Modulación de la microbiota intestinal por el aceite de orégano: interacciones entre el carvacrol y el citocromo P450

Modulation of the intestinal microbiota by oregano oil: interactions between carvacrol and cytochrome P450

Brenda García-Carillo[1], Gabriela Vanessa Sandoval-Camacho[2], Melanie Arias-Solano[3], Milena de los Ángeles Pérez-Mejía[4], Antony Aron Castillo-Meléndez[5]

Fecha de recepción: 9 de diciembre, 2025
Fecha de aprobación: 23 de abril, 2026

García-Carillo, B; Sandoval-Camacho, G.V; Arias-Solano, M; Pérez-Mejía, M; Castillo-Meléndez, A.A. Modulación de la microbiota intestinal por el aceite de orégano: interacciones entre el carvacrol y el citocromo P450. *Tecnología en Marcha*. Vol. 39 Nº 4. Octubre-Diciembre, 2026. Pág. 123-131.

https://doi.org/10.18845/tm.v39i4.8345

1 Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica.
brgarciacarrillo@gmail.com
https://orcid.org/0009-0008-7077-709X
2 Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica.
gabrielasvc@outlook.com
https://orcid.org/0009-0008-0916-1018
3 Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica.
melaniearias23@gmail.com
https://orcid.org/0009-0000-4059-1202
4 Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica.
milenapm1299@gmail.com
https://orcid.org/0009-0009-2391-2524
5 Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica.
anthoacm@hotmail.com
https://orcid.org/0009-0007-4708-0940

Palabras clave

Antioxidante; aceites esenciales; metabolismo; CYP; inflamación; cáncer colorrectal; actividad antimicrobiana.

Resumen

El carvacrol, un compuesto fenólico del aceite de orégano, ejerce efectos beneficiosos sobre la salud a través de la modulación selectiva de la microbiota intestinal. Su acción antimicrobiana, con actividad preferente sobre patógenos, favorece el crecimiento de bacterias comensales y potencia la producción de ácidos grasos de cadena corta como el butirato. Adicionalmente, el carvacrol fortalece la barrera epitelial intestinal, induce mecanismos antioxidantes endógenos y ejerce una potente actividad antiinflamatoria. El resultado de estas acciones es una notable mejora en parámetros metabólicos, como la sensibilidad a la insulina y el perfil lipídico, y una protección frente a la inflamación crónica y la carcinogénesis colorrectal. Sin embargo, su eficacia terapéutica se ve limitada por una baja biodisponibilidad, atribuida a un metabolismo extenso por las enzimas del citocromo P450. Superar esta limitación mediante el diseño de sistemas de administración nanotecnológicos representa la frontera principal para el desarrollo de aplicaciones clínicas basadas en este prometedor nutracéutico.

Keywords

Antioxidant; essential oils; metabolism; CYP; inflammation; colorectal cancer; antimicrobial activity.

Abstract

Carvacrol, a phenolic compound found in oregano oil, exerts beneficial health effects through the selective modulation of the gut microbiota. Its antimicrobial action, which preferentially targets pathogens, promotes the growth of commensal bacteria and enhances the production of short-chain fatty acids (SCFAs) such as butyrate, an effect mediated exclusively by the microbiome. In addition, carvacrol strengthens the intestinal epithelial barrier, induces endogenous antioxidant mechanisms, and exerts potent anti-inflammatory activity. The outcome of these actions is a notable improvement in metabolic parameters, including insulin sensitivity and lipid profile, as well as protection against chronic inflammation and colorectal carcinogenesis. Nevertheless, its therapeutic efficacy is limited by low bioavailability, attributed to extensive metabolism by cytochrome P450 enzymes. Overcoming this limitation through the design of nanotechnology-based delivery systems represents a key frontier for the development of clinical applications based on this promising nutraceutical.

Introducción

El término “orégano” designa un conjunto diverso de plantas aromáticas que abarca al menos 61 especies distribuidas en 17 géneros y 6 familias botánicas, destacando las *Verbenaceae* y *Lamiaceae* por su relevancia económica [1]. Estas plantas constituyen un recurso natural de creciente interés científico debido a su compleja diversidad química y su significativo potencial terapéutico. Entre sus metabolitos secundarios más relevantes, los aceites esenciales han demostrado una notable capacidad para intervenir en procesos biológicos clave, incluyendo la modulación del microbioma, la prevención del estrés oxidativo y la regulación de respuestas inflamatorias [2].

Origanum vulgare L., especie representativa de la familia *Lamiaceae*, combina un historial etnobotánico de uso culinario y medicinal con un perfil químico complejo. Los constituyentes principales de su aceite esencial, el timol y el carvacrol, han sido ampliamente estudiados por sus propiedades antimicrobianas, antioxidantes y moduladoras de biofilm, lo que sugiere un gran potencial para el desarrollo de agentes terapéuticos y conservantes naturales [2]. El carvacrol (2-metil-5-[1-metil etil]-fenol), un monoterpenoide fenólico derivado del cimeno, destaca como el componente más activo. Evidencia reciente ha demostrado que el carvacrol ejerce un notable efecto protector frente al cáncer colorrectal asociado a colitis en modelos experimentales, donde reduce significativamente la incidencia tumoral y atenúa los signos clínicos de la enfermedad [1].

Paralelamente, se ha documentado que el carvacrol contribuye sustancialmente a la regulación del microbioma intestinal, promoviendo la proliferación de bacterias beneficiosas como *Lactobacillus* mientras limita la presencia de patógenos como *Escherichia coli, Shigella sp.* y otros [3]. Sin embargo, los mecanismos subyacentes a esta modulación microbiana trascienden la explicación simplista de su actividad antimicrobiana directa. Surge así un eje de complejidad farmacológica: el carvacrol interactúa potentemente con el sistema del citocromo P450 (CYP) del huésped. Esta interacción sugiere un mecanismo indirecto de modulación del microbioma, donde la alteración del entorno metabólico luminal resultante de la inhibición enzimática podría remodelar el ecosistema intestinal [4].

Por lo tanto, esta revisión se propone integrar críticamente el conocimiento actual sobre el aceite de orégano, con énfasis en el carvacrol, analizando de manera conjunta sus efectos directos sobre la microbiota intestinal y su interacción farmacológica con el sistema CYP. El objetivo es explicar cómo la convergencia de estos dos frentes de acción: el antimicrobiano directo y la modulación del metabolismo de la huésped, media sus aplicaciones para la salud intestinal humana, sentando las bases para su eventual desarrollo y explotación terapéutica.

Metodología

Con el fin de recolectar información necesaria para el desarrollo de esta investigación, se procedió a emplear la técnica de análisis documental clásico, o revisión bibliográfica. Esta consiste en la búsqueda, selección y sistematización de literatura en bases de datos académicas, con el objetivo de identificar la evidencia más relevante relacionada con la modulación de la microbiota intestinal por el aceite de orégano, el metabolismo del carvacrol y sus interacciones con el citocromo P450.

La búsqueda se realizó entre agosto y setiembre del 2025 en bases de datos como PubMed, Web of Science, Scopus, ScienceDirect, entre otros. Se utilizaron combinaciones de palabras clave incluyendo “carvacrol”, “aceite de orégano”, “citocromo P450”, “isoformas CYP450”, “encapsulación”, “biodisponibilidad”, “microbioma”, “compuestos fenólicos”, así como sus versiones en inglés. Estos descriptores se combinaron mediante los operadores booleanos AND y OR (por ejemplo, “carvacrol” AND “gut microbiota”, “carvacrol” AND “cytochrome P450”, “oregano essential oil” OR “carvacrol”), con el fin de ampliar o delimitar los resultados según la especificidad requerida en cada apartado temático.

Por un lado, como criterios de inclusión se seleccionaron artículos científicos originales, revisiones y reportes experimentales que abordaran los efectos del aceite de orégano sobre el microbioma intestinal, el metabolismo del carvacrol y su interacción con isoformas del CYP450 y estrategias tecnológicas orientadas a mejorar la biodisponibilidad de compuestos fenólicos.

Por otro lado, se excluyeron estudios sin acceso al texto completo, literatura no científica, artículos duplicados, trabajos previos a 2017 con el fin de garantizar la actualidad y relevancia, y aquellos que no trataran el ámbito de la salud humana, por ejemplo, investigaciones exclusivamente en plantas.

En base a esto, se seleccionaron 25 estudios. La información se organizó de forma temática en tres apartados: (i) efectos sobre la microbiota intestinal, (ii) interacciones entre el carvacrol y citocromo P450, incluyendo estrategias para mejorar su biodisponibilidad, y (iii) perspectivas a futuro.

Efectos sobre la microbiota intestinal

Un microbioma se puede definir como una comunidad microbiana que se encuentra en un hábitat delimitado y con una serie de propiedades fisicoquímicas específicas. Este incluye la microbiota, que se entiende como una serie de microorganismos de diferentes reinos presentes en el microbioma, así como su estructura, metabolitos y material genético. Además, engloba las interacciones de los microorganismos con su entorno, de forma que puede interpretarse como una serie de microecosistemas presentes en un huésped, directamente ligados a su salud y desempeño [5].

La microbiota intestinal comprende la mayoría de los microorganismos presentes en el cuerpo humano y es determinado por múltiples factores como la forma de parto, dieta, estilo de vida, medicación, genética, entre otros [6]. Esta cumple funciones que van desde la digestión hasta la regulación del metabolismo y la respuesta inmune. Nutricionalmente, se encarga de la síntesis de nutrientes y vitaminas esenciales como la vitamina K y B12. Además, realiza la fermentación de carbohidratos complejos y fibras dietéticas que dan lugar a ácidos grasos de cadena corta (AGCC), como acetato, propionato y butirato, los cuales son indispensables para la función metabólica del cuerpo y la respuesta inmune. Sumado a esto, también aporta a la respuesta y mantenimiento inmune por medio de metabolitos antiinflamatorios y a la defensa contra patógenos por medio de síntesis de compuestos antimicrobianos como los péptidos antimicrobianos (AMP) [7].

En términos de metabolismo, el microbioma tiene una gran influencia en numerosos procesos, tales como la regulación del consumo de energía, interacciones con el eje neuro-endocrino, síntesis de aminoácidos y metabolitos partícipes en los diversos ciclos metabólicos, regulación de la homeostasis de la glucosa, entre otros [8]. Por lo anterior, su integridad está directamente relacionada con el padecimiento de enfermedades metabólicas. Se ha reportado la influencia del microbioma en enfermedades como la diabetes tipo 2, obesidad, hipertensión, enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (EHEMA), hipertrigliceridemia y enfermedades cardiovasculares [6], [7], [9].

El carvacrol ejerce su efecto antimicrobiano mediante la desestabilización de la integridad de la membrana citoplasmática bacteriana, siendo el grupo hidroxilo fenólico en su estructura esencial para dicha actividad [10]. Dada su naturaleza lipofílica, el carvacrol se inserta en la bicapa fosfolipídica, interrumpiendo su organización estructural y provocando cambios en la permeabilidad membranal que resultan en la fuga de contenido citoplasmático, incluyendo iones, ATP, enzimas y material genético [10].

Adicionalmente, el carvacrol induce despolarización de la membrana citoplasmática, alterando el potencial necesario para procesos energéticos esenciales y afectando la síntesis de ATP [11]. Estudios de microscopía electrónica de transmisión confirman la ruptura de pared celular, el desprendimiento de membrana citoplasmática y la dispersión del contenido intracelular en bacterias expuestas al carvacrol [10], [11].

Un aspecto relevante del carvacrol es su selectividad antimicrobiana. Aunque exhibe actividad bactericida contra patógenos como *Escherichia coli*, *Shigella sp.* y *Clostridium difficile*, simultáneamente preserva y enriquece bacterias comensales beneficiosas como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Alistipes sp* [3]. Este comportamiento selectivo resulta en una modulación de la microbiota intestinal más que en una esterilización indiscriminada, favoreciendo un perfil microbiano asociado con la salud metabólica.

Más allá de su acción antimicrobiana, el carvacrol induce la vía Nrf2/HO-1, promoviendo la translocación nuclear de este factor de transcripción y aumentando la expresión de enzimas antioxidantes de fase II. Entre estas enzimas se encuentran la superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, glutatión reductasa y catalasa [12], [13]. Este mecanismo de defensa antioxidante protege al epitelio intestinal del daño oxidativo inducido por especies reactivas de oxígeno y la peroxidación lipídica, procesos frecuentemente exacerbados en condiciones de disbiosis intestinal.

Paralelamente, el carvacrol suprime la activación de la vía proinflamatoria NF-κB/TLR-4, disminuyendo la expresión de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 1 beta, interleucina 6, óxido nítrico sintasa inducible y ciclooxigenasa-2 en el epitelio intestinal [3], [14]. Simultáneamente, incrementa la expresión de la citoquina antiinflamatoria interleucina 10 [3]. Esta modulación bidireccional de la respuesta inmune contribuye al restablecimiento del balance inflamatorio en el intestino.

El carvacrol también promueve la integridad estructural de la barrera epitelial intestinal mediante el aumento en la expresión de proteínas de unión estrecha, específicamente zonula occludens-1, ocludina, claudina-1 y claudina-3 [3]. Asimismo, incrementa la expresión de mucina-2 y estimula la proliferación de células caliciformes [3]. Este efecto sobre la barrera intestinal se correlaciona estrechamente con la producción incrementada de ácidos grasos de cadena corta por el microbioma modulado, particularmente butirato, el cual regula positivamente la expresión de proteínas de barrera y sirve como sustrato energético preferencial para los colonocitos [3].

Diversos estudios en modelos murinos con microbiota intestinal humana han demostrado que el carvacrol induce cambios significativos en la estructura y composición de la microbiota intestinal [3], [15]. El tratamiento con carvacrol en modelos de colitis inducida por sulfato de dextrano sódico favoreció especialmente a bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta, en particular a aquellas capaces de sintetizar butirato [3], [15].

La capacidad del carvacrol para incrementar la producción de ácidos grasos de cadena corta ha sido documentada de manera consistente. En un modelo de diabetes tipo 2 inducida por dieta alta en grasas combinada con estreptozotocina, el tratamiento con carvacrol resultó en incrementos significativos en las concentraciones fecales de los seis ácidos grasos de cadena corta principales [16]. Cuando se administró simultáneamente un cóctel de antibióticos que incluía ampicilina, vancomicina, neomicina y metronidazol, estos incrementos fueron completamente abolidos, confirmando que el efecto del carvacrol es mediado por la microbiota intestinal y no representa un efecto directo del compuesto [16].

Estos metabolitos actúan sobre receptores acoplados a proteína G, GPR41 y GPR43, cuya expresión se incrementa tras la administración del compuesto [16], [17]. Dichos receptores median efectos metabólicos beneficiosos, incluyendo la regulación de la glucemia y del perfil lipídico. En modelos de diabetes tipo 2, el carvacrol redujo significativamente la glucosa en ayuno y los niveles de colesterol y triglicéridos, al tiempo que incrementó las lipoproteínas de alta densidad, efectos que dependen de la integridad del microbioma [16], [10].

Finalmente, aunque el enfoque principal del carvacrol se centra en la modulación del microbioma, también se ha observado que su acción puede extenderse a la prevención de la inflamación crónica y la carcinogénesis intestinal. En modelos de cáncer colorrectal asociado a colitis, el tratamiento redujo el número y tamaño de tumores, restauró la longitud colónica y mejoró la expresión de proteínas de barrera como ZO-1 y mucina-2 [3], [13]. Estos hallazgos sugieren que la capacidad del carvacrol para modular la microbiota intestinal no solo mejora la salud metabólica, sino que también puede ejercer efectos protectores frente a patologías intestinales más graves.

Interacciones carvacrol-CYP450

La eficacia *in vivo* del carvacrol se encuentra condicionada por su biodisponibilidad, la cual depende de su metabolismo enzimático y de la interacción con el sistema del citocromo P450 (CYP450). Este conjunto de enzimas, localizado principalmente en el hígado e intestino, constituye la principal vía de biotransformación de compuestos fenólicos, incluyendo el carvacrol, que limitan la fracción activa que alcanza la circulación sistémica y la microbiota intestinal [18], [19].

Cuando el carvacrol es ingerido, experimenta un metabolismo de primer paso; es decir, es transformado en el intestino antes de llegar a la circulación. Tras su absorción parcial en el intestino, llega al hígado donde es sometido a reacciones de fase I mediadas por el CYP450, como oxidaciones e hidroxilaciones, que originan metabolitos inestables. Posteriormente, en la fase II, dichos metabolitos se conjugan con ácido glucurónico o sulfato, lo cual favorece su eliminación por la orina [18], [20]. Esta biotransformación rápida limita el tiempo del carvacrol en circulación y restringe su potencial terapéutico.

No obstante, la interacción del carvacrol con las enzimas del citocromo P450 no se limita únicamente a su propio metabolismo, sino que también puede influir en la actividad general de este sistema enzimático. En este sentido, el carvacrol puede actuar como sustrato (siendo metabolizado y eliminado rápidamente), y también como modulador, afectando la actividad de diversas isoenzimas. Entre las más relevantes en estos procesos se encuentran la CYP2A6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP1A2, todas implicadas en la oxidación de compuestos fenólicos y en la regulación del metabolismo de xenobióticos [18], [21].

En el caso de la CYP2E1, se ha demostrado que el carvacrol puede actuar como su inhibidor, reduciendo la formación de especies reactivas de oxígeno derivadas del metabolismo de alcohol y otras sustancias tóxicas, ejerciendo así un efecto hepatoprotector [18], [21].Otros estudios han demostrado que, en menor grado, el carvacrol, junto con otros componentes de aceites esenciales, puede interactuar con enzimas esteroidogénicas como CYP17A1 y CYP19A1, modulando rutas relacionadas con la síntesis de hormonas sexuales [22]. En un contexto clínico, se ha sugerido que esta capacidad de modulación del sistema CYP450 podría contribuir a potenciar la eficacia de ciertos tratamientos oncológicos, al disminuir la actividad de isoformas implicadas en la inactivación de fármacos, como se ha descrito en cáncer gastrointestinal [19].

Una limitación significativa para su uso terapéutico es la baja cantidad de compuesto que alcanza la microbiota intestinal en forma activa, por lo que en los últimos años se han desarrollado estrategias de encapsulación y nanoformulación que buscan superar el metabolismo acelerado mediado por el CYP450 y mejorar su absorción [22], [23]. [24], [25].

Adicionalmente, las nanoemulsiones aumentan la solubilidad en medios acuosos y facilitan la absorción intestinal [23], así como las nanopartículas de quitosano o albúmina sérica, las cuales son capaces de proteger al carvacrol de la degradación temprana y liberar el compuesto de

manera controlada [24]. Por otro lado, se han diseñado sistemas híbridos, como los invasomas y nanocompuestos basados en óxido de estaño, que incrementan la estabilidad del compuesto y permiten una acumulación selectiva en tejidos tumorales [25].

Estas técnicas han demostrado mejorar la biodisponibilidad, prolongar la vida media y potenciar las acciones biológicas del carvacrol, tanto en la modulación de la microbiota intestinal como en su efecto anticancerígeno.

Perspectivas a futuro

La investigación sobre el carvacrol debe centrarse las brechas que aún limitan su aplicación clínica, particularmente la comprensión integral de cómo interactúa simultáneamente con la microbiota intestinal [3] y con las enzimas del citocromo P450 [18], [19]. Esto implica avanzar hacia estudios más precisos y modelos experimentales que permitan esclarecer como estas dos vías convergen para modular sus efectos biológicos. Fortalecer esta base científica es esencial antes de trasladar el compuesto a aplicaciones terapéuticas más robustas.

Otra línea crucial es la caracterización precisa de las interacciones farmacocinéticas entre el carvacrol y las isoformas específicas del CYP450. Aunque se sabe que el carvacrol puede inhibir ciertas enzimas CYP [21], [22], se requiere una identificación más detallada de las isoformas humanas específicas con las que interactúa (por ejemplo: CYP3A4, CYP2C9) y la determinación de si actúa como sustrato, inhibidor o inductor. Estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos y ensayos con enzimas recombinantes serán esenciales para predecir y gestionar posibles interacciones fármaco-nutracéutico cuando el carvacrol se coadministre con medicamentos de metabolismo CYP-dependiente [18], [19].

Finalmente, es imperativo trasladar los hallazgos preclínicos a ensayos clínicos rigurosos en humanos. La mayoría de la evidencia actual proviene de modelos murinos y cultivos celulares. Se necesitan estudios de intervención en humanos que evalúen la seguridad, la dosificación óptima y la eficacia del carvacrol o del aceite de orégano para modular el microbioma intestinal en poblaciones específicas, como individuos con síndrome metabólico, enfermedad inflamatoria intestinal o disbiosis [3] [19]. La integración de análisis multi-ómicos (metagenómica, metabolómica) en estos ensayos permitirá una comprensión más holística de los mecanismos de acción y los efectos sobre la fisiología del huésped.

Conclusiones

El carvacrol ejerce una modulación selectiva y beneficiosa sobre el microbioma intestinal. Su mecanismo de acción antimicrobiano, basado en la desestabilización de la membrana bacteriana, presenta selectividad hacia patógenos, preservando y enriqueciendo bacterias comensales beneficiosas como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*.

Los efectos beneficiosos del carvacrol se extienden más allá de la actividad antimicrobiana directa. Este compuesto fenólico fortalece la integridad de la barrera intestinal mediante la regulación positiva de proteínas de uniones estrechas y mucina-2, y ejerce potentes efectos antioxidantes (vía Nrf2/HO-1) y antiinflamatorios (supresión de la vía TLR4/NF-κB).

El carvacrol modula la composición y función del microbioma, incrementando significativamente la producción de AGCC, particularmente de butirato. Este efecto es mediado exclusivamente por el microbioma, como lo demuestra la abolición de los beneficios con el uso de antibióticos. La señalización de estos AGCC a través de los receptores GPR41/43 media importantes

mejoras metabólicas, incluyendo la reducción de la glucemia y el perfil lipídico, modulación de la inflamación, así como efectos protectores contra la carcinogénesis colorrectal asociada a colitis.

Sin embargo, la baja biodisponibilidad oral del carvacrol, resultante de su extenso metabolismo por el sistema del citocromo P450, representa una limitación significativa para su aplicación terapéutica. Las perspectivas futuras se centran en el desarrollo de sistemas de liberación nanotecnológicos y una mejor comprensión de sus interacciones farmacocinéticas para aprovechar plenamente el potencial de este nutracéutico en la promoción de la salud intestinal y sistémica.

Referencias

[1] N. Leyva-López, E. P. Gutiérrez-Grijalva, G. Vazquez-Olivo, y J. B. Heredia, "Essential Oils of Oregano: Biological Activity beyond Their Antimicrobial Properties," Molecules, vol. 22, no. 6, p. 989, Jun. 2017, DOI: https://doi.org/10.3390/molecules22060989.

[2] R. Nurzyńska-Wierdak y M. Walasek-Janusz, "Chemical composition, biological activity, and potential uses of oregano (Origanum vulgare L.) and oregano essential oil," Pharmaceuticals, vol. 18, no. 2, p. 267, 2025, DOI: https://doi.org/10.3390/ph18020267

[3] Y. Fan, Y. Chen, H. Yang, N. Chen, X. Gu, X. Feng, C. Fang, Y. Yin, H. Deng, y L. Dai, "Carvacrol attenuates mucosal barrier impairment and tumorigenesis by regulating gut microbiome," Translational Oncology, vol. 58, art. no. 102431, 2025, DOI: https://doi.org/10.1016/j.tranon.2025.102431.

[4] M. Zhao, J. Ma, M. Li, Y. Zhang, B. Jiang, X. Zhao, … y S. Qin, "Cytochrome P450 enzymes and drug metabolism in humans," International Journal of Molecular Sciences, vol. 22, no. 23, p. 12808, 2021, DOI: https://doi.org/10.3390/ijms222312808

[5] G. Berg *et al.*, "Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges," vol. 8, no. 1, June 2020, DOI: https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0.

[6] Y. Fan and O. Pedersen, "Gut microbiota in human metabolic health and disease," vol. 19, no. 1, pp. 55–71, Jan. 2021, DOI: https://doi.org/10.1038/s41579-020-0433-9.

[7] M. T. Alsaad, M. Al-Asmakh, H. Salama, and H. S. Al-Khelaifi, "The Role of the Gut Microbiota in Health, Diet, and Disease With a Focus on Obesity," Foods, vol. 14, no. 3, p. 492, 2023, DOI: https://doi.org/10.3390/foods14030492.

[8] Cox, T.O., Lundgren, P., Nath, K. *et al.* "Metabolic control by the microbiome," Genome Medicine, vol. 14, no. 1, p. 60, Jun. 2022, DOI: https://doi.org/10.1186/s13073-022-01092-0.

[9] C. Cui, S. Gao, J. Shi, y K. Wang, «Gut-liver axis: the role of intestinal microbiota and their metabolites in the progression of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease», Gut Liver, vol. 19, pp. 479–507, 2025, DOI: https://doi.org/10.5009/gnl240539.

[10] N. M. Wijesundara, S. F. Lee, Z. Cheng, R. Davidson, H. P. V. Rupasinghe, "Carvacrol exhibits rapid bactericidal activity against *Streptococcus pyogenes* through cell membrane damage," *Scientific Reports*, vol. 11, art. no. 1487, 2021, DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-020-79713-0.

[11] V. Khwaza y B. A. Aderibigbe, "Antibacterial activity of selected essential oil components and their derivatives: A review," *Antibiotics*, vol. 14, no. 1, art. no. 68, 2025, DOI: https://doi.org/10.3390/antibiotics14010068.

[12] W. Mączka, M. Twardawska, M. Grabarczyk, K. Wińska, "Carvacrol—A natural phenolic compound with antimicrobial properties," *Antibiotics*, vol. 12, no. 3, art. no. 487, 2023, DOI: https://doi.org/10.3390/antibiotics12050824.

[13] S. Shah, K. P. Tryphena, G. Singh, A. Kulkarni, P. Pinjala, D. K. Khatri, "Neuroprotective role of carvacrol via Nrf2/HO-1/NLRP3 axis in rotenone-induced PD mice model," *Brain Research*, vol. 1832, art. no. 148826, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.brainres.2024.148954.

[14] M. Liu, G. Mao, X. Zhou, X. Wan, F. Zhang, L. Dai, Y. Chen, N. Dai, Y. Zhang, y Q. Du, "Carvacrol ameliorates DSS-induced intestinal inflammation in rats by suppressing the TLR4/NF-κB pathway," *Natural Product Communications*, vol. 17, no. 9, 2022, DOI: https://doi.org/10.1177/1934578X221130147.

[15] K. Zhang *et al.*, "*Bifidobacterium pseudolongum*-Derived Bile Acid from Dietary Carvacrol and Thymol Supplementation Attenuates Colitis via cGMP-PKG-mTORC1 Pathway," Advanced Science, vol. 11, no. 43, art. no. e2406917, 2024, DOI: https://doi.org/10.1002/advs.202406917.

[16] Y. Sun, H. Qu, X. Niu, T. Li, L. Wang, H. Peng "Carvacrol improves blood lipid and glucose in rats with type 2 diabetes mellitus by regulating short-chain fatty acids and the GPR41/43 pathway," *Korean Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 28, no. 1, pp. 49-62, 2024, DOI: https://doi.org/10.4196/kjpp.2024.28.1.1.

[17] D. Parada Venegas, M. K. De la Fuente, G. Landskron, M. J. González, R. Quera, G. Dijkstra, H. J. M. Harmsen, K. N. Faber, y M. A. Hermoso, "Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases," *Frontiers in Immunology*, vol. 10, art. no. 277, 2019, DOI: https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00277.

[18] M. Imran *et al.*, "Therapeutic application of carvacrol: A comprehensive review," *Food Science & Nutrition*, vol. 10, no. 11, pp. 3544–3561, Aug. 2022, DOI: https://doi.org/10.1002/fsn3.2994.

[19] N. Patwa *et al.*, "Targeting Gastrointestinal Cancers with Carvacrol: Mechanistic Insights and Therapeutic Potential," *Biomolecules*, vol. 15, no. 6, p. 777, May 2025, DOI: https://doi.org/10.3390/biom15060777.

[20] S. T. Krause *et al.*, "The biosynthesis of thymol, carvacrol, and thymohydroquinone in Lamiaceae proceeds via cytochrome P450s and a short-chain dehydrogenase," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 118, no. 52, Dec. 2021, DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.2110092118.

[21] I. Khan *et al.*, "Carvacrol inhibits cytochrome P450 and protects against binge alcohol-induced liver toxicity," *Food and Chemical Toxicology*, vol. 131, p. 110582, Jun. 2019, DOI: https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.110582.

[22] K. Sharma *et al.*, "Effect of essential oil components on the activity of steroidogenic cytochrome P450," *Biomolecules*, vol. 14, no. 2, p. 203, Feb. 2024, DOI: https://doi.org/10.3390/biom14020203.

[23] N. Preeti *et al.*, "Nanoemulsion: an emerging novel technology for improving the bioavailability of drugs," *Scientifica*, vol. 2023, pp. 1–25, Oct. 2023, DOI: https://doi.org/10.1155/2023/6640103.

[24] A. Akhlaq, M. Ashraf, M. O. Omer, and I. Altaf, "Carvacrol-Fabricated Chitosan Nanoparticle Synergistic Potential with Topoisomerase Inhibitors on Breast and Cervical Cancer Cells," *ACS Omega*, vol. 8, no. 35, pp. 31826–31838, Aug. 2023, DOI: https://doi.org/10.1021/acsomega.3c03337.

[25] A. Gamal *et al.*, "Synthesis of Carvacrol-Loaded Invasomes Nanoparticles Improved Acaricide Efficacy, Cuticle Invasion and Inhibition of Acetylcholinestrase against Hard Ticks," *Microorganisms*, vol. 11, no. 3, p. 733, Mar. 2023, DOI: https://doi.org/10.3390/microorganisms11030733.

Declaración sobre uso de Inteligencia Artificial (IA)

Los autores declaramos haber utilizado *ChatGPT* para la reorganización bibliográfica. Todos los resultados e información asistidos por IA fueron revisados, verificados y validados minuciosamente por los autores, quienes asumen plena responsabilidad por la precisión, coherencia e integridad del contenido publicado.