

TOXICIDAD A DOSIS REPETIDAS DEL USO DE LA CORTEZA DEL FRUTO CITRUS  
AURANTIFOLIA

ACUTE AND REPEATED DOSE TOXICITY FROM THE USE OF THE PEEL OF THE  
CITRUS AURANTIFOLIA

Autores: Isabel Luisa de la Cruz Rodríguez  
Especialista de 1er grado EGI Profesora auxiliar Facultad Salvador Allende  
[isabeldlcruz47@gmail.com](mailto:isabeldlcruz47@gmail.com)

DraC. Milagros T. García Mesa. Profesora Titular y Consultante  
[milagrosmesa@infomed.sld.cu](mailto:milagrosmesa@infomed.sld.cu)

Rafael Cancañón Brito. Profesor asistente  
[rafalcan1973@gmail.com](mailto:rafalcan1973@gmail.com)  
Licenciado en Gestión e Información en Salud

Alberto Adrian Martir González  
[Amg11amg2@gmail.com](mailto:Amg11amg2@gmail.com)  
Técnico en Ciencias Informáticas

Facultad Salvador Allende

La Habana

Año 2025

## Introducción

Se realiza una revisión de artículos sobre estudios de Citrus aurantifolia (Limon) referidos a toxicidad aguda por vía oral y tópica; la toxicidad a dosis repetidas por ambas vías. Para esto tenemos en cuenta: **Parte que se utiliza** corteza del fruto, **uso tradicional** bajar fiebres, **tipo de preparación para uso tópico** decocción, aplicación fricciones y **tipo de preparación para uso oral** digestiva (decocción o infusión).

**Palabras clave:** DeCS, Citrus aurantifolia, toxicidad, dosis repetidas, vía oral y tópica.

## Objetivo:

Investigar la toxicidad del Citrus aurantifolia por vía oral y dérmica en fases agudas y a dosis repetidas.

## Estrategia de búsqueda:

Se llevó a cabo una revisión exhaustiva y precisa, empleando estrategias de búsquedas utilizando los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS), bases de datos como **PubMed, Scielo, Pubmed, Lilacs, Scopus, Bireme** y la utilización de operadores lógicos (AND, OR, NOT), no encontrando artículos originales sobre toxicidad aguda por vía oral y tópica; la toxicidad a dosis repetidas por ambas vías.

## Desarrollo

**Toxicidad Aguda Oral:** se agregaron dos contenidos extraídos de las bases de datos sin utilización de filtro de tiempo en cuanto a los últimos años sobre la toxicidad de la Corteza de Citrus aurantifolia. No se encontraron publicaciones originales.

## Toxicidad aguda a dosis repetida

### Perfil químico y evaluación de la toxicidad in vivo del aceite esencial de Citrus aurantifolia inmaduro.(1)

El aceite esencial de Citrus aurantifolia (Christm.) Swingle (sin. C. MEDICA var. ACIDA Brandis) (familia: Rutaceae) es uno de los aceites más económicos disponibles en el mercado local. Si bien se acepta generalmente que no es tóxico para los órganos y células vitales, la mayoría de las personas se muestran escépticas respecto a su uso. En este estudio, se informa sobre la composición química y el estudio de toxicidad oral in vivo del aceite esencial de C. aurantifolia inmadura hallado en Ghana. La toxicidad del extracto de aceite esencial de C. aurantifolia se investigó mediante administración oral utilizando dos métodos: el estudio de toxicidad aguda de dosis única (SDS) y el método de dosis repetida. El aceite no presentó toxicidad aguda, pero en los estudios subcrónicos, los efectos fueron dependientes de la dosis

y el tiempo. La investigación del perfil químico del aceite mostró 9 constituyentes fitoquímicos (isómeros de germacreno (61,2 %), pineen (14 %), dímero de linalol (2,9 %), bornano (11 %), citral (2,9 %), anetol (1,5 %), anisol (1,1 %), safrol (0,3 %) y demitol (0,6 %)). Los estudios histopatológicos revelaron condiciones como necrosis, edema y reacción inflamatoria en el hígado, bazo y riñones. El aumento marginal de los parámetros bioquímicos por encima de los niveles normales y elevados de linfocitos (35,20–46,40 g/dl) demostraron una toxicidad leve entre los grupos de dosis de 100 mg/kg y 500 mg/kg en la etapa subcrónica. Los bajos niveles de hemoglobina (13,60 a 12,70 g/dL), VCM (34,20 a 24,0 fL) y HCM (40,20 a 36,40 g/dL), junto con los altos niveles de enzimas hepáticas, confirmaron la leve toxicidad del aceite en la fase subcrónica. Estos resultados demuestran que, a pesar de considerarse seguro, el aceite esencial de lima puede presentar leves efectos hematotóxicos, nefrotóxicos y hepatotóxicos.

La hoja se usa como loción para la fiebre y las enfermedades oculares. El otro componente del fruto de la lima que no se ha utilizado e ignorado localmente es su aceite esencial. La destilación al vapor y el prensado en frío son dos métodos principales utilizados para extraer aceite esencial de lima (*Citrus aurantifolia*), principalmente de la cáscara del fruto. Un estudio sobre los volátiles aromáticos en el aceite de lima ha revelado que la frescura y el aroma cítrico son el resultado de sus principales componentes, como: geranial, neural y linalol. Estos componentes son atribuibles a las inmensas propiedades (astringente, tónica, antiséptica, antiviral, antimicrobiana, restauradora, estimulante) del aceite. Sobre todo, también son responsables de los atributos promotores de la salud. En pequeñas dosis, el aceite esencial de lima es conocido por servir como aperitivo y abrir el apetito al olerlo. En ciertas zonas de Ghana, las personas se untan aceite esencial de lima en la piel para prevenir las picaduras de mosquitos, y algunos lo añaden al agua potable para realzar su sabor y como antioxidante. Uno de los principales usos del aceite esencial es la aromaterapia. Este régimen de tratamiento podría utilizarse para inducir la relajación, pero existe falta de información o evidencia que demuestre su eficacia en el tratamiento de esta afección. El uso inadecuado de aceites esenciales puede causar daños, incluyendo reacciones alérgicas e irritación de la piel, que son algunos de los efectos secundarios del uso inadecuado del aceite esencial de lima. Los niños, en particular, pueden ser el grupo más afectado por el uso inadecuado del aceite. El D-limoneno es uno de los principales componentes del aceite esencial de lima, del cual se ha informado que tiene ciertos efectos en los pulmones en ciertas concentraciones. Un ejemplo típico es la exposición pulmonar de voluntarios humanos al d-limoneno, que causó una disminución en la capacidad vital pulmonar en las dosis más. La investigación ha establecido que los problemas renales causados por el aceite esencial en humanos son raros y si ocurriera, usualmente se asocia con una sobredosis oral en dosis agudas. Mucho se ha establecido sobre los efectos adversos de los compuestos orgánicos volátiles (VOC), incluyendo los constituyentes del aceite esencial, en los pulmones y otros tejidos. Si la exposición es suficientemente alta, los VOC pueden causar irritación sensorial de las vías respiratorias caracterizada por irritación, cosquilleo, ardor, enfriamiento, calentamiento y escozor en las fosas nasales. La hiperactividad bronquial (BHR) también es un efecto adverso asociado con la exposición a los VOC. La exposición prolongada a concentraciones moderadas de mezclas de terpenos (un componente del aceite esencial) entraña un posible riesgo para la salud.

## **Objetivo del estudio**

El objetivo principal del presente trabajo fue investigar el perfil de toxicidad in vivo del aceite esencial verde.

## **Metodología**

### **Productos químicos y materiales**

Reactivos y productos químicos: El alcohol absoluto, el xileno, la parafina, el formaldehído y la eosina se adquirieron de Sigma Aldrich y se utilizaron sin purificación adicional. El aceite esencial de lima se extrajo mediante destilación al vapor en condiciones estándar de laboratorio, siguiendo el método descrito en la literatura con ligeras modificaciones.

### **Citrus aurantifolia y extracción de aceite esencial de lima verde (LEO)**

Los frutos verdes de *Citrus aurantifolia* se recolectaron de un pequeño pueblo llamado Amissakrom Ekroful en el distrito de Mfantseman, región central, Ghana, con el número de espécimen de referencia CCG-4615. El fruto fue identificado por un botánico (Sr. Ogoe) en el herbario de la Escuela de Ciencias Biológicas. Los frutos se lavaron y cortaron en dos partes, se molieron con un molino de corte (TECNAL, tipo Willye TE650) a un tamaño de partículas de 2,0 mm. Luego, el material de la suspensión se almacenó a temperatura ambiente (25 °C) con humedad (60 %) en un tambor y, posteriormente, se destiló a 80 °C. Se añadió sulfato de sodio anhidro (Merck, Alemania) al LEO extraído hasta el libre movimiento del sólido anhidro, se filtró y secó el LEO almacenado a temperatura ambiente para el análisis de GC y GC/MS.

### **Elucidación de los componentes químicos del aceite esencial de lima verde mediante cromatografía de gases y espectrometría de masas (GC/MS).**

Los aceites esenciales se analizaron mediante GC/MS (sistema capilar GC-cuadrupolo MS Shimadzu QP 5050A) con una columna capilar de sílice fundida DB-5 (30 m, 0,25 mm de diámetro interior, espesor de película de 0,25 µm). La temperatura del inyector y del detector se ajustó a 250 °C. El aceite esencial disuelto en metanol se inyectó a la temperatura inicial de la columna (80 °C) durante 3 min. La temperatura del sistema se incrementó hasta 275 °C (5 °C/min). El gas portador utilizado fue helio (1,56 ml/min). La cantidad comparativa de los constituyentes individuales totales del LEO se presentó como porcentaje del área del pico en relación con el área del pico total. La identificación cualitativa de los diferentes constituyentes se realizó comparando los tiempos de retención relativos con los valores estándar. Los espectros de masas de los componentes individuales también se compararon con compuestos de referencia auténticos o mediante índices de retención (IR).

## **Animal**

Se utilizaron 40 ratas Sprague Dawley de aproximadamente 8 semanas de edad y con pesos entre 70 y 230 g para el estudio. Las ratas Sprague Dawley de ambos sexos se adquirieron en el Noguchi Memorial Institute for Medical Research, Universidad de Ghana, Accra, y se mantuvieron en el Animal House Facility del Departamento de Ciencias Biomédicas, UCC, Cape Coast, Ghana. Las hembras eran nulíparas y no gestantes, y se separaron de los machos antes del experimento. Se permitió que los animales se acostumbraran en el laboratorio durante 7 días. Se alojaron en jaulas de poliestireno con el suelo protegido con aserrín para reducir la probabilidad de contacto doloroso con una superficie rígida. Los

animales se mantuvieron en una secuencia de luz-oscuridad de 12 h con pleno acceso a alimento y agua. El alimento se adquirió de GAFCO Trading Company, Tema. Además, se permitió que los animales se familiarizaran con las condiciones del establo (temperatura de 24 a 25 °C, humedad relativa del 60 al 70 %). Se cumplieron todos los requisitos éticos para el manejo de los animales, según lo definido en la Norma Nacional de EE. UU. Toda la experimentación animal, los procedimientos y las técnicas empleadas en este estudio se realizaron de acuerdo con las Directrices del Instituto Nacional de Salud para el cuidado y uso de animales de laboratorio.

### **Mantenimiento y aclimatación de los animales**

Tras la recepción de los animales, se permitió un periodo de aclimatación de una semana. Las ratas se mantuvieron en cuarentena en una habitación durante este periodo de aclimatación, mientras se les realizaba un examen clínico diario. Solo se emplearon ratas clínicamente sanas para el examen clínico. Las ratas se alojaron en jaulas de aluminio (32,7 x 40,6 x 19 cm) con virutas de madera blanda como lecho y se mantuvieron en las salas de animales del laboratorio. Los animales recibieron alimento y agua ad libitum. La muestra de prueba se administró por vía oral mediante sonda nasogástrica y se marcó a las ratas con un rotulador permanente.

#### Aprobación ética para estudios con animales

El estudio recibió la aprobación ética del Comité Ético sobre Animales del Departamento de Ciencias Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Salud Aliadas, Universidad de Cape Coast, Cape Coast, Ghana, de acuerdo con la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio, NIH, Publicación del Departamento de Servicios de Salud, EE. UU., n.º 83-23, revisada en 1985.

### **Diseño experimental**

Las cuarenta ratas se utilizaron para determinar la toxicidad del aceite esencial de lima. Un día antes de la prueba, las ratas se pesaron y se agruparon en cuatro. La variación de peso permitida entre los animales en cada grupo fue del 20%. Dado que no se esperaban efectos adversos con las dosis de 50 mg/kg de peso corporal/día, 100 mg/kg y 500 mg/kg, se realizó una prueba controlada para analizar la dosis de exposición repetida en ratas durante 24 h, 28 y 60 días, respectivamente, siguiendo las directrices 423 y 407 de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos. Estas dosis se eligieron para este trabajo porque no se registraron efectos adversos siguiendo un procedimiento similar de Nguni et al. (2018). Las dosis calculadas del aceite esencial (basadas en estudios de toxicidad aguda usando concentraciones graduadas de sustancia de prueba a través del método desarrollado por Chinedu et al. (Ver documento complementario)) se administraron por vía oral a los animales de la siguiente manera: Grupo 1, designado como dosis baja (50 mg/kg), Grupo 2: etiquetado como dosis media (100 mg/kg) y dosis alta (500 mg/kg) como grupo 3, y el Grupo 4 sirvió como control normal. El número total de animales en cada grupo fue diez (10).

### **Preparación de soluciones de aceite esencial de limón**

Se prepararon soluciones de aceite esencial (50, 100 y 500 mg/kg) determinadas a partir del estudio de toxicidad aguda (véase el documento complementario) pesando los volúmenes adecuados de aceite esencial de lima. Posteriormente, se disolvió en los volúmenes de agua

necesarios para obtener las concentraciones requeridas para cada grupo de tratamiento. Dado que el aceite es inmiscible con agua, se disolvió primero en 0,1 % de Tween 20 (un surfactante), seguido de su disolución en agua en una proporción de 1,14: 9,09: 89,00 mL de aceite, Tween 20 y agua, respectivamente.

### **Administración de aceite**

Se realizaron dos tipos diferentes de estudios de toxicidad en ratas experimentales: el estudio de dosis única (SDS), que analiza el efecto de una dosis única en las ratas experimentales. En este estudio, las ratas fueron monitoreadas a intervalos de una hora para observar cambios de comportamiento y toxicidad. Estos signos normalmente se presentan en forma de apnea, disnea, salivación, convulsiones, cambios en la actividad motora, etc., y se observaron durante 24 h. Los estudios de dosis repetidas implican estudios de larga duración de la alimentación diaria, el monitoreo de la toxicidad y los cambios fisiológicos. Las ratas del grupo control también recibieron el mismo tratamiento, excepto que se les proporcionó agua durante todo el experimento. Después de observar durante 28 días para los estudios subagudos y 60 días para los subcrónicos, las ratas fueron sacrificadas y la sangre se dispensó en tubos de química y tubos de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) para análisis de índices bioquímicos y hematológicos, respectivamente. Estos animales fueron sacrificados y disecados, y se extrajeron el bazo, el hígado, los pulmones y los riñones, que se conservaron en formalina y se procesaron. La última fase del estudio, la fase subcrónica, finalizó el sexagésimo día y se llevó a cabo de la misma manera que la fase subaguda.

### **Análisis hematológico y bioquímico**

Se analizaron sangre de ratas experimentales para parámetros hematológicos y bioquímicos siguiendo el procedimiento reportado en la literatura. Índices hematológicos: glóbulos rojos (RBC), hemoglobina (Hb), hematocrito (HCT), volumen corpuscular medio (MCV), hemoglobina corpuscular media (MCH), concentración de hemoglobina corpuscular media (MCHC), monocitos (MON), neutrófilos (NEU) y linfocitos (LYM) se determinaron mediante un analizador hematológico automatizado. El suero sanguíneo se muestreó en tubos vacutainer vacíos después de 5 minutos de centrifugación de la sangre completa. Se analizó el suero para determinar parámetros bioquímicos: alanina aminotransferasa (ATL), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (ALP), bilirrubina total (TB), proteína total (TP), colesterol total (CT), triglicéridos, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-C) utilizando kits de ensayo.

### **Análisis bioquímico**

Los analizadores químicos se emplean para analizar la cantidad de ciertos metabolitos, electrolitos, proteínas y fármacos en muestras de suero, plasma, orina, líquido cefalorraquídeo y otros fluidos corporales. En este estudio, las muestras de suero se cargaron en una bandeja y la prueba se programó a través de un escáner de código de barras. Los reactivos ya estaban almacenados en el analizador. El escáner de código de barras se utilizó para leer los órdenes de prueba de la etiqueta en cada tubo de ensayo. Los reactivos se distribuyeron en el recipiente de reacción, después de lo cual la solución se mezcló y se pasó a través de un calorímetro para medir su absorbancia mientras aún estaba en su recipiente de reacción. Luego se calcularon y registraron las concentraciones químicas como corresponde.

## **Análisis hematológico**

El analizador de hematología Abbot (SK 8800 Clase II) se utilizó para realizar esta prueba. Las muestras se colocaron en un solo archivo mediante enfoque hidrodinámico y flujo laminar, y las células se hicieron pasar a través de una celda de flujo para fines de conteo y análisis. Los glóbulos blancos se contaron y categorizaron mediante datos de dispersión de luz láser, a través de una dispersión polarizada multiángulo con técnica de separación. El ángulo de dispersión en función del tamaño celular, la forma nuclear del índice de refracción, la relación núcleo-citoplasma y la granularidad. También se utilizó la tecnología de dispersión óptica y fluorescencia con un láser de argón para contar glóbulos rojos y separar los parámetros del recuento diferencial de leucocitos.

## **Análisis histológico**

El análisis histológico se realizó siguiendo el método de la literatura. En primer lugar, el tejido pasó por un corte de tejido donde se cortó en trozos más pequeños para encajar en los casetes de tejido y en formalina. Las secciones de tejido se colocaron en una máquina de procesamiento de tejido automatizada (Leica TP 1020) para comenzar el procesamiento del tejido. Esto consistió en cuatro etapas, fijación continua con formalina para preservar la estructura física del tejido y prevenir cambios post mortem. Deshidratación con alcohol graduado, es decir, del 75% al 100% (absoluto) para eliminar toda el agua del tejido y permitir la infiltración de tejido por solventes no polares. La limpieza del alcohol del tejido con xileno y la infiltración con cera de parafina fue la última etapa de la etapa de procesamiento del tejido, después de lo cual se realizó la inclusión del tejido.

## **Inclusión de tejido**

En este paso, se utilizaron moldes metálicos junto con cera fundida para moldear el tejido en bloques utilizando el centro de inclusión (Leica EG 110 H). Los bloques de tejido se refrigeraron para endurecerlos, tras lo cual se realizó una microtomía. Los bloques de tejido se cortaron en láminas finas utilizando el micrótopo (Leica RM 2125 RT). Las secciones se cortaron a 5 micras, se flotaron en un baño de flotación (Thermos Scientific MH 8516 x 6) a una temperatura un 10 % inferior a la de la parafina (56 °C) y se seleccionaron con la ayuda de un portaobjetos. Los portaobjetos se secaron en un horno de aire caliente (Thermos Scientific modelo 652) durante la noche.

## **Tinción**

Tras el secado, los tejidos se tiñeron en la máquina de tinción (Leica ST 4040), que contenía tres cambios de xileno y varios cambios de alcohol. Los portaobjetos se dejaron pasar por el xileno y el alcohol. A continuación, se tiñeron con hematoxilina durante 10 a 15 minutos para teñir los núcleos de púrpura. Posteriormente, se tiñeron con eosina durante 60 segundos para teñir los componentes citoplasmáticos de rosa. Posteriormente, se pasaron por alcohol graduado para eliminar el exceso de agua del tejido teñido.

## **Montaje**

Las secciones de tejido se montaron con medio de montaje DPX, se cubrieron con cubreobjetos y se examinaron al microscopio. Finalmente, se realizó un examen histopatológico de la arquitectura microscópica de los tejidos en portaobjetos de hematoxilina

y eosina. Se utilizaron criterios de clasificación cuantitativa: nulo (0-5), leve (>5-24), moderado (>24-50) y grave (>50) para cuantificar las lesiones patológicas identificadas en las secciones histológicas.

### **Análisis estadístico**

El análisis de datos se realizó con el programa SPSS versión 21.0. Los datos se presentaron como gráficos y tablas en línea con la media  $\pm$  EEM. Se empleó una prueba ANOVA unidireccional para analizar las desviaciones en la toxicidad de los diferentes grupos de animales. Para comparar los grupos control y tratamiento, se utilizó la prueba t de muestras independientes para determinar la significancia de la diferencia. Estas pruebas se realizaron con un nivel alfa de 0,05.

### **Resultados**

#### **Composición química del aceite esencial de limón**

Explotando los cromatogramas de monitoreo de iones únicos (SIM) creados a través de m/z precisos que representan terpenos como se informa en la literatura, se generaron los espectros MS respectivos de los componentes del aceite esencial y se calcularon las fórmulas moleculares con base en la base de que las razones de ajuste isotópico (iFit) eran cercanas a cero. El análisis GC/MS del aceite esencial de lima verde identificó diez (10) fitoquímicos como constituyentes. De estos, dos isómeros de germacreno fueron los componentes principales (61,2%), seguidos de pineen (14%) y bornane (11%) respectivamente. El resto de los componentes fueron trazas como sigue: dímero de linalol (2,9%), anisol (1,1%), anetol (1,5%), safrol (0,3%), citral (2,9) y 2,6-dimetilheptan-2-ol (demitol) (0,6%). Otros constituyentes químicos estaban en pequeña cantidad indefinida. La Tabla 1 representa los tiempos de retención de los componentes principales. Por ejemplo, el componente etiquetado como 9 en el espectro GC con m/z 152 fue identificado como citral con un patrón de fragmentación típico de este compuesto representado en los espectros MS en la comparable a los datos de la literatura. Las características de los compuestos detectados fueron buscadas y confirmadas por la base de datos en línea del Dictionary of Natural Products ([dnp.chemnetbase.com/](http://dnp.chemnetbase.com/)) así como por comparación con otros datos publicados. Las moléculas fueron identificadas positivamente a través de patrones de fragmentación molecular individuales, Esquema S1-5). Con base en los patrones de fragmentación MS, varios componentes de terpenos fueron identificados tentativamente. Por consiguiente, las moléculas 2, 3 y 4, fueron identificadas como los isómeros de germacreno y dímero de linalol respectivamente. Por ejemplo, la molécula 1 en un tiempo de retención (Rt) de 5,05 min. mostró un ion precursor en m/z 136 [M+H] (C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>) y la descomposición química de esta molécula resultó en un ion molecular de m/z 121. Se predice que esto es una pérdida de la fracción de metilo (-15 Da) después de un posible reordenamiento de 1,2 metilo del derivado dimetílico del pineno a un derivado más estable del  $\beta$ -pineno. Iones de productos en m/z93 corresponde a la pérdida del grupo propenilo (cuarenta y tres unidades de masa (-43 Da) también se observó que era el pico bajo con 100%. El componente se registra tentativamente como  $\beta$ -pineno ya que la abundancia del ion M/e = 41 es más de la mitad del pico base mientras que la del isómero  $\alpha$  siempre es menos de un cuarto. Esta molécula (m/z 136) también se distingue de otros isómeros como el limoneno que tiene su pico base en m/z 68. Con base en los patrones de fragmentación de los bloques de construcción respectivos, las moléculas 1 a 10 se identificaron positivamente y

se caracterizaron de manera similar a como se presenta en la sección de documentos complementarios.

## **Conclusiones**

En general, parece que el consumo de aceite esencial de lima provoca daño celular (necrosis) y desencadena una respuesta inflamatoria en los tejidos. Estos efectos se atribuyen principalmente al  $\beta$ -pineno, el trans-anetol, el germacreno D y el linalol, principales componentes del aceite identificados por cromatografía de gases/espectrometría de masas (GC/MS). Los resultados actuales indican que la exposición continua al aceite podría provocar disfunción orgánica. Sin embargo, el aceite no parece provocar signos de toxicidad aguda ni tener un efecto significativo sobre el peso. A partir de los resultados obtenidos, se puede concluir que el aceite tiene algún tipo de efecto tóxico en algunos órganos vitales en la fase subcrónica. Considerando los efectos patológicos observados en los diversos tejidos y el hecho de que estos efectos se agravaron con el aumento de la dosis y el tiempo de exposición al aceite, será crucial realizar más investigaciones para explicar este concepto. A partir de los resultados, se recomienda realizar pruebas mecanicistas para determinar con exactitud cómo el aceite causa los cambios observados en los órganos. Se deben considerar otras vías de administración, dado que el aceite se utiliza de diversas maneras.

## **Actividad antioxidante in vitro y toxicidad de extractos hidroalcohólicos de hojas de Citrus spp. (Rutaceae).(2)**

Fototoxicidad y toxicidad de los aceites esenciales de cítricos

En general, se informa que los CEO no son tóxicos, no cancerígenos y no mutagénicos, pero pocos trabajos revelaron una toxicidad leve que se debió principalmente a efectos fototóxicos de algunos CEO. CitaciónSe ha informado que los aceites esenciales de bergamota, lima y naranja amarga han causado fototoxicidad de baja a moderada e irritación o sensibilización de la piel en conejos y ratones. El bergapteno y las furocumarinas presentes en algunos CEO son las principales moléculas policíclicas que absorben los fotones ultravioletas, los almacenan durante un tiempo y luego los liberan en una ráfaga sobre la piel, lo que produce fototoxicidad. El aceite esencial de bergamota expresado provocó graves efectos fotodermatotóxicos en ratones y cerdos sin pelo. Los aceites destilados normalmente no son fototóxicos, pero los aceites expresados siempre tienen un riesgo bajo a moderado de fototoxicidad que podría atribuirse a la presencia de furanocumarinas. El aceite esencial de limón exhibió efectos fototóxicos que podrían deberse a la presencia de oxipeucedanina, que es un derivado de la furocumarina y fue capaz de causar fotopigmentación en la piel de cobayas de color. Sin embargo, en plantas, los efectos fototóxicos de algunos aceites esenciales podrían inhibir la germinación y el alargamiento de las semillas de ciertas malezas, lo que podría servir como un posible bioherbicida para el control de malezas. Los aceites esenciales de Citrus aurantifolia mostraron una reducción significativa en la germinación de tres malezas monocotiledóneas seleccionadas: Avena fatua, Echinochloa crus-galli y Phalaris minor, en concentraciones de entre 0,10 y 1,50 mg/mL. Además, de Citrus limonmostró una inhibición efectiva en la elongación radical de semillas germinadas S. lycopersicum y L. sativum. C. myrtifolia y C. bergamia mostraron una inhibición significativa contra la germinación de P. oleracea a concentraciones iniciales de 100 y 10  $\mu$ g/mL y concentraciones finales de 100,

10 y 1 µg/mL. Cabe señalar que se ha informado que el Citrus aurantifoliarico en citral exhibe supresión de la médula ósea en ratas y, por lo tanto, se consideró mielotóxico. Recientemente, nuestro grupo informó sobre una toxicidad leve en animales alimentados con dosis de 100 y 500 mg/kg de aceite esencial de lima verde en etapa subcrónica. La investigación reveló la capacidad del aceite esencial de lima verde para afectar la lesión celular, específicamente la necrosis y la respuesta inflamatoria en los tejidos, lo que podría provocar disfunción orgánica. Se sospecha que esto se debe a ciertos componentes como el β-pineno, el trans-anetol, el germacreno D y el linalol. Los datos de esta revisión demuestran que algunos aceites esenciales cítricos pueden causar efectos mielotóxicos, hematotóxicos leves, nefrotóxicos y hepatotóxicos in vivo en altas concentraciones.

La evaluación de la toxicidad de extractos vegetales es indispensable con el objetivo de considerar un tratamiento seguro, permite la definición de la toxicidad intrínseca de la planta y los efectos de una sobredosis aguda. Pocos son los estudios sobre evaluación de la toxicidad frente a A. salina de extractos de especies de cítricos. **En la literatura consultada solo se encontró un estudio en extractos de corteza del fruto de C. aurantium**, donde los resultados se compararon con estudios de toxicidad realizados en ratones, que mostraron una buena correlación entre los mismos, demostrando la confiabilidad de este método. La toxicidad mostrada por extractos de corteza del fruto de C. aurantium fue similar a la mostrada por los extractos obtenidos en este trabajo.

## CONCLUSIONES

La evaluación de la seguridad de las preparaciones tradicionales de la corteza de Citrus aurantium indica que, aunque en general los aceites esenciales de cítricos no son considerados altamente tóxicos, existen ciertos riesgos asociados a su uso, especialmente en concentraciones elevadas o con exposición prolongada. La literatura señala que algunos componentes del aceite, como el β-pineno, trans-anetol, germacreno D y linalol, pueden provocar daño celular, necrosis e inflamación en tejidos, sugiriendo potenciales efectos tóxicos en órganos vitales en fases subcrónicas. Además, se ha documentado que ciertos compuestos presentes en los aceites cítricos, incluyendo furanocumarinas como el bergapteno, pueden causar fototoxicidad y sensibilización cutánea, aunque estos efectos están más relacionados con aceites expresados o concentraciones específicas.

Por otro lado, la evidencia en bases de datos y estudios publicados indica que los extractos de Citrus aurantium, incluyendo la corteza, muestran una toxicidad moderada en modelos animales, con efectos que pueden incluir disfunción orgánica en dosis altas o exposiciones prolongadas. Sin embargo, no se encontró información que sugiera una toxicidad aguda significativa o efectos carcinogénicos en las preparaciones tradicionales, siempre que se utilicen en dosis apropiadas y con precaución.

En conclusión, las preparaciones tradicionales de la corteza de Citrus aurantium parecen tener un perfil de seguridad aceptable en el contexto de su uso habitual, pero existen riesgos potenciales asociados a la exposición continua o en dosis elevadas, principalmente relacionados con efectos subcrónicos en órganos y sensibilidad cutánea por fototoxicidad. Por ello, es recomendable realizar estudios adicionales, de toxicidad a largo plazo, para definir

límites seguros de uso y minimizar riesgos. Además, se debe considerar la vía de administración y las concentraciones empleadas en las preparaciones tradicionales para garantizar un uso seguro y efectivo.

### **Referencias Bibliográficas**

1. Adokoh CK, Asante DB, Acheampong DO, Kotsuchibashi Y, Armah FA, Sirikiy I, et al. Chemical profile and in vivo toxicity evaluation of unripe *Citrus aurantifolia* essential oil. *Toxicol Rep* [Internet]. 12 de julio de 2019 [citado 22 de mayo de 2025];6:692-702. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6657022/>
2. Ojito Ramos K, Herrera Sánchez Y, Vega Pérez N, Portal Villafañá O. Actividad antioxidante in vitro y toxicidad de extractos hidroalcohólicos de hojas de *Citrus* spp. (Rutaceae). *Rev Cubana Plant Med* [Internet]. diciembre de 2012 [citado 22 de mayo de 2025];17(4):368-79. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1028-47962012000400008&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1028-47962012000400008&lng=es&nrm=iso&tlng=es)