamatorios, siendo que existen diferentes vías en las cuales estas sustancias actúan, en algunas inhiben citoquinas, en otras como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), inhiben la acción de las COX-1 y COX-2, en otras son más selectivas, inhibiendo solamente a la COX-2, entre otros mecanismos (65).

Un alto contenido de fenoles totales, flavonoides, así como la presencia de Timol, γ -terpeno y p-cimeno, es lo que permite la actividad antiinflamatoria, siendo el principal el Timol, siendo que el mismo tiene una gran afinidad a las proteínas inflamatorias como son la COX-1 y COX-2, inhibiendo la producción de elastasa y las COX, al activar a los neutrófilos (66, 67).

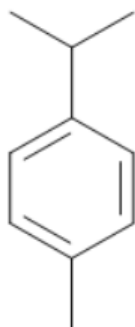


Figura 15. p-cimeno (114).

Los antifúngicos son compuestos con la capacidad de producir alteraciones estructurales en las células fúngicas, lo cual permite inhibir el desarrollo de esta, de esta forma se altera la viabilidad o su capacidad de supervivencia, de igual forma inhiben el crecimiento, suelen actuar a nivel de la síntesis de membrana y pared celular, en algunos casos a nivel del núcleo (68).

Candida albicans por parte de la fracción con hexano obtenida de una extracción inicial (36), existen registros que indican la actividad del Timol y demás componentes que actúan en la permeabilidad de la membrana, al incrementarla la misma, comprometiendo su integridad (69), mientras que otros demuestran una inhibición de la formación del pseudomicelio totalmente (70). Otros compuestos con posible capacidad antifúngica son los fenoles, aldehídos, cetonas, alcoholes, ésteres e hidrocarburos según algunos estudios (71, 72).

El potencial en tratamientos oncológicos va a depender del tipo de cáncer, el denominado efecto oncológico o también llamado anticancerígeno, es la capacidad de ciertas sustancias de producir citotoxicidad en células cancerígenas, esto es dependiente del tipo de cáncer y los órganos diana a los que estos están dirigidos, así como de la naturaleza de la sustancia con esta capacidad y los componentes presentes en la misma, siendo estos denominados compuestos bioactivos.

Los antiparasitarios son aquellas sustancias que tienen la capacidad de actuar en la motilidad, metabolismo y supervivencia de los parásitos, con el propósito de eliminarlos del huésped, son los denominados como antiparasitarios, estas sustancias tienen efecto en los protozoos, helmintos e incluso en ectoparásitos, mientras los primeros 2 grupos son conocidos por establecerse mayormente en el tracto gastrointestinal no es algo exclusivo, ya que suelen perfundir en otros tejidos, provocando lesiones en los mismos, además de causar dificultades en la absorción de nutrientes por parte del huésped (73).

Normalmente los compuestos a los que se les atribuye esta capacidad son conformados por

pocos elementos, principalmente carbono, hidrogeno, oxígeno y nitrógeno, pero además se ha podido observar la presencia de azufre en anillos aromáticos, así como de flúor, cloro, yodo o fosforo (74).

El extracto acuoso de *Thymus vulgaris* ha demostrado que puede inmovilizar al *Trypanosoma evansi*, se ha especulado que dicho efecto es posiblemente producido por la distorsión del balance redox del parásito, lo cual produce una interferencia en la cadena respiratoria, esto gracias a la presencia de flavonoides, alcaloides, saponinas, y taninos (75).

La capacidad antipirética es empleada comúnmente y sin receta médica pero no siempre es recomendado, siendo la fiebre un incremento de la temperatura corporal por motivos patológicos en la mayoría de ocasiones, la cual va de manera simultánea con la inflamación debido a que son parte del efecto producido por el sistema inmunológico, en ocasiones de acuerdo al riesgo que conlleva el incremento excesivo de la temperatura para con los otros sistemas orgánicos, es que es requerido sustancias antipiréticas, capaces de disminuir la temperatura con el propósito de normalizarla, comúnmente actúan inhibiendo a la síntesis de prostaglandinas a nivel hipotalámico así mismo generan vasodilatación de vasos sanguíneos periféricos, con lo cual acompañado de sudoraciones profusas, es que se da una disminución de la temperatura (76, 77).

Esto es debido a la misma acción y afinidad por las proteínas COX, lo cual permite una actividad sobre las prostaglandinas con acción a nivel hipotalámico, controlando y normalizando la temperatura (78).

La capacidad antioxidante tiene mucho potencial hoy en día, sabiendo que el cuerpo requiere de oxígeno, el cual participa en la generación de energía, existen compuestos residuales de los procesos bioquímicos en los que participa este elemento, entre ellos son hallados los denominados radicales libres o ROS, los cuales tienen la capacidad de causar daños al ADN de las células, siendo estos una amenaza ante la supervivencia celular, siendo un factor importante en la presencia de distintas y variadas patologías (79), ante esta constante y latente amenaza, la principal línea de defensa es la presencia de los compuesto bioactivos denominados antioxidantes, debido a que estos son capaces e interactuar con los especies reactivas de oxígeno (ROS), neutralizando a los mismos, de esta manera logran evitar el daño celular (80).

Los analgésicos son sustancias que poseen la capacidad de atenuar o incluso suprimir el dolor, un gran representante de estas sustancias son los AINEs, los cuales son empleados en caso de

dolor leve a moderado, y al actuar a nivel de las COX-1 y COX-2, bloquean la producción de prostaglandinas, lo cual permite modular la central del dolor agudo y crónico, pero en casos de dolor severo, los encargados son los opioides, los cuales actúan a nivel del sistema nervioso central (SNC), disminuyendo el adenosín monofosfato cíclico (AMPc), y así limitando la excitabilidad neuronal (81).

Este efecto se considera debido al Timol y Carvacrol, así como variados monoterpenos, mientras que el Carvacrol afecta a los receptores receptor de canal iónico de potencial transitorio 1 (TRPA1), así como de canales catiónicos expresados en el sistema nervioso central, los cuales se relacionan a la hiperalgesia (82), además de inhibir la formación de citoquinas proinflamatorias como el TNF- α (83), y suprimir la expresión de la COX-2 y las prostaglandinas derivadas de las mismas (84, 85).

El efecto Nootropico o también denominadas sustancias o drogas inteligentes, los cuales son empleados para el tratamiento de disfunciones cognitivas, al mejorar dichas funciones y ejercer una actividad de soporte a la función cerebral, este efecto es comúnmente atribuido a sustancias colinérgicas, serotoninérgicas, dopaminérgicas e incluso drogas antioxidantes, al estas incrementar los niveles de acetilcolina presente en el cerebro, adicionalmente es posible que incrementen los niveles de oxígeno en el mismo entre otras sustancias neuroquímicas, tales como neurotransmisores, hormonas y enzima, mejorando la memoria y el humor (86).

Los componentes a los cuales se les atribuye el efecto Nootropico son, Timol, Carvacrol, γ -terpeno, p-cimeno, y α -pineno, siendo que estos ejercen un efecto antioxidante el cual protege células cerebrales, pero se especula que adicionalmente tienen un efecto en el sistema colinérgico, los cuales posiblemente son debidos al Carvacrol y al Timol, así como un efecto inhibitorio de la colinesterasa (87, 49).

Los neuro estimulantes pueden tener subcategorías, dentro de las cuales se pueden hallar a los antidepresivos, ansiolíticos e incluso somnífero, cuyos efectos son fueron estudiados en jóvenes universitarios, se conoce que los compuestos con mayor relevancia presentes en el extracto son Timol, p-cimeno, Linalool, Carvacrol, γ -terpeno y o-cimeno, a los cuales se les atribuye los efectos neurológicos, siendo que el estrés oxidativo que puede causar problemas de memorias es contrarrestado por los efectos neuroprotectores del Timol, el mismo que actúa como antidepresivo, de igual forma el Carvacrol actúa en sinergia, modulando además la proteína C quinasa (88), así como la presencia conjunta de otros compuestos con menor

potencia como lo son monoterpenos, sesquiterpenos, el cariofileno y el β -mirceno, los cuales exponen capacidad ansiolítica (89, 90).

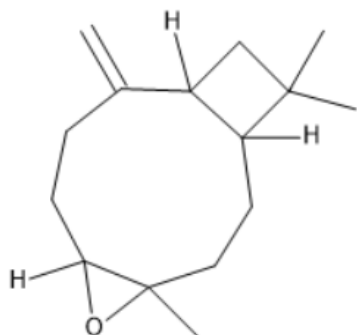


Figura 16. cariofileno (115).

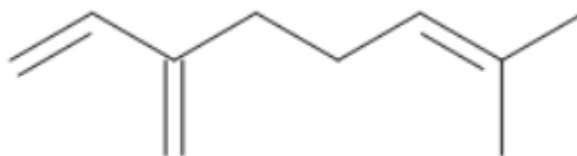


Figura 17. β -mirceno (116).

Otros estudios muestran que el ácido rosmarínico, a luteolina, apigenina y el ácido cafeico, actúan inhibiendo los efectos de acetilcolinesterasa y los niveles de butirilcolinesterasa ácido ribonucleico mensajero (mRNA) en el cerebro, en conjunto con una disminución de precursores amiloideos proteínas β -secretasa y la expresión mRNA del mismo en la corteza frontal y del hipocampo, en cuanto a la apigenina se ha registrado que su impacto en la función cognitiva, está a nivel de las proteínas precursoras β -amieloides, disminuyendo la expresión del mismo (39), al disminuir la carga y el estrés cognitivo es que se exhibe una mejora en los parámetros del sueño de los sujetos de experimentación.

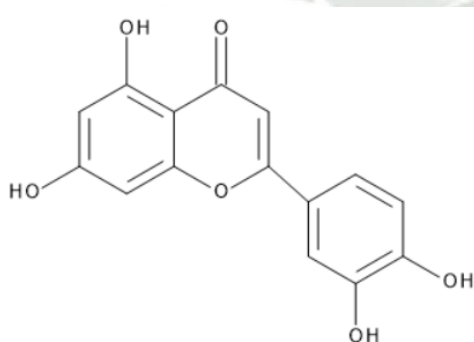


Figura 18. Luteolina (117).

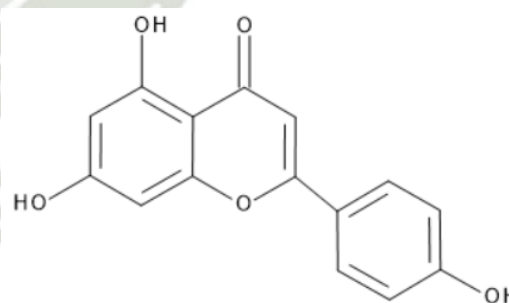


Figura 19. Apigenina (118).

La capacidad de modular, estimular o inhibir el sistema inmune, permite el tratamiento de diferentes patologías, ya que algunas erradican la presencia del mismo a lo cual, los inmunoestimuladores, ayudan al paciente a que mejore su resistencia frente a ciertos patógenos oportunistas, y así mismo en cuanto a enfermedades autoinmunes, se permite tratar a las mismas sin causar un daño general, evitando perjudicar al paciente mientras se le brinda

tratamiento, la presencia del Timol es crucial en este efecto por parte del extracto de *Thymus vulgaris* (91), siendo que actúa sobre las citoquinas, así como algunos neurotransmisores, teniendo al Carvacrol nuevamente como un compuesto bioactivo de alta relevancia, los cuales modulan la activación de células T, esto al suprimir los factores de transcripción, proteína activadora (AP)-1 y factor nuclear de células T activadas (NFAT)-ifn2, evitando la producción de IL-2 y IFN- γ (92).

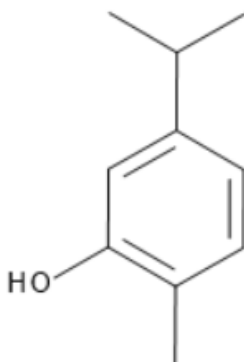


Figura 20. Carvacrol (119).

Esta capacidad de modular la respuesta inmune es producida no solo por las mencionadas citoquinas, también posee un efecto indirecto, induciendo a las citoquinas inmunosupresoras como son la TGF- β y el IL-10, debido a que estas inhiben a la activación de las Th1, macrófagos y las Th17 (50).

Las sustancias para el manejo de la osteoporosis pueden deber su capacidad a distintos mecanismos, tales como el incremento de la formación ósea, la disminución de la resorción, o incluso la absorción de precursores de osteocitos, así mismo consiguen el mismo resultado, mejorar la densidad ósea (93).

Varios agentes para el manejo de la osteoporosis son identificados en el extracto del *Thymus vulgaris*, la vitamina C y vitamina K, prolina, minerales y otros, sabiendo que la vitamina C, tiene un rol de importancia en la síntesis de colágeno, al igual en la regeneración de osteoblastos e inhibe la formación de osteoclastos (53), la presencia adicional de calcio (Ca) y fosforo (P), permiten la acción de cristalización de hidroxapatita y la calcificación del hueso (94).

Tras el análisis de la información compilada con respecto a los resultados descritos en cada investigación, desarrollada y publicada en el periodo correspondiente a 2018 – 2023, de acuerdo con las bases de datos EBSCOhost, Science Direct y Web of Science, es posible

evidenciar la información con mayor nivel de relevancia e importancia de acuerdo con las patologías y deficiencias persistentes como un problema de salud pública.

Observando que en la **Tabla 1**, se encuentra la base de datos que presenta el menor número de artículos, que clasificaron para la revisión, los cuales pertenecen al periodo establecido de 2018-2023, siendo de acceso libre en la base de datos Science Direct, los cuales además tuvieron como especie botánica de investigación al *Thymus vulgaris*, en cuanto al potencial terapéutico que pueda brindar, los efectos biológicos producidos por sus derivados (extractos), esto se encuentra basado en que la mencionada base de datos presenta artículos publicados en revistas de alto prestigio y carácter académico y científico.

Adicional a ello se encuentran **Tabla 2** y **Tabla 3**, en las cuales podemos evidenciar los artículos hallados en las bases EBSCOhost y Web of Science, siendo esta ultima la base con mayor prestigio al requerirse una revisión de pares para poder ser agregada a su base de información, se conoce que EBSCOhost es la base mas antigua siendo creada en 1975, seguida de Science Direct y Web of Science que comparten el mismo año de creación, en 1997, y la base de datos que presento el mayor número de artículos fue Web of Science con el 48% del total.

Lo cual es evidenciado en la **Tabla 4**, en contraste a EBSCOhost con el 39% y como se mencionó con anterioridad a Science Direct con el 13%. En la **Tabla 5**, es posible concluir que, en el periodo de búsqueda establecido, son los años 2020 y 2023, en los cuales se tuvo un mayor número de investigaciones de la especie mencionada, llevándose en ambos casos el 22% de los artículos, y el año 2022, tiene el menor número de publicaciones, siendo de solo 9%. Por otro lado, la **Tabla 6**, muestra los diferentes efectos biológicos que han sido estudiados dentro del periodo 2018-2023, evidenciando que la importancia del efecto antioxidante ha sido avasalladora, en cuando a los repetidos estudios, tanto de manera exclusiva en la investigación, como de forma complementaria, ya que muchos estudios investigaban un efecto como citoprotector y en simultaneo el efecto antioxidante y así en repetidos artículos. Demostrando así que el efecto antioxidante es uno de los mas relevantes y del cual es posible que deriven otros efectos como lo son citoprotectores, e incluso antibacterianos, al hallarse que los compuestos a los que se les atribuye dicha capacidad antioxidante, llevan así mismo otros efectos como compuestos bioactivos de gran importancia y potencial, tal como el Timol, Carvacrol entre los mencionados en esta revisión.

En la **Tabla 7**, se evidencia la composición fitoquímica más relevante, de acuerdo a los estudios revisados, estos hicieron ensayos de cromatografía de gases o HPLC en su mayoría, con el propósito de identificar los componentes a los que se les atribuye cada efecto estudiado, de acuerdo a la presencia de dicho componente y su porcentaje total en el extracto, esto de acuerdo con cada fracción, tipo de extracto o formulación farmacéutica empleada, asignando de la misma manera el efecto que se estudió de acuerdo a cada extracto y su composición.



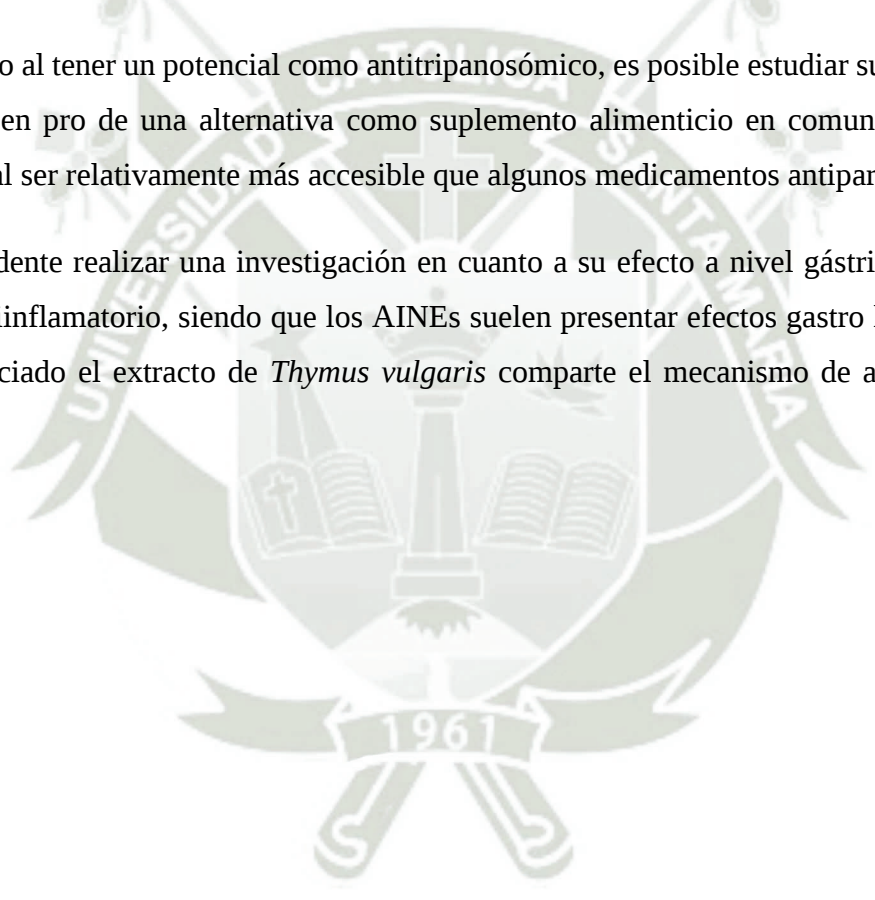
6. PERSPECTIVAS FUTURAS

En cuanto a lo evidenciado por los estudios, es posible llevar las investigaciones en cuanto a patología objetivo de cáncer, según el potencial registrado, en uso concomitante a los productos comerciales de tratamientos establecidos, de tal manera que se podría obtener información de sinergismo o interacciones posibles.

En cuanto a los ensayos que emplea un liofilizado, sería una oportunidad de poder diseñar formas farmacéuticas, las cuales permitan una mejor biodisponibilidad y brinde una iniciativa para continuar con las investigaciones en post de obtener un nuevo producto farmacéutico.

Así mismo al tener un potencial como antitripanosómico, es posible estudiar su efecto en otros parásitos en pro de una alternativa como suplemento alimenticio en comunidades de bajos recursos al ser relativamente más accesible que algunos medicamentos antiparasitarios.

Sería prudente realizar una investigación en cuanto a su efecto a nivel gástrico al emplearse como antiinflamatorio, siendo que los AINEs suelen presentar efectos gastro lesivos, y según lo evidenciado el extracto de *Thymus vulgaris* comparte el mecanismo de acción que estos exhiben.



7. CONCLUSIONES

Primera. Tras la recopilación de los artículos científicos, se ha podido concluir que diversas investigaciones optaron por emplear ambos modelos, tanto *in vivo* e *in vitro*, siendo un total de 4 investigaciones, en cuanto al uso exclusivo de modelo *in vivo* fue empleado por parte de 10 artículos y finalmente 9 solo usaron el modelo *in vitro* para su investigación.

Segunda. En lo largo de la revisión, se pudo evidenciar, el gran abanico de posibilidades terapéuticas que exhibe el *Thymus vulgaris*, gracias a los compuestos bioactivos presentes en estos extractos, observándose que gran número de estudios se orientaron a la capacidad biológica que tienen los extractos frente a diferentes tipos de cáncer, antioxidante, al igual que de proteger el tejido pulmonar, cardíaco, gástrico y hepático, así mismo otros que se desviaron por su actividad moduladora del sistema inmune, antimicrobiano, antipirético, analgésico y a nivel del sistema nervioso central, incluso como sustancia para el manejo de la osteoporosis.

Tercera. Los compuestos bioactivos identificados tanto por su recurrente presencia en los distintos extractos, de acuerdo con el efecto biológico estudiado, y su consistente relación en precedentes con otras especies botánicas, ha dado mayor relevancia al Timol, Carvacrol, p-cimeno, Linalool, Apigenina, γ -terpineno, y los ácidos rosmarínico, cafeico, vainílico, cinámico, protocatecuico y ferúlico, al igual que la Luteolina-7-o-glucosido y Ca, Zn y K como minerales complementarios a ciertos efectos específicos.

Cuarta. Las formulaciones emplean en su gran mayoría el extracto liofilizado, pulverizado y reconstituido en agua destilada, el mayor grado de eficacia se ha observado por parte del efecto antitripanosomal (*Tripanosoma evansi*), con dosis de 15 μ g/kg diario de extracto etanoico resuspendido en agua destilada; antiinflamatorio y antipirético, con dosis de 200 a 400mg/kg de la fracción de acetato de etilo; citoprotector a nivel pulmonar en caso de fibrosis e irritación química, con dosis de 200mg/kg del aceite esencial; Nootropico con dosis de 500mg/día, pulverizado de hojas; como analgésico a una dosis de 0.4mL//kg (tintura) o 12.08mL/kg (jarabe); anticancerígeno frente a carcinoma colon rectal, a dosis de 150mg/kg diario de la fracción de acetato de etilo, al igual que para el carcinoma mamario con dosis de 10mg/kg de pulverizado de hojas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MIDAGRI. (2016, 3 enero). Tomillo. Recuperado 27 de junio de 2024, de <https://www.midagri.gob.pe/portal/download/pdf/sectoragrario/agricola/lineasdecultivosemigrantes/TOMILLO.pdf>
2. Sartoratto A, Machado A, Delarmelina C, Figueira G, Duarte M, Rehder V. (2004). Composition and antimicrobial activity of essential oils from aromatic plants used in Brazil. *Brazilian J Microbiol* 35:275-80.
3. *Botanical-online*. (2018). Página informativa sobre plantas, alimentos, naturaleza y alimentación. botanical-online.com
4. OMS. (2014). Estrategia de la OMS sobre la medicina tradicional 2014 – 2023. Hong Kong China.
5. Bussmann Rainer W. Glenn A. Plantas medicinales utilizadas en Perú para el tratamiento de enfermedades respiratorias. Facultad de Ciencias Biológicas UNMSM [Artículo]. *Rev. Perú. biol.* Pg (1): agosto 2010 ©. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rpb/v17n3/a08v17n3.pdf>
6. Gobierno Peruano. (2024). Centro Nacional de Investigación Social e Interculturalidad en Salud (Censi). Centro Nacional de Investigación Social e Interculturalidad en Salud (CENSI) - Contenido institucional - Instituto Nacional de Salud - Plataforma del Estado Peruano (www.gob.pe)
7. Herbalife Nutrition Asociado Independiente Eduardo León Pavón. (2024). Estudios científicos sobre Herbalife. Estudios científicos sobre Herbalife - Productos Herbal
8. Juanma Fernandez. (2019). Así es el estudio sobre los daños de Herbalife en pacientes españoles. Redacción médica. Herbalife: este es el estudio de daños hepáticos en España (redaccionmedica.com)
9. Garrido-Gallego, Francisco, Muñoz-Gómez, Raquel, Muñoz-Codoceo, Carolina, Delgado-Álvarez, Pilar, Fernández-Vázquez, Inmaculada, & Castellano-Tortajada, Gregorio. (2015). Fallo hepático agudo en paciente consumidora de productos de Herbalife y zumo de Noni. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 107(4), 247-248. Recuperado en 10 de abril de 2024, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082015000400017&lng=es&tlng=es.
10. Urrú Tia G., Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2016, 135(11), 507-511. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.01.015>

11. Beltrán Ó. Revisiones de la literatura. Revista Scielo. 2005 [citado 24 de julio de 2022]; Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v20n1/v20n1a09.pdf>
12. Amamra, S., Cartea, M. E., Belhaddad, O. E., Soengas, P., Baghiani, A., Kaabi, I., & Arrar, L. (2018). Determination of Total Phenolics Contents, Antioxidant Capacity of Thymus vulgaris Extracts using Electrochemical and Spectrophotometric methods. *International Journal Of Electrochemical Science*, 13(8), 7882-7893. <https://doi.org/10.20964/2018.08.57>
13. Blanc, A. R., Sortino, M. A., Butassi, E., & Svetaz, L. A. (2023). Synergistic effects of Thymus vulgaris essential oil in combination with antifungal agents and inhibition of virulence factors of Candida albicans. *Phytomedicine Plus*, 3(4), 100481. <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2023.100481>
14. Pilar Aparicio, Esperanza Rodriguez, Teresa Garate, Ricardo Molina, Alicia Soto y Jorge Alvar. (2003). Terapéutica antiparasitaria. Enfermedades Infecciosas Microbiológicas Clínica, 21(10), 579 – 594. Terapéutica antiparasitaria | Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (elsevier.es)
15. Markham, K. R. (1982). *Techniques of Flavonoid Identification*.
16. Samarth, R. M., Panwar, M., Kumar, M., Soni, A., Kumar, M., & Kumar, A. (2008). Evaluation of antioxidant and radical-scavenging activities of certain radioprotective plant extracts. *Food Chemistry*, 106(2), 868-873. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2007.05.005>
17. Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., & Rice-Evans, C. (1999). Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radical Biology & Medicine*, 26(9-10), 1231-1237. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(98\)00315-3](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(98)00315-3)
18. Rex, J. H. (2008). *Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts: Approved Standard*. Clinical & Laboratory Standards Institute.
19. Vitale, R.G., Afeltra, J., Dannaoui, E. (2005). Antifungal Combinations. In: Ernst, E.J., Rogers, P.D. (eds) Antifungal Agents. Methods in Molecular Medicine™, vol 118. Humana Press. <https://doi.org/10.1385/1-59259-943-5:143>
20. Butassi, E., Svetaz, L. A., Sortino, M. A., Quiroga, A. D., Carvalho, V. S., Cortés, J. C., Ribas, J. C., & Zacchino, S. A. (2019). Approaches to the mechanism of antifungal activity of Zuccagnia punctata-Larrea nitida bi-herbal combination. *Phytomedicine*, 54, 291-301. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.06.045>
21. Makarassen, A., Reukngam, N., Khlaychan, P., Chuysinuan, P., Isobe, M., & Techasakul, S. (2018). Mode of action and synergistic effect of valinomycin and cereulide with amphotericin B against Candida albicans and Cryptococcus albidus. *Journal de Mycologie*

- Médicale*, 28(1), 112-121. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2017.11.007>
22. Adham, A. N., Hegazy, M. E. F., Naqishbandi, A. M., & Efferth, T. (2020). Induction of Apoptosis, Autophagy and Ferroptosis by *Thymus vulgaris* and *Arctium lappa* Extract in Leukemia and Multiple Myeloma Cell Lines. *Molecules/Molecules Online/Molecules Annual*, 25(21), 5016. <https://doi.org/10.3390/molecules25215016>
 23. Wong, M. M., Rao, L. G., Ly, H., Hamilton, L., Ish-Shalom, S., Sturtridge, W., Tong, J., McBroom, R., Josse, R. G., & Murray, T. M. (1994). *In vitro* study of osteoblastic cells from patients with idiopathic osteoporosis and comparison with cells from non-osteoporotic controls. *Osteoporosis International*, 4(1), 21-31. <https://doi.org/10.1007/bf02352257>
 24. Sokmen, A., Jones, B. M., & Erturk, M. (1999). The *in vitro* antibacterial activity of Turkish medicinal plants. *Journal Of Ethnopharmacology*, 67(1), 79-86. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(98\)00189-5](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(98)00189-5)
 25. Herbert, W., & Lumsden, W. (1976). *Trypanosoma brucei*: A rapid “matching” method for estimating the host’s parasitemia. *Experimental Parasitology*, 40(3), 427-431. [https://doi.org/10.1016/0014-4894\(76\)90110-7](https://doi.org/10.1016/0014-4894(76)90110-7)
 26. Da Silva, A., Zanette, R., Wolkmer, P., Costa, M., Garcia, H., Lopes, S., Santurio, J., Teixeira, M., & Monteiro, S. (2009). Diminazene aceturate in the control of *Trypanosoma evansi* infection in cats. *Veterinary Parasitology*, 165(1-2), 47-50. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2009.06.025>
 27. Delespaux, V., Geysen, D., Van Den Bossche, P., & Geerts, S. (2008). Molecular tools for the rapid detection of drug resistance in animal trypanosomes. *Trends In Parasitology*, 24(5), 236-242. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2008.02.006>
 28. Akermi, S., Smaoui, S., Fourati, M., Elhadeif, K., Chaari, M., Mtibaa, A. C., & Mellouli, L. (2022). In-Depth Study of *Thymus vulgaris* Essential Oil: Towards Understanding the Antibacterial Target Mechanism and Toxicological and Pharmacological Aspects. *BioMed Research International*, 2022, 1-20. <https://doi.org/10.1155/2022/3368883>
 29. Saleem, A., Afzal, M., Naveed, M., Makhdoom, S. I., Mazhar, M., Aziz, T., Khan, A. A., Kamal, Z., Shahzad, M., Alharbi, M., & Alshammari, A. (2022). HPLC, FTIR and GC-MS Analyses of *Thymus vulgaris* Phytochemicals Executing *In vitro* and *In vivo* Biological Activities and Effects on COX-1, COX-2 and Gastric Cancer Genes Computationally. *Molecules/Molecules Online/Molecules Annual*, 27(23), 8512. <https://doi.org/10.3390/molecules27238512>
 30. Güven, K., Yücel, E., & Cetintaş, F. (2006). Antimicrobial Activities of Fruits of *Crataegus* and *Pyrus* Species. *Pharmaceutical Biology*, 44(2), 79-

83. <https://doi.org/10.1080/13880200600591253>
31. Chandrasekaran, M., & Venkatesalu, V. (2004). Antibacterial and antifungal activity of *Syzygium jambolanum* seeds. *Journal Of Ethnopharmacology*, 91(1), 105-108. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2003.12.012>
32. Mahrye, N., Anwar, F., Mehmood, T., Qadir, R., & Riaz, M. (2021). Phenolics profiling and biological activities of different solvent extracts from aerial parts of wild thyme (*Thymus vulgaris* L.). *Journal Of Food Measurement And Characterization*, 16(1), 610-618. <https://doi.org/10.1007/s11694-021-01185-1>
33. Asif, M., Yehya, A. H. S., Al-Mansoub, M. A., Revadigar, V., Ezzat, M. O., Ahamed, M. B. K., Oon, C. E., Murugaiyah, V., Majid, A. S. A., & Majid, A. M. S. A. (2016). Anticancer attributes of *Illicium verum* essential oils against colon cancer. *South African Journal Of Botany*, 103, 156-161. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2015.08.017>
34. Dessalegn, E., Bultosa, G., Haki, G., & Rupasinghe, H. V. (2019). Evaluation of *In vitro* Antidiabetic Potential of *Thymus schimperi* R. and *Thymus vulgaris* L. *Journal Of Health, Medicine And Nursing*. <https://doi.org/10.7176/jhmn/69-02>
35. Williams, L. A., O'Connar, A., Latore, L., Dennis, O., Ringer, S., Whittaker, J. A., Conrad, J., Vogler, B., Rosner, H., & Kraus, W. (2008). The *in vitro* anti-denaturation effects induced by natural products and non-steroidal compounds in heat treated (immunogenic) bovine serum albumin is proposed as a screening assay for the detection of anti-inflammatory compounds, without the use of animals, in the early stages of the drug discovery process. *The West Indian medical journal*, 57(4), 327–331.
36. Aldosary, S. K., El-Rahman, S. N. A., Al-Jameel, S. S., & Alromihi, N. M. (2023). Antioxidant and antimicrobial activities of *Thymus vulgaris* essential oil contained and synthesis thymus (*Vulgaris*) silver nanoparticles. *Brazilian Journal Of Biology*, 83. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.244675>
37. Bahri, S., Mlika, M., Nahdi, A., Ali, R. B., & Jameleddine, S. (2021). *Thymus Vulgaris* Inhibit Lung Fibrosis Progression and Oxidative Stress Induced by Bleomycin in Wistar Rats. *Nutrition And Cancer*, 74(4), 1420-1430. <https://doi.org/10.1080/01635581.2021.1952451>
38. Bolatli, G., Taş, F., & Alayunt, N. Ö. (2023). Effects of *Thymus vulgaris* Oil on Sodium Hypochlorite-Induced Damage in Rats. *Molecules*, 28(5), 2164. <https://doi.org/10.3390/molecules28052164>
39. Alqudah, A., Qnais, E. Y., Bseiso, Y., Gammoh, O., Wedyan, M., & Alotaibi, B. S. (2023b). Effects of orally administered *Thymus vulgaris* leaves on memory, anxiety, depression, and

- sleep quality in university students: a randomized controlled trial. *PubMed*, 27(22), 10806-10814. https://doi.org/10.26355/eurev_202311_34447
40. MORENO, M.I., ISLA, M.I., SAMPIETRO, A.R. and VATTUONE, M.A., 2000. Comparison of the free radical-scavenging activity of propolis from several regions of Argentina. *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 71, no. 1-2, pp. 109-114. [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-8741\(99\)00189-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-8741(99)00189-0)
 41. Bonaventura J, Schroeder WA, Fang S. Human erythrocyte catalase: an improved method of isolation and a reevaluation of reported properties. *Arch Biochem Biophys*. 1972;150(2):606–617. doi:10.1016/0003-9861(72)90080-X
 42. Wan, L., Meng, D., Wang, H., Wan, S., Jiang, S., Huang, S., Wei, L., & Yu, P. (2017). Preventive and Therapeutic Effects of Thymol in a Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury Mice Model. *Inflammation*, 41(1), 183-192. <https://doi.org/10.1007/s10753-017-0676-4>
 43. Rašković, A. L., Kvrđić, M. P., Tomas, A. D., Stilinović, N. P., Čabarkapa, V. S., Stojšić-Milosavljević, A. Đ., Kusturica, M. N. P., & Rakić, D. B. (2020). Antinociceptive activity of Thyme (*Thymus vulgaris* L.) and interactions with neurotropics and analgesics. *Brazilian Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 56. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902020000318819>
 44. Zeng, Q., Che, Y., Zhang, Y., Chen, M., Guo, Q., & Zhang, W. (2020). <p>Thymol Isolated from Thymus vulgaris L. Inhibits Colorectal Cancer Cell Growth and Metastasis by Suppressing the Wnt/β-Catenin Pathway</p> *Drug Design Development And Therapy*, Volume 14, 2535-2547. <https://doi.org/10.2147/dddt.s254218>
 45. Alotaibi, N. M., Alotaibi, M. O., Alshammari, N., Adnan, M., & Patel, M. (2023). Network Pharmacology Combined with Molecular Docking, Molecular Dynamics, and *In vitro* Experimental Validation Reveals the Therapeutic Potential of *Thymus vulgaris* L. Essential Oil (Thyme Oil) against Human Breast Cancer. *ACS Omega*, 8(50), 48344-48359. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c07782>
 46. Kubatka, N., Uramova, N., Kello, N., Kajo, N., Samec, N., Jasek, N., Vybohova, N., Liskova, N., Mojzis, N., Adamkov, N., Zubor, N., Smejkal, N., Svajdlenska, N., Solar, N., Samuel, N., Zulli, N., Kassayova, N., Lasabova, N., Kwon, N., . . . Büsselberg, N. (2019). Anticancer Activities of *Thymus vulgaris* L. in Experimental Breast Carcinoma *in vivo* and *in vitro*. *International Journal Of Molecular Sciences*, 20(7), 1749. <https://doi.org/10.3390/ijms20071749>
 47. Li-Mei, W., Jie, T., Shan-He, W., Dong-Mei, M., & Peng-Jiu, Y. (2016). Anti-inflammatory

- and Anti-oxidative Effects of Dexpanthenol on Lipopolysaccharide Induced Acute Lung Injury in Mice. *Inflammation*, 39(5), 1757-1763. <https://doi.org/10.1007/s10753-016-0410-7>
48. Roshankhah, S., Taghadosi, M., Abdolmaleki, A., Ziapour, A., & Salahshoor, M. R. (2020). Effect of Thymus Vulgaris Extract against Toxic Effects of Diabetes on the Coronary Heart Angiogenesis of Rats. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2020/43499.13517>
 49. Capatina, L., Todirascu-Ciornea, E., Napoli, E. M., Ruberto, G., Hritcu, L., & Dumitru, G. (2020). Thymus vulgaris Essential Oil Protects Zebrafish against Cognitive Dysfunction by Regulating Cholinergic and Antioxidants Systems. *Antioxidants*, 9(11), 1083. <https://doi.org/10.3390/antiox9111083>
 50. Mahmoodi, M., Ayoobi, F., Aghaei, A., Rahmani, M., Taghipour, Z., Hosseini, A., Jafarzadeh, A., & Sankian, M. (2019). Beneficial effects of Thymus vulgaris extract in experimental autoimmune encephalomyelitis: Clinical, histological and cytokine alterations. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 109, 2100-2108. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.078>
 51. Nishikimi, M., Rao, N. A., & Yagi, K. (1972). The occurrence of superoxide anion in the reaction of reduced phenazine methosulfate and molecular oxygen. *Biochemical And Biophysical Research Communications*, 46(2), 849-854. [https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(72\)80218-3](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(72)80218-3)
 52. Rtibi, K., Selmi, S., Wannes, D., Jridi, M., Marzouki, L., & Sebai, H. (2019). The potential of Thymus vulgaris aqueous extract to protect against delayed gastric emptying and colonic constipation in rats. *RSC Advances*, 9(36), 20593-20602. <https://doi.org/10.1039/c9ra02042j>
 53. Abu-Serie, M. M., & Habashy, N. H. (2018). The ameliorating effect of the combined extract from GreekThymus vulgarisand bee's honey on the hydrocortisone-induced osteoporosis in rat bone cellsviamodulating the bone turnover, oxidative stress, and inflammation. *RSC Advances*, 8(50), 28341-28355. <https://doi.org/10.1039/c8ra04370a>
 54. Xiong, Y., Chen, J., Lv, M., Wang, F., Zhang, H., Tang, B., & Li, Y. (2023). Thymol improves autism-like behaviour in VPA-induced ASD rats through the Pin1/p38 MAPK pathway. *International Immunopharmacology*, 117, 109885. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.109885>
 55. Cachat, J. M., Canavello, P. R., Elkhayat, S. I., Bartels, B. K., Hart, P. C., Elegante, M. F., Beeson, E. C., Laffoon, A. L., Haymore, W. A., Tien, D. H., Tien, A. K., Mohnot, S., & Kalueff, A. V. (2010). Video-Aided Analysis of Zebrafish Locomotion and Anxiety-Related Behavioral Responses. En *Neuromethods* (pp. 1-14). <https://doi.org/10.1007/978-1-60761->

953-6_1

56. Jose Maria Gimeno Gasca. 2001. Tomillo *Thymus vulgaris*. Medicina Narutista; 173-175.
file:///C:/Users/trabajo/Downloads/Dialnet-TomilloThymusVulgarisL-202456.pdf
57. Salvador Cañigual Folcara, Bernat Vanaclocha. 2000. Usos terapéuticos del tomillo.
Revista de fitoterapia. https://www.fitoterapia.net/php/descargar_documento.php?id=4816&doc_r=sn&num_volumen=1&secc_volumen=5951
58. Bussmann Rainer W. Glenn A. 2010. Plantas medicinales utilizadas en Perú para el tratamiento de enfermedades respiratorias. Facultad de Ciencias Biológicas UNMSM. Rev. Perú. biol. Pg 5. <http://www.scielo.org.pe/pdf/rpb/v17n3/a08v17n3.pdf>
59. Rovetto Germán, Moreno Natalia, Bolívar Vianca, Calvo Sophia, Suárez Gabriela, Justiniano Cindy *et al* . 2010. APLICACIONES MEDICINALES DEL TOMILLO. Univ. Cienc. Soc; 1(2): 16-20. http://revistasbolivianas.umsa.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S8888-88882010000100004&lng=es.
60. Calvo, J., & Martínez-Martínez, L. (2009). Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 27(1), 44-52. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2008.11.001>
61. Kuklinski, C. (2017). Farmacognosia: Estudio de las drogas y sustancias medicamentosas de origen natural. Edicion Omega. Barcelona España.
62. Anonimo. (2021). Fármacos Citoprotectores: Que son y para que se utilizan. Get Personal Growth. Retrieved June 26, 2023, from <https://www.getpersonalgrowth.com/es/farmacos-citoprotectores-que-son-y-para-que-seutilizan>
63. Holzer, P. (2009). Opioid receptors in the gastrointestinal tract. *Regulatory Peptides*, 155(1-3), 11-17. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2009.03.012>
64. Soliman, M. M., Aldhahrani, A., & Metwally, M. M. M. (2021). Hepatoprotective effect of *Thymus vulgaris* extract on sodium nitrite-induced changes in oxidative stress, antioxidant and inflammatory marker expression. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85264-9>
65. Rodríguez, María & Aguilar, Duvia & León, José. (2020). Actividad antiinflamatoria de plantas medicinales - Anti-inflammatory activity of medicinal plants (Review). 2664-3065. https://www.researchgate.net/publication/344025357_Actividad_antiinflamatoria_de_plantas_medicinales__Antiinflammatory_activity_of_medicinal_plants_Review#:~:text=Se%20ha%20reportado%20que%20los%20terpenos%2C%20compuestos%20glicosilados%2C,especies%20de%20plantas%20presentan%20una%20actividad%20antiinflamatoria%20significativa
66. Shah, I., Barker, J., Naughton, D. P., Barton, S. J., & Ashraf, S. S. (2016b). Determination of diclofenac concentrations in human plasma using a sensitive gas chromatography mass spectrometry method. *Chemistry Central Journal*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s13065->

016-0199-3

67. Braga, P. C., Sasso, M. D., Fonti, E., & Culici, M. (2008). Antioxidant Activity of Bisabolol: Inhibitory Effects on Chemiluminescence of Human Neutrophil Bursts and Cell-Free Systems. *Pharmacology*, 83(2), 110-115. <https://doi.org/10.1159/000186049>
68. Gregorí Valdés, Bárbara Susana. (2005). Estructura y actividad de los antifúngicos. *Revista Cubana de Farmacia*, 39(2), 1. Recuperado en 13 de agosto de 2024, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152005000200012&lng=es&tlng=es.
69. Nazzaro, F., Fratianni, F., Coppola, R., De Feo, V., 2017. Essential oils and antifungal activity. *Pharmaceuticals* 10, 86. <https://doi.org/10.3390/ph10040086>
70. Jafri, H., & Ahmad, I. (2020). Thymus vulgaris essential oil and thymol inhibit biofilms and interact synergistically with antifungal drugs against drug resistant strains of Candida albicans and Candida tropicalis. *Journal de Mycologie Médicale*, 30(1), 100911. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2019.100911>
71. Kalembe, D., & Kunicka, A. (2003). Antibacterial and Antifungal Properties of Essential Oils. *Current Medicinal Chemistry*, 10(10), 813-829. <https://doi.org/10.2174/0929867033457719>
72. Mota, M. L., Lobo, L. T. C., Da Costa, J. M. G., Costa, L. S., Rocha, H. A. O., Silva, L. F. R. E., Pohlit, A. M., & De Andrade Neto, V. F. (2012). *In vitro* and *In vivo* Antimalarial Activity of Essential Oils and Chemical Components from Three Medicinal Plants Found in Northeastern Brazil. *Planta Medica*, 78(07), 658-664. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1298333>
73. Finkel T y Holbrook N.J. (2000). Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*, 408, 239- 247. <https://doi.org/10.1038/35041687>
74. Habashy, N. H., Abu Serie, M. M., Attia, W. E. & Abdelgaleil, S. A. M. (2018). Chemical characterization, antioxidant and anti-inflammatory properties of Greek Thymus vulgaris extracts and their possible synergism with Egyptian Chlorella vulgaris. *Journal of Functional Foods*, 40, 317-328. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.11.022>
75. Farrag, H. M. M., Yones, D. A., Hassanin, E. S. A., Ibraheim, Z. Z., & Huseein, E. A. E. H. M. (2021). Thymus vulgaris, Mentha piperita and Elettaria cardamomum against Trypanosoma evansi *in vitro* and in an animal model with new insights for the treatment of trypanosomosis. *Annals Of Parasitology/Wiadomości Parazytologiczne*, 67(1), 19-29. <https://doi.org/10.17420/ap6701.308>
76. Toscano, V. G. (2018). Uso de antipiréticos en Pediatría. *Acta Pediátrica de México*, 39(6), 385. <https://doi.org/10.18233/apm39no6pp385-3881737>
77. Toledo-Salinas, Otoniel, Sánchez-Hurtado, Luis A., & Rodríguez-Silverio, Juan. (2021). Asociación de la fiebre y el tratamiento antipirético con la progresión de la disfunción orgánica en sepsis: cohorte prospectiva. *Gaceta médica de México*, 157(4), 391-397. Epub 13 de diciembre de 2021. <https://doi.org/10.24875/gmm.20000756>
78. I. J. Oluwabunmi and T. Abiola. (2015). Gastroprotective effect of methanolic extract of Gomphrena celosioides on indomethacin induced gastric ulcer in Wistar albino rats, *Int. J.*

- Appl. Basic Med. Res 5, 41–45.
79. K. Rtibi, D. Grami, S. Selmi, M. Amri, H. Sebai and L. Marzouki. (2017). Vinblastine, an anticancer drug, causes constipation and oxidative stress as well as others disruptions in intestinal tract in rat, *Toxicol. Rep* 4, 221–225
 80. Bouayed, J., & Bohn, T. (2010). Exogenous Antioxidants—Double-Edged Swords in Cellular Redox State: Health Beneficial Effects at Physiologic Doses versus Deleterious Effects at High Doses. *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*, 3(4), 228-237. <https://doi.org/10.4161/oxim.3.4.12858>
 81. Cabo de Villa, Evangelina Dávila, Morejón Hernández, Juana M., & Acosta Figueredo, Enrique. (2020). Dolor y analgésicos. Algunas consideraciones oportunas. *MediSur*, 18(4), 694-705. Epub 02 de agosto de 2020. Recuperado en 13 de agosto de 2024, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2020000400694&lng=es&tlng=es.
 82. Guimarães, A. G., Oliveira, G. F., Melo, M. S., Cavalcanti, S. C., Antonioli, A. R., Bonjardim, L. R., Silva, F. A., Santos, J. P. A., Rocha, R. F., Moreira, J. C. F., Araújo, A. A., Gelain, D. P., & Quintans-Júnior, L. J. (2010). Bioassay-guided Evaluation of Antioxidant and Antinociceptive Activities of Carvacrol. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 107(6), 949-957. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2010.00609.x>
 83. Xu, H., Delling, M., Jun, J. C., & Clapham, D. E. (2006). Oregano, thyme and clove-derived flavors and skin sensitizers activate specific TRP channels. *Nature Neuroscience*, 9(5), 628-635. <https://doi.org/10.1038/nn1692>
 84. Hotta, M., Nakata, R., Katsukawa, M., Hori, K., Takahashi, S., & Inoue, H. (2010). Carvacrol, a component of thyme oil, activates PPAR α and γ and suppresses COX-2 expression. *Journal Of Lipid Research*, 51(1), 132-139. <https://doi.org/10.1194/jlr.m900255-jlr200>
 85. Wagner, H., Wierer, M., & Bauer, R. (1986). *In vitro*-Hemmung der Prostaglandin-Biosynthese durch etherische Ole und phenolische Verbindungen [*In vitro* inhibition of prostaglandin biosynthesis by essential oils and phenolic compounds]. *Planta medica*, (3), 184–187.
 86. Muralidhara, M., & Rajini, P. (2023). Ayurvedic herbs–derived cognitive enhancers for the management of Alzheimer’s disease (AD). En *Elsevier eBooks* (pp. 367-398). <https://doi.org/10.1016/b978-0-443-19084-1.00002-8>
 87. Rabiei, Z., Mokhtari, S., Asgharzade, S., Gholami, M., Rahnama, S., & Rafieian-Kopaei, M. (2015). Inhibitory effect of Thymus vulgaris extract on memory impairment induced by scopolamine in rat. *Asian Pacific Journal Of Tropical Biomedicine*, 5(10), 845-851. <https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2015.07.006>
 88. Nikolić, M., Glamočlija, J., Ferreira, I. C., Calhelha, R. C., Fernandes, Â., Marković, T., Marković, D., Giweli, A., & Soković, M. (2014). Chemical composition, antimicrobial, antioxidant and antitumor activity of Thymus serpyllum L., Thymus algeriensis Boiss. and Reut and Thymus vulgaris L. essential oils. *Industrial Crops And Products*, 52, 183-190. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2013.10.006>
 89. Capibaribe, V. C. C., Mallmann, A. S. V., Lopes, I. S., Oliveira, I. C. M., De Oliveira, N. F., De Castro Chaves, R., Fernandes, M. L., De Araujo, M. A., Da Silva, D. M. A., Valentim, J. T., Filho, A. J. M. C., Macêdo, D. S., De Vasconcelos, S. M. M., De Carvalho, A. M. R., &

- De Sousa, F. C. F. (2019). Thymol reverses depression-like behaviour and upregulates hippocampal BDNF levels in chronic corticosterone-induced depression model in female mice. *Journal Of Pharmacy And Pharmacology*, 71(12), 1774-1783. <https://doi.org/10.1111/jphp.13162>
90. Azizi, Z., Ebrahimi, S., Saadatfar, E., Kamalinejad, M., & Majlessi, N. (2012). Cognitive-enhancing activity of thymol and Carvacrol in two rat models of dementia. *Behavioural Pharmacology*, 23(3), 241-249. <https://doi.org/10.1097/fbp.0b013e3283534301>
91. Gholijani, N., Gharagozloo, M., Kalantar, F., Ramezani, A., & Amirghofran, Z. (2015). Modulation of Cytokine Production and Transcription Factors Activities in Human Jurkat T Cells by Thymol and Carvacrol. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 5(Suppl 1), 653-660. <https://doi.org/10.15171/apb.2015.089>
92. Deng, X., Li, H., Chen, J., Li, R., Qu, R., Fu, Q., & Ma, S. (2015). Thymol produces an antidepressant-like effect in a chronic unpredictable mild stress model of depression in mice. *Behavioural Brain Research*, 291, 12-19. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.04.052>
93. Macías, J. G., & Moral, J. A. R. (2007). Avances en el tratamiento de la osteoporosis. ¿Estrategias de aplicación práctica? *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 9(92), 5950-5958. [https://doi.org/10.1016/s0211-3449\(07\)74761-6](https://doi.org/10.1016/s0211-3449(07)74761-6)
94. HinaJaved, ShaziaErum, Tabassum, S., & Ameen, F. (2013). AN OVERVIEW ON MEDICINAL IMPORTANCE OF THYMUS VULGARIS. *Journal of Asian Scientific Research*, 3, 974-982.
95. De P Cognato, G., Bortolotto, J. W., Blazina, A. R., Christoff, R. R., Lara, D. R., Vianna, M. R., & Bonan, C. D. (2012). Y-Maze memory task in zebrafish (Danio rerio): The role of glutamatergic and cholinergic systems on the acquisition and consolidation periods. *Neurobiology Of Learning And Memory*, 98(4), 321-328. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2012.09.008>
96. Ohkawa, H., Ohishi, N., & Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*, 95(2), 351-358. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(79\)90738-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(79)90738-3)
97. Dacal, E., Köster, P. C., & Carmena, D. (2020). Diagnóstico molecular de parasitosis intestinales. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 38, 24-31. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.02.005>
98. Khalil, S. R., Salem, H. F., Metwally, M. M., Emad, R. M., Elbohi, K. M., & Ali, S. A. (2020). Protective effect of Spirulina platensis against physiological, ultrastructural and cell proliferation damage induced by furan in kidney and liver of rat. *Ecotoxicology And Environmental Safety*, 192, 110256. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.110256>
99. Abdel-Aziem, S. H., Hassan, A. M., El-Denshary, E. S., Hamzawy, M. A., Mannaa, F. A., & Abdel-Wahhab, M. A. (2013). Ameliorative effects of thyme and calendula extracts alone or in combination against aflatoxins-induced oxidative stress and genotoxicity in rat liver. *Cytotechnology*, 66(3), 457-470. <https://doi.org/10.1007/s10616-013-9598-7>
100. Beutler, E., Duron, O. & Kelly, B. M. (1963). Improved method for the determination of blood glutathione. *J. Lab. Clin. Med.* 61, 882-888.
101. National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 6989, Thymol. Retrieved August 20, 2024 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Thymol>.

102. National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 6549, Linalool, (+/-)-. Retrieved August 20, 2024 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Linalool>.
103. National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 10703, o-Cymene. Retrieved August 20, 2024 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/o-Cymene>.
104. National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 7461, γ -Terpinene. Retrieved August 20, 2024 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/\gamma-Terpinene>.
105. National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 5281792, Rosmarinic acid. Retrieved August 20, 2024 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Rosmarinic-acid>.
106. National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 8468, Vanillic Acid. Retrieved August 20, 2024 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Vanillic-Acid>.
107. National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 65126, Carnosic acid. Retrieved August 20, 2024 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Carnosic-acid>.
108. National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 445858, Ferulic acid. Retrieved August 20, 2024 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ferulic-acid>.
109. National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 689043, Caffeic Acid. Retrieved August 20, 2024 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Caffeic-Acid>.
110. National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 5280637, Luteolin 7-O-glucoside. Retrieved August 20, 2024 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Luteolin-7-O-glucoside>.
111. National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 6508, Quinic acid. Retrieved August 20, 2024 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Quinic-acid>.
112. National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 72, 3,4-Dihydroxybenzoic acid. Retrieved August 20, 2024 from https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3_4-Dihydroxybenzoic-acid.
113. National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 444539, Cinnamic Acid. Retrieved August 20, 2024 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cinnamic-Acid>.
114. National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 7463, p-CYMENE. Retrieved August 20, 2024 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/p-CYMENE>.
115. National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 1742210, β -CARYOPHYLLENE OXIDE. Retrieved August 20, 2024 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/\beta-CARYOPHYLLENE-OXIDE>.
116. National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 31253, Myrcene. Retrieved August 20, 2024

from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Myrcene>.

117.National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 5280445, Luteolin. Retrieved August 20, 2024 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Luteolin>.

118.National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 5280443, Apigenin. Retrieved August 20, 2024 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Apigenin>.

119.National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 10364, Carvacrol. Retrieved August 21, 2024 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Carvacrol>.

