Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas
ISSN: 1870-0195
rmcf@afmac.org.mx
Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.
México

de la Rosa-Hernández, Martina; Wong-Paz, Jorge E.; Muñiz-Márquez, Diana B.; Carrillo-Inungaray, María L.; Sánchez-González, José M.
Compuestos fenólicos bioactivos de la toronja (Citrus paradisi) y su importancia en la industria farmacéutica y alimentaria
Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, vol. 47, núm. 2, abril-junio, 2016, pp. 22-35
Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.
.png, México

Disponible en: http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57956610003

Cómo citar el artículo
Número completo
Más información del artículo
Página de la revista en redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Revisión bibliográfica

Compuestos fenólicos bioactivos de la toronja (*Citrus paradisi*) y su importancia en la industria farmacéutica y alimentaria

Bioactive phenolic compounds in grapefruit (*Citrus paradisi*) and its importance in the pharmaceutical and food industry

Martina de la Rosa-Hernández,[1] Jorge E. Wong-Paz,[2] Diana B. Muñiz-Márquez,[2*]
María L. Carrillo-Inungaray,[1] José M. Sánchez-González[1]

[1]Laboratorio de Investigación en Alimentos, Unidad Académica Multidisciplinaria Zona Huasteca, Universidad Autónoma de San Luis Potosí
[2]Departamento de Ingenierías, Instituto Tecnológico de Ciudad Valles, Tecnológico Nacional de México

Resumen

Los cítricos son una fuente natural de antioxidantes, debido a su contenido alto de polifenoles, flavonoides y terpenos. Actualmente el reconocimiento de estas biomoléculas y su estrecha relación con la salud humana se ha convertido en un área de estudio novedosa en constante crecimiento. En esta revisión se mencionan los recientes trabajos científicos realizados con la toronja (*Citrus paradisi*), haciendo particular énfasis en la importancia de sus componentes bioactivos y actividades biológicas aplicables en el aréa medica, farmacéutica, alimentaria y ambiental. Además, las cáscaras y semillas son los residuos generados ricos en antioxidantes y antimicrobianos naturales que no han sido explotados en su totalidad.

Abstract

Citrus fruits are a natural source of antioxidants, due to its high content of polyphenols, flavonoids and terpenes. Recently the recognition of these biomolecules and their close relationship with human health has become a new area of study, in constantly growing. This review mentions to the recent scientific work realized with grapefruit (*Citrus paradisi*), doing emphasis particular on the importance of its components bioactives and biological activities in the area medical, pharmaceutical, food and environmental. Besides, the waste generated mainly are peels and seed, rich in antioxidants and antimicrobial compounds that has not been exploited in its totality.

Palabras clave: *Citrus paradisi*, compuestos bioactivos, polifenoles, flavonoides, residuos-agroindustriales.

Key words: *Citrus paradisi*, bioactive compounds, polyphenols, flavonoids, agroindustrial wastes.

Correspondencia:
*Dra. Diana B. Muñiz Márquez
Departamento de Ingenierías
Instituto Tecnológico de Ciudad Valles
Tecnológico Nacional de México
Carretera al Ingenio Plan de Ayala Km. 2
Col. Vista Hermosa, C.P. 7901
Ciudad Valles, San Luis Potosí, México
Teléfono: 01 (481) 381 2044
Correo electrónico: diana.marquez@tecvalles.mx

Fecha de recepción: 19 de octubre de 2016
Fecha de recepción de modificaciones: 15 de diciembre de 2016
Fecha de aceptación: 13 de enero de 2017

Introducción

El cultivo de los cítricos genera en la actualidad una importante riqueza en México y otros países, ya que constituyen el principal producto frutícola a nivel mundial.[1] Hoy en día, la demanda o aceptación de estas frutas está basada principalmente en su valor nutricional, aunado a su sabor, aroma agradable, características estéticas (color y textura) y físico-químicas (peso, tamaño e índice de madurez).[2-4] Los principales países productores de cítricos en el mundo son China, Brasil, India y Estados Unidos.[1] Siendo el limón, la mandarina, naranja, toronja y lima las especies más producidas. Actualmente China, al ser el primer productor de fruta cítrica fresca ha tenido un estimado anual de 29570 miles de toneladas producidas, Brasil y Estados Unidos le siguen con una estimación de 17750 y 9147 miles de toneladas respectivamente. México, por su parte se encuentra en cuarto lugar con una producción de 6370 miles de toneladas anuales aproximadamente.[5]

La citricultura en México, se realiza en poco más de medio millón de hectáreas, en 23 entidades federativas, de las cuales, Veracruz es el estado más productivo, San Luis Potosí y Tamaulipas continúan la lista, al igual que Puebla y Nuevo León.[6] Los denominados cítricos dulces, es decir la naranja, toronja, mandarina y tangerina ocupan casi el 80% de las superficies cultivadas en el país.[6]

La siguiente revisión comprende el análisis de algunas investigaciones científicas realizadas en los últimos años sobre el aprovechamiento de los compuestos bioactivos presentes en la toronja (*Citrus paradisi*), mismos que han sido relacionados con la capacidad para reducir el riesgo de desarrollar varios tipos de cáncer[7], prevenir la nefritis por lupus, la artritis reumatoide, estimular la pérdida de peso, reducción de efectos hipocolesterolémicos[8], mejorar el perfil lipídico plasmático[7] y ejercer un efecto vasodilatador coronario[9]. Su potencial antimicrobiano se ha registrado contra bacterias Gram negativas, hongos del género *Aspergillus*, *Penicillium*[10] y levaduras a través de la apoptosis celular.[11] Otros estudios especifican propiedades hepatoprotectoras, tanto antidrepresivas[12-13] en el comportamiento al reducir la ansiedad, depresión y actividades biológicas mediadas por el sistema nervioso central.[14]

Así mismo, se describen los principales compuestos bioactivos y propiedades biológicas de *C. paradisi*, como son la actividad antifúngica,[15-16] antiinflamatoria, antioxidante, anticancerígena,[12] antimicrobiana,[17] antiviral, astringente y conservante estudiadas en extractos de semilla, pulpa y tallo para usos terapéuticos[8] y aplicaciones farmacológicas. Por último, se describe la situación actual en la obtención de metabolitos de interés utilizando residuos orgánicos de cítricos, por mencionar la naringina, neohesperidina, hesperidina, poncirina, limoneno, tangeretina, aurapteno, nobiletina, umbeliferona, estigmasterol, β-sitosterol, α-pineno, sabineno, etc.[12] Por lo anterior, la siguiente revisión tiene el objetivo de enfatizar la importancia del uso de los compuestos bioactivos presentes en la toronja (*Citrus paradisi*) y su aplicación en distintos campos de la medicina, farmacia, alimentación y ambiental.

Aspectos generales de los cítricos

Los cítricos pertenecen a la familia Rutaceae, dentro de la subfamilia Aurantioideae en tres géneros: *Citrus*, *Poncirus* y *Fortunela*, en donde "*Citrus*" es el género más importante.[18] En este último grupo, las especies más representativas son la naranja (*Citrus sinensis*), la mandarina (*Citrus reticulata*), el limón (*Citrus aurantifolia*) y la toronja (*Citrus paradisi*). Se sabe que se originaron en las áreas subtropicales y tropicales de Asia, considerándose a China como el centro de origen.[19] Por otro lado, estos son capaces de crecer y fructificar en condiciones ambientales muy diversas, desde climas subtropicales relativamente fríos hasta zonas tropicales cálidas.[20]

En la figura 1 se indica la estructura anatómica de la toronja, todos los cítricos se componen de dos partes principales, la corteza y los segmentos. La corteza está formada por el epicarpio y el mesocarpio, que forman parte de la superficie coloreada, llamada flavedo, los segmentos forman el endocarpio, el cual está compuesto por la protopectina, pectina, azúcares, minerales, flavonoides, aminoácidos, vitamina C, entre otros.[21-22]

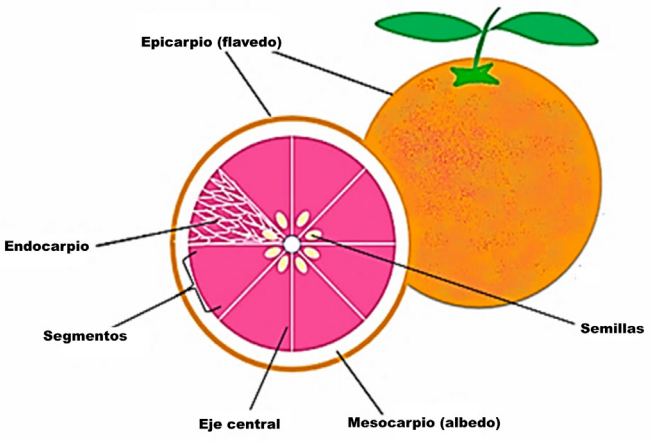


Figura 1. Estructura anatómica general de los cítricos en C. paradisi

Los carotenoides, vitaminas, aceites esenciales, celulosas, carbohidratos solubles, protopectina, pectina, flavonoides y aminoácidos son las sustancias más importantes del flavedo y mesocarpio.[21-22] El jugo contiene azúcares como glucosa, fructosa y sacarosa, además de ácido cítrico, málico, tartárico, vitamina C y B.[22]

Toronja (*Citrus paradisi*)

La toronja (*Citrus paradisi*), también llamada pomelo o pamplemusa es un híbrido cuyo origen de acuerdo a varias investigaciones, se trata del cruce natural entre el naranjo dulce (*C. sinensis*) y el pummelo (*C. maxima*) producido en la India Occidental. Hoy en día es la segunda fruta cítrica más importante a nivel mundial; debido a sus múltiples beneficios se ha convertido en una medicina popular utilizada en varios países.[12] La toronja es cultivada en países tropicales y subtropicales, siendo los mayores productores a nivel mundial: Estados Unidos, Sudáfrica, China, Israel y México.[23]

Las diferentes especies de este fruto cítrico se dividen por el color de la pulpa, van desde el amarillo, rojo, rosa, pasando hasta por el anaranjado (pigmentadas); estas últimas deben su color a la presencia de carotenoides (licopenos) que son pigmentos antioxidantes. Mientras más sea el contenido de estos pigmentos, mayor es la tonalidad de la pulpa, independientemente al color de la cáscara.[23] Las variedades mayormente conocidas de toronja de carne blanca, son la Duncan y Marsh; para las de especie de carne rosada o roja se encuentran la Star Ruby, Red Blush y Río Red.[18]

Composición química y compuestos bioactivos de la toronja (*C. paradisi*)

El género *Citrus* es también conocido por la acumulación de compuestos biológicamente activos en casi la totalidad de la fruta; dentro de los más representativos están las cumarinas, flavonas, flavonoides libres y/o glicosilados y algunos compuestos volátiles como los terpenos, responsables de

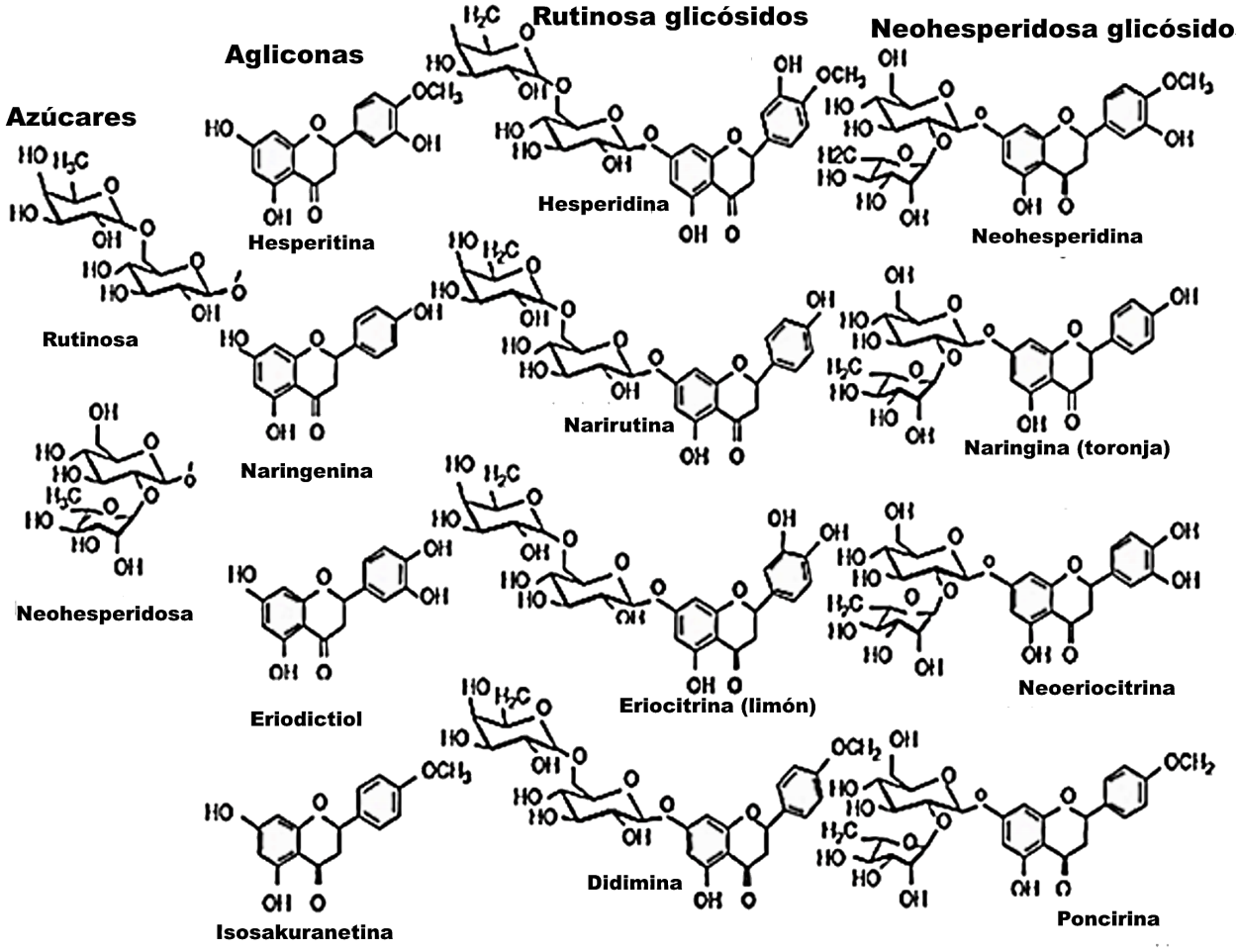


Figura 2. Estructuras de flavanonas en las formas de agliconas y glicósidos presentes en los cítricos.[7,26]

las características aromáticas de los cítricos.[24] Este tipo de moléculas bioactivas son constituyentes extranutricionales que están presentes en una gran variedad de fuentes naturales, principalmente en vegetales y frutas.[25]

Los principales constituyentes químicos obtenidos a partir de este grupo de frutas son la naringina, hesperidina, neohesperidina, poncirina, tangeretina, nobiletina, aurapteno, umbeliferona, β-sitosterol, estigmasterol, α-pineno, limoneno y sabineno.[12] La naringina (naringenina-7-neohesperidosida), hesperidina (hesperitina-7-rutinósido) poncirina, neohesperidina (hesperitina-7-neohesperidosida), didimina, narirutina (naringenina-7-rutinósido), neoeriocitrina (heridictiol-7-neohesperidosida) y eriocitrina son flavonas glicosídicas (moléculas con restos de azúcar) presentes en cáscaras de cítricos. Las flavanonas agliconadas (moléculas no unidas a restos de azúcar) estudiadas en cítricos incluyen la naringenina (40,5,7-trihidroxiflavanona), hesperetina (30,5,7-trihidroxi-40-metoxiflavanona), isosakuranetina (3,5-dihidroxi-40-metoxiflavanona) y eriodictiol (5,7,30,40 tetrahidroxiflavona)[7,26] Las estructuras químicas de algunas flavanonas en la forma de agliconas y glicósidos se muestran en la figura 2. La tangeretina, nobiletina y sinensetina son polimetoxiflavonas también registradas en estos frutos.[7,12,27]

Los constituyentes químicos presentes en cítricos son de gran interés para la investigación en las áreas químico-médica, bioquímica, químico-orgánico-vegetal,[28] desde el punto de vista farmacológico y alimentario son importantes ya que estas sustancias naturales han demostrado tener un efecto directo en la salud humana.

Compuestos polifenólicos y flavonoides en la toronja (*Citrus paradisi*)

Los polifenoles constituyen uno de los grupos de sustancias más ampliamente distribuidos en el reino vegetal, se pueden

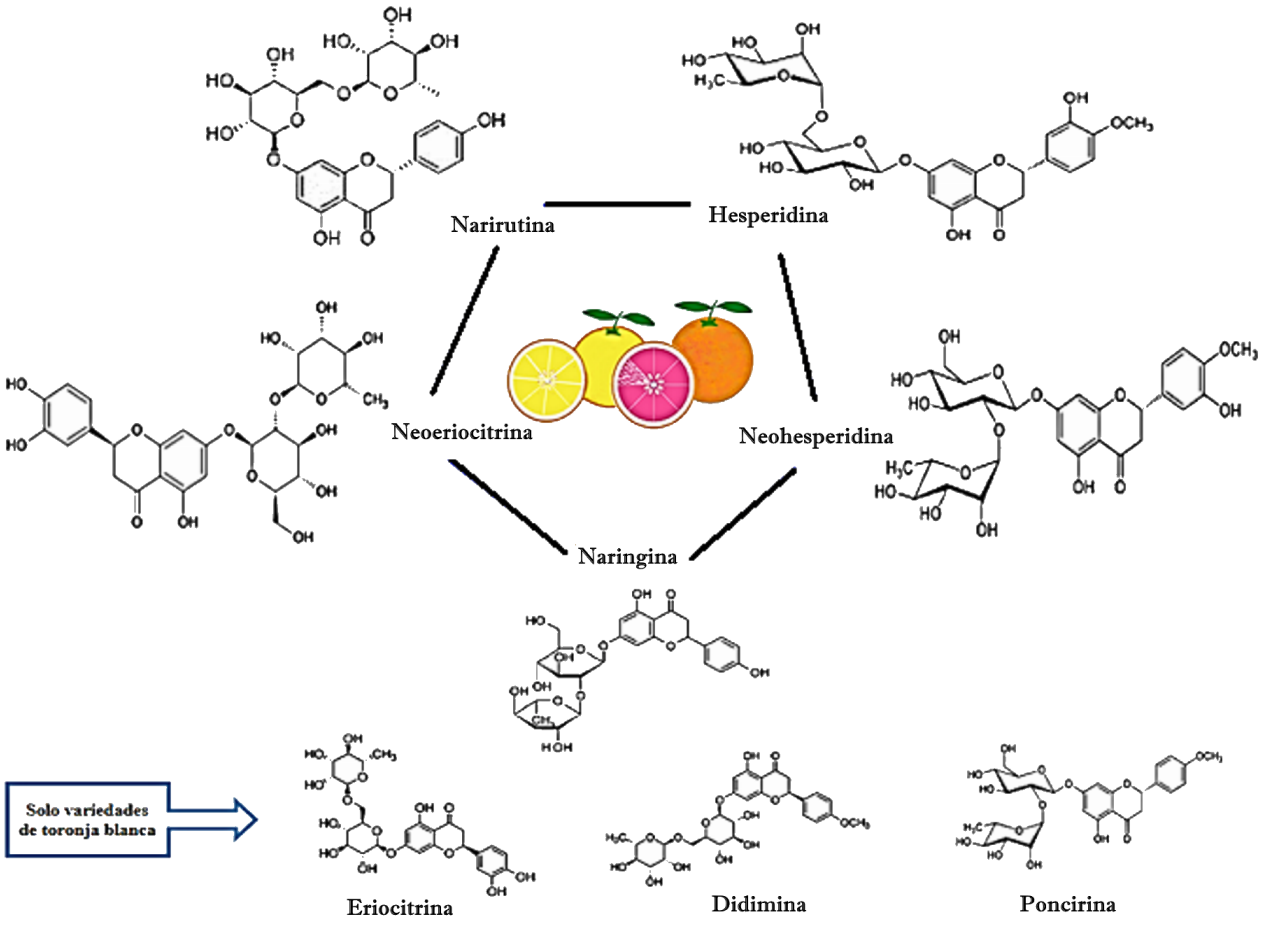


Figura 3. Compuestos presentes en variedades de toronja blanca y rosa (hesperidina, naringina, narirutina, neoeriocitrina y neohesperidina); la didimina, eriocitrina y poncirina se incluyen solo para la variedad de toronja blanca.

dividir en diferentes clases de acuerdo con el número de anillos de fenol y los elementos estructurales vinculados a sus unidades básicas.[29] Estos comprenden una gran variedad de compuestos divididos en varias clases: ácidos hidroxibenzóicos, ácidos hidroxicinámicos, antocianinas, proantocianidinas, flavonoides, estilbenos y lignanos.[30]

En la toronja (*C. paradisi*) los altos contenidos de polifenoles, en especial son los del tipo esqueleto C_6-C_3-C_6 son los flavonoides, flavonas e isoflavonas.[31] Los flavonoides están presentes en la mayoría de las plantas, sin embargo, existen unos que son específicos de los cítricos, estos compuestos son: las flavononas glicosídicas y las flavonas polimetoxiladas.[32] También se ha demostrado que contienen cumarinas, furocumarinas y flavonoles, tanto en las formas libres y glicosiladas.[33]

Peterson *et al*., (2006) determinaron el contenido de flavanonas individuales y totales presentes en la toronja (*C. paradisi*), obteniendo rendimientos de 27 mg de flavanonas por cada 100 g de jugo analizado, el compuesto mayoritario fue la naringina. También reportaron el contenido de flavanonas totales en especies de toronja roja y rosa, sin embargo, fueron menores respecto a la especie blanca; pero los compuestos glicósidos individuales no fueron significativamente diferentes entre las dos variedades. Los componentes identificados para la variedad de toronja blanca son la didimina, eriocitrina, hesperidina, naringina, narirutina, neoeriocitrina, neohesperidina y poncirina; mientras que hesperidina, naringina, narirutina, neoeriocitrina y neohesperidina son para las especies de toronja rosa,[7] todos representados en la figura 3. Por su parte, Gorinstein *et al*., (2004) nos dicen que los ácidos fenólicos más importantes reportados en el zumo de toronja son ácidos p-hidroxicinámicos (AcHx): destacando al ácido ferúlico, p-cumárico, sinápico, caféico y ácido clorogénico[34-35] (figura 4).

Unas de las primeras investigaciones para conocer el contenido fenólico de la toronja (*C. paradisi*) fue hecha por Pegel *et al*., (1991) en donde estudiaron la distribución del ácido caféico, p-cumárico, ferúlico, y sinápico en el zumo de toronja; encontraron que el ácido ferúlico es el que más predomina. Lo anterior demuestra la riqueza de componentes fenólicos de la toronja, así como la importancia de la utilización de estos, debido a que presentan propiedades anticancerígenas, antiinflamatorias y antioxidantes.[36]

Xi *et al*., (2015) analizaron los compuestos fenólicos de nueve variedades de pomelo originarios de China, diferentes partes se obtuvieron, incluidos los flavedos, albedos, segmentos de membranas, pulpa y semillas; registraron a la naringina y neohes-peridina como flavonoides dominantes. El flavedo en todos los casos tuvo altos contenidos de naringina y neohesperidina, 5666.82 y 1022 µg/g de Peso Seco respectivamente. De esta misma investigación el ácido fenólico más importante encontrado en las muestras analizadas fue el ácido gálico, la pulpa tuvo el mayor contenido de este con 343.07 µg/g PS, además de ácido clorogénico (110.23 µg/g PS), ácido caféico (53.86 µg/g PS) y ácido ferúlico (23.12 µg/g PS). En general, el flavedo que se localiza en la cáscara era rico en flavonoides, mientras que el jugo tenía grandes cantidades de ácidos fenólicos.[37]

Hasta ahora son varios los enfoques en la determinación de los constituyentes bioactivos de la toronja (*Citrus paradisi*),

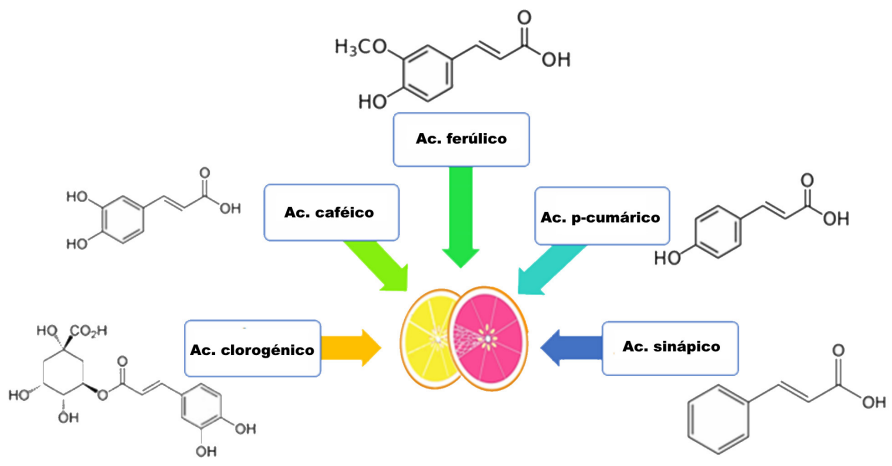


Figura 4. Ácidos fenólicos hidroxicinámicos más importantes reportados para el zumo de diferentes variedades de *Citrus paradisi*.

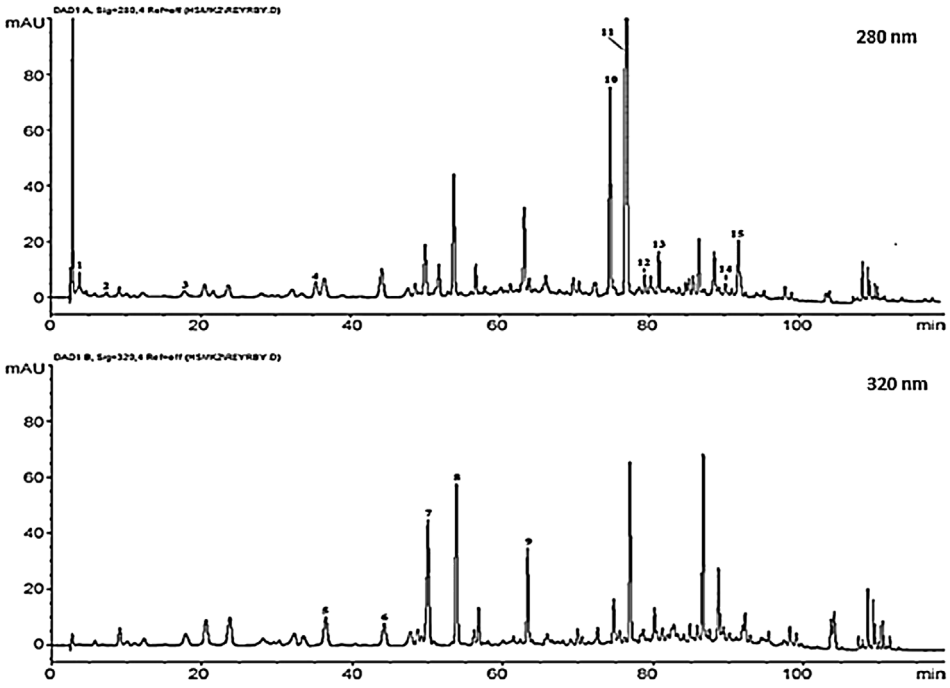


Figura 5. Cromatogramas obtenidos para 15 compuestos fenólicos detectados en jugos de *C. paradisi a* 280 nm (Ácidos hidroxibenzóicos y flavanonas) y 320 nm (Ácidos hidroxicinámicos); picos (1) Ac. gálico, (2) Ac. Protocatéquico, (3) Ac. p-hidroxibenzoico, (4) Ac. Vinílico, (5) Ac. Caféico, (6) Ac. Clorogénico, (7) Ac. p-Cumárico, (8) Ac. Ferúlico, (9) Ac. Sinápico, (10) Narirutina, (11) Naringina, (12) Hesperidina, (13) Neohesperidina, (14) Didimina y (15) Poncirina.[38]

debido a su aplicación en la industria y propiedades farmacológicas. Ortuño *et al*., (2006) analizaron el contenido de compuestos flavonoides en varios frutos maduros de *C. paradisi,* los resultados mostraron que la variedad de toronja Star destaca por sus altos contenidos de naringina y hesperidina. Además de la presencia de las polimetoxiflavonas: heptametoxiflavona, nobiletina y tangeretina en todas las variedades analizadas.[38]

Kelebek (2010), determinó la composición química del jugo y zumo de toronja variedades: Rio Red, Star Ruby, Ruby Red y Handerson, la cuantificación e identificación de azúcares, ácidos orgánicos y compuestos fenólicos se hizo mediante un análisis con HPLC (figura 5). Se reportó que la sacarosa, glucosa y fructosa fueron los azúcares presentes en las frutas investigadas; el ácido oxálico, cítrico, ascórbico, málico y succínico fueron los ácidos orgánicos detectados en el zumo de las variedades estudiadas. El ácido cítrico fue el primer ácido orgánico detectado en el jugo de toronja, con rendimientos de 18.75 gL^{-1} en la variedad Rio Red y 23.89 gL^{-1} en la variedad Star Ruby. El segundo ácido más abundante en el jugo analizado fue el ácido málico. Finalmente, en los zumos estudiados se identificaron y cuantificaron 15 compuestos fenólicos, ácidos hidroxibenzoícos: ácido gálico, ácido protocatéquico, ácido p-hidroxibenzoíco y ácido vinílico (figura 6); ácidos hidroxicinámicos: Ác. Caféico, Ác. Clorogénico, Ác. P-cumárico, Ác. Ferúlico, Ác. Sinápico y las flavononas: narirutina, naringina, hesperidina, neohesperidina, didimina y poncirina.[39]

La toronja (*Citrus paradisi*) ha sido conocida por la acumulación de flavonoides y ácido ascórbico,[40] sustancias importantes por sus propiedades nutritivas y antioxidantes. Por tal razón se han desarrollado distintos métodos de identificación para estos compuestos activos, ejemplificando a Wu *et al*., (2007) que demostraron la presencia de hesperidina, naringina, hesperetina, narigenina, rutina y ácido ascórbico en jugo y cáscara de toronja por electroforesis capilar con detección electroquímica a partir de soluciones estándar de los compuestos mencionados (figura 7A).[40] Además reportaron que las cáscaras de *C. paradisi* son una importante fuente de naringina, mientras que el jugo lo es para el ácido ascórbico (figura 7B).[40] Estos resultados coiciden con los de Peterson *et al*., (2006), quienes determinaron que el glucósido de flavonona dominante en *C. paradisi* es la naringina.[7]

Actividades biológicas de compuestos polifenólicos en la toronja (*C. paradisi*)

La toronja es una de las frutas más populares dentro de los cítricos, muchos estudios en los últimos años, han encontrado

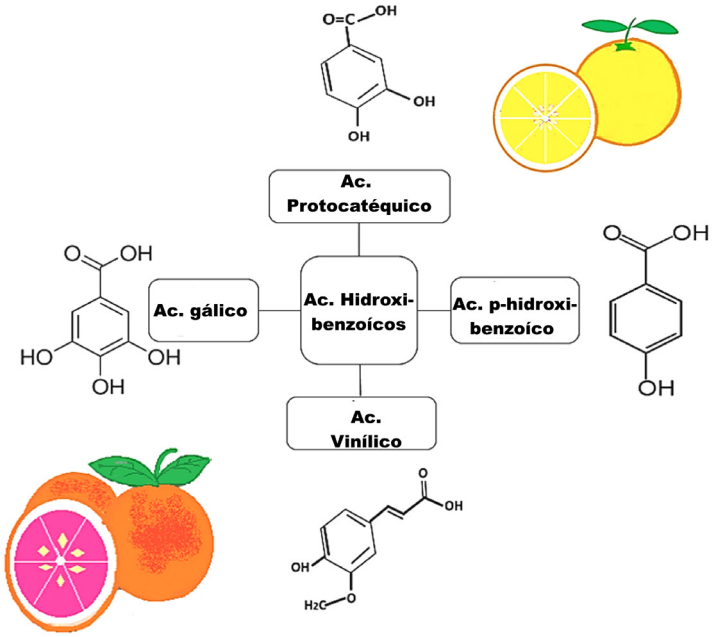


Figura 6. Ácidos hidroxibenzoícos identificados en zumo de toronja estudiadas, variedades Río Red, Star Ruby, Ruby Red y Handerson.

que posee la capacidad de aumentar la biodisponibilidad de un gran número de fármacos, ya que es una excelente fuente de nutrientes y de compuestos fitoquímicos capaces de contribuir a una dieta saludable.[39] Además, es una buena fuente de ácido orgánicos, azúcares y compuestos fenólicos.[41]

De modo que, el efecto beneficioso del consumo de estos frutos se ha relacionado con el contenido elevado de sustancias bioactivas: polifenoles y flavonoides principalmente. La aplicación terapéutica de los flavonoides se ejerce por su potencial antioxidante como barredor de radicales libres,[42] por sus actividades antibacterianas,[31] antifúngicas, antivirales,[43] antiinflamatorias,[12] e inmunomoduladoras, además de la regulación de la expresión de marcadores pro-inflamatorios, apoptosis celular,[12] y propiedades antialérgicas en diversas condiciones.[44]

Actividad antibacteriana

Los polifenoles representan uno de los componentes abundantes en las cáscaras de toronja (*C. paradisi*). Estos compuestos tienen funciones de defensa como agentes antimicrobianos en la planta.[31] Un estudio realizado por Barrion *et al*., (2011) con extractos etanólicos de pericarpio, mesocarpio y membrana de una variedad de pomelos destacan el potencial antimicrobiano de los fenoles, taninos, flavonoides, saponinas y terpenoides contra *Escherichia coli* y *Salmonella typhimurium*,[17] dos bacterias comunes que causan con frecuencia infecciones gastrointestinales en animales y seres humanos. En este estudio el extracto de mesocarpio presentó la máxima capacidad inhibidora contra *S. typhimurium*.

Uysal *et al*., (2011) analizaron la composición química y actividad antibacteriana del aceite esencial de cáscara de *C. paradisi* obtenido por extracción en microondas e hidrodestilación. Identificaron veinticinco componentes en el extracto, siendo el limoneno el compuesto dominante con rendimientos de 91.5 y 88.6% para ambos métodos respectivamente.[45] El β-pineno (0.8-1.2%), linalool (1.1-0.7%) y el α-terpineno (0.7-1.0%) también fueron detectados. Como resultados, el extracto de cáscara de pomelo presentó mayor actividad antibacteriana contra las cepas de *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *S. typhimurium*, *Serratia marcescens* y *Proteus vulgaris*, con zonas de inhibición desde 11 a 53 mm.[45]

Actividad antifúngica

Las cáscaras del género *Citrus* son ricas en glucósidos de flavononas y flavonas polimetoxiladas, por sus actividades farmacológicas se han desarrollado investigaciones para medir tales propiedades, pongamos por caso a Ortuño *et al*., (2006),

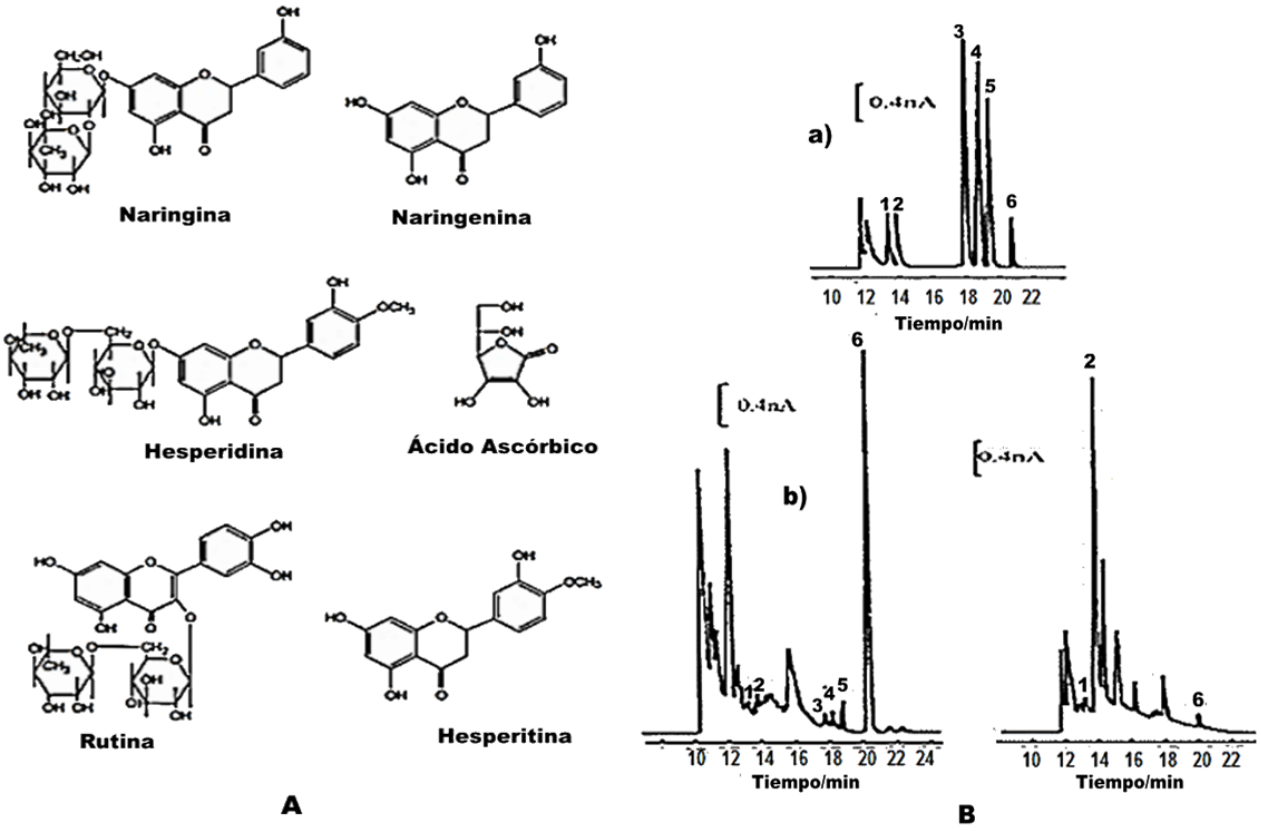


Figura 7. A) Estructuras químicas de flavonoides detectados en jugo y cáscara de *Citrus paradisi.* [39] B) Electroferogramas obtenidos de los flavonoides detectados en *C. paradisi*; Hesperidina (1), naringina (2), hesperitina (3), narigenina (4), rutina (5) y ácido **ascórbico (6); (a) Solución estandar, (b) Jugo y (c) Cáscara**

los cuales estudiaron la actividad antifúngica de los altos contenidos de naringina, hesperidina, nobiletina, sinensetina y tangeretina de especies maduras de *C. paradisi* y *C. sinensis*.[38] En el estudio se comprobó que estos compuestos actúan como agentes antifúngicos contra *Penicillium digitatum*, debido a su posible participación en el mecanismo de defensa de las frutas cítricas.[38] Recientemente, Salasa *et al.,* (2011) demostraron el potencial antifúngico de tres flavonoides: naringina, hesperidina, neohesperidina naturales aislados de citricos y derivados modificados enzimáticamente de los compuestos mencionados sobre cuatro hongos contaminantes de alimentos: *Aspergillus parasiticus*, *Aspergillus flavus*, *Fusarium semitectum* y *Penicillium expansum*. Todos los flavonoides mostraron actividad antifúngica según el tipo de hongo y compuesto utilizado.[16] El laurato glucósido hesperetina (flavonoide modificado) inhibió fuertemente el crecimiento del micelio de *P. expansum*, mientras decanoato prunina (derivado) fue el inhibidor de *A. flavus*, *A. parasiticus*, y *F. semitectum*.[16]

Actividad antiviral

La actividad antiviral y antimicrobiana de *C. paradisi* está relacionada con las propiedades antioxidantes de los polifenoles.[46] El extracto crudo de *C. paradisi* y fracciones acuosas potenciadas con sulfato ferroso se evaluaron mediante el método del ciclo lítico en bacteriófagos de *Pseudomonas aeruginosa* 10116-195 en presencia de sus bacterias huéspedes. Se confirmó que el extracto crudo y algunas de las fracciones no tratadas con el potenciador poseen actividad antiviral, debido a que los polifenoles presentes se unen selectivamente a las proteínas del fago formando complejos e inhibiendo la replicación viral.[46]

Actividad antioxidante

Los efectos antioxidantes son la mejor propiedad descrita de los polifenoles, casi todos los flavonoides tienen la capacidad de actuar como antioxidantes, las flavonas y catequinas parecen tener una mayor actividad, protegiendo a nuestro cuerpo de las especies reactivas de oxígeno (ERO).[47] Para ser

más específicos, los flavonoides estabilizan a estas especies reactivas, debido a la alta reactividad de su grupo hidroxilo que reaccionan con los radicales libres inactivándolos. Por mencionar, la rutina presente en las cáscaras de *C. paradisi*, se le ha considerado como un eliminador de radicales libres,[47] la capacidad que esta tiene en la eliminación de las ERO puede deberse a la inhibición de la enzima xantina oxidasa, misma que se ha relacionado su participación en una vía importante del daño oxidativo en tejidos.[48] A su vez la naringina puede ampliar la eficacia del sistema inmune considerablemente evitando enfermedades en los órganos internos o lesiones en los tejidos con ayuda de enzimas con actividad antioxidante como la superóxido dismutasa (SOD), la glutatión peroxidasa (GPX), la paraoxonasa (PON), entre otras.[49]

La capacidad antioxidante de los cítricos contra la peroxidación lipídica y la reducción del estrés oxidativo en ancianos se ha demostrado.[50] Asimismo varios estudios describen los efectos benéficos antinflamatorios, antitumorales,[51-53] antiateroscleróticos,[54] complementarios de quimioterapias con fármacos,[55] einclusive fármaco neuroprotector.[56]

Aplicaciones de los compuestos bioactivos provenientes de cítricos en la industria farmacéutica y alimentaria.

En los últimos años, los antibióticos sintéticos han generado la aparición de organismos resistente a este tipo tratamientos, por lo que resulta importante estudiar el desarrollo de antimicrobianos naturales que combatan de manera efectiva a los microorganismos causantes de enfermedades en plantas, animales y seres humanos. En esta revisión se ha discutido que los polifenoles y flavonoides provenientes de los cítricos presentan propiedades biológicas que pueden reducir los efectos negativos del uso excesivo de medicamentos en los órganos, detener el envejecimiento celular y combatir infecciones por virus, hongos y bacterias.

Por ejemplo, la neumonía estafilocócica por *S. aureus* resistente a la meticilina, es una infección potencialmente mortal en la que la α-toxina es un factor de virulencia esencial.[57] Zhanga *et al*., (2013) estudiaron la influencia y desempeño terapéutico de la naringenina en la producción de α-toxinas de *S. aureus* en el tratamiento de la neumonía estafilocócica. Increíblemente se observó que la expresión de esta α-toxina era inhibida significativamente cuando el organismo se trató con 16 μg/ml de naringenina. En el modelo animal, se encontró que este tratamiento también atenúa los síntomas de lesión e inflamación pulmonar de los ratones infectados. Esto sugiere que la naringenina es un agente prometedor para el tratamiento de la infección por estafilococos.[57]

Ahora bien, el aceite esencial de semilla de toronja (*C. paradisi*) o extracto de semilla de pomelo (ESP), es sintetizado a base de semillas, pulpa y membranas blancas del pomelo; comercialmente es conocido por su actividad antimicrobiana, ya demostrada *in vitro* al inhibir el crecimiento de bacterias Gram negativas y Gram positivas, hongos, virus y protozoarios. El ESP es producto de la combinación compuestos que incluyen a varios bioflavonoides, aminoácidos, ácidos grasos, oligosacáridos, compuestos polifenólicos: quercitina, hesperidina, neohesperidina, glicósidos de camperol, naringina, apigenina, rutinosidos, poncirina, etc.), tocoferoles, ácido ascórbico y dihidroascórbico.[58] Por tal motivo se han realizado ensayos en los que se compara la efectividad del ESP disuelto en diferentes medios; Giamperi *et al*., (2004) evaluó la capacidad antioxidante del extracto glicérico disuelto en etanol y agua. La actividad fue medida bajo tres métodos: ensayo de DPPH, ensayo 5-lipoxigenasa y quimioluminiscencia (luminol/ xantina/ xantina-oxidasa). Sus resulta-dos señalaron que las soluciones acuosas tienen mejores propiedades antioxidantes en comparación con las alcohólicas.[59]

El aceite esencial de cáscara de toronja (*C. paradisi*) obtenido por hidrodestilación por arrastre de vapor de agua también presenta actividad antimicrobiana, particularmente contra hongos. Se ha probado *in vitro* sobre cepas clínicas de *Candida albicans* aisladas de pacientes con diagnóstico de estomatitis subprotésica; se comprobó su efectividad al presentarse halos de inhibición con diámetro de hasta 12. 63 mm.[60] Esta investigación pionera echa por Churata *et al*., (2016) busca proponer su posible uso en tratamientos de estomatitis subprotésica con otros estudios complementarios.

Por otra parte, son grandes las pérdidas económicas ocasionadas en la industria alimentaria a causa de hongos contaminantes de los alimentos, es por eso que en esta revisión se ha resaltado la funcionalidad de los componentes provenientes de cítricos para el desarrollo de productos que favorezcan la conservación de los mismos. El aceite esencial de naranja es eficaz contra *A. niger*, el aceite esencial de mandarina ha logrado reducir el crecimiento de *A. flavus*, mientras que el mejor inhibidor de *Penicillium chrysogenum* y *P. verrucosum* es el aceite esencial de toronja.[10,16,61] Los aceites esenciales de cítricos son alternativas prometedoras a los aditivos químicos para uso en la industria alimentaria.[61]

Otra alternativa viable para alargar la vida de anaquel y mejorar la conservación de los alimentos es la elaboración de películas o cubiertas comestibles y empaques activos. Se han diseñado propuestas en donde es posible la obtención

de películas activas biodegradables elaboradas con residuos sólidos orgánicos; Arévalo *et al*., (2010) elaboraron películas activas a base cáscara de limón y benzoato de sodio como agente antimicrobiano, estas presentaron características físicomecánicas y de barrera aceptables para considerarse potencialmente útiles en la fabricación de empaques activos. Cabe mencionar que mostraron estabilidad en propiedades como permeabilidad con la adición del conservador y textura. Al sustituir los polímeros sintéticos por biopolímeros, aunado a la adición de compuestos con alto contenido de lignina y celulosa obtenidos de un residuo agroindustrial como las cáscaras de limón constituyen una innovación en el área del diseño de polímeros y mejora de recubrimientos de frutas y hortalizas.[62]

Situación actual del aprovechamiento de residuos derivados de los cítricos

Hoy en día el aprovechamiento de los cítricos se ha convertido en una actividad intensiva que ha generado una gran cantidad de residuos orgánicos durante los procesos de generación de nuevos productos. Como se ha estado mencionando anteriormente las cáscaras de cítricos en este caso, resultan ser una rica fuente de compuestos biológicamente activos. Los residuos sólidos y líquidos generados están compuestos principalmente de agua, azúcares solubles, fibra, ácidos orgánicos, aminoácidos, minerales, aceites esenciales, flavonoides y vitaminas. Generalmente están en diferentes cantidades dependiendo de la fracción de la fruta (jugo, cáscara, pulpa, mesocarpio), su estado de madurez y el sistema empleado para la extracción del jugo.[3]

Dado que el género *Citrus* se ha caracterizado por la acumulación sustancial de glicósidos de flavonona que no se encuentran en otras frutas pero si en los residuos más comunes generados: cáscaras, semillas y pulpa cabe señalar su alto valor agregado. Algunos usos y aplicaciones de estos residuos a nivel industrial basados en la recuperación y aplicación de sus ingredientes bioactivos son como aditivos en alimentos, productos farmacéuticos, alimento para ganado, obtención de pectina cítrica, biocombustibles, entre muchos otros.[3]

Las aplicaciones más recientes sobre el uso de residuos sólidos derivados de cítricos ocurren en el área ambiental y energética. Rojas-Sánchez *et al*. (2012) utilizaron cáscaras de limón criollo (*Citrus aurantifolia Swingle*) como biosorbente en el tratamiento de soluciones acuosas contaminadas con colorante azul-Brillante FCF (Azul-1), de amplio uso en la industria alimentaria y textilera.[63] Dichos residuos se encuentran constituidos por celulosa, hemicelulosa, sustancias de pectina, entre otros elementos que la hacen apropiada para la adsorción de colorantes.[64] Este trabajo determina que las cáscaras de limón resultan ser un biosorbente potencial para la remoción de este colorante en aguas residuales. De igual manera García-Villegas *et al*., (2011) estudiaron la cinética de biosorción de iones plomo en pectina reticulada a partir de cáscaras de cítricos, al ser un adsorbente natural de bajo costo y útil en estos procesos, ya que el plomo presenta mayor afinidad a la biosorción en pectina por quelación.[65-66]

Actualmente el diseño de las nuevas tecnologías ha permitido la obtención de fuentes de energía renovable a partir de la biodegradación anaerobia de residuos cítricos sólidos, sí, la digestión anaerobia ha sido una opción para resolver los problemas ambientales disponiendo de este tipo de energía.[67] Tal es el caso de Prevez, *et al*., (2010), que comprobaron la factibilidad de producir biogás a partir de los efluentes de la industria citrícola, la digestión anaerobia en dos etapas permitió una elevada producción y rendimiento de biogás y metano.[68]

Conclusiones

Los cítricos son una fuente natural accesible de compuestos antioxidantes y antimicrobianos útiles para la industria farmacéutica y alimentaria. Son múltiples las funciones biológicas de las sustancias bioactivas presentes en la toronja (*C. paradisi*) y otros cítricos, dentro de las cuales se destacan las propiedades antioxidantes, antimicrobianas, antiinflamatorias, inmunomoduladoras y anticarcinogénicas.

Desde el punto de vista farmacológico, el uso de los polifenoles y flavonoides para el desarrollo de productos antibacterianos y antifúngicos naturales resulta ser una alternativa viable y económica para el combate de algunos microorganismos patógenos causantes de enfermedades cutáneas. Por otra parte, actualmente la industria alimentaria está buscando prolongar la vida de anaquel y mejorar la conservación de los alimentos, por lo que es necesario el diseño de biopelículas y/o cubiertas comestibles funcionales, sustituyendo los aditivos sintéticos comúnmente utilizados por compuestos naturales. Finalmente, desde el punto de vista ambiental, los residuos orgánicos de cítricos tales como cáscaras y semillas comunmente son generados en grandes cantidades por parte de las industrias productoras de zumos y otros productos alimentarios por lo que ha sido importante implementar procesos económicos y factibles para su almacenamiento, transporte y transformación con el propósito de alcanzar su máximo aprovechamiento para la obtención de moléculas potencialmente activas.

Referencias

1. Vélez J, Alvarado-Sanabria O, Álvarez-Herrera J. El Estrés Hídrico en Cítricos (*Citrus spp*.): Una revisión. Orinoquia 20121632-39. Disponible en: http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=89626049005. Fecha de consulta: 10 de octubre de 2016.
2. Zou Z, Xi W, Hu Y, Nie C, Zhou Z. Antioxidant activity of Citrus fruits. Food Chem. 2015;196.doi: 10.1016/j.foodchem.2015.09.072.
3. Londoño J, Sierra J, Álvarez R, Restrepo AM, Passaro C. Aprovechamiento de los subproductos citrícolas. In: Garcés LF, Pássaro C, (eds.) Cítricos: cultivo, poscosecha e industrialización. Colombia: Editorial Artes y Letras. 2012. p. 307-342.
4. Ramírez-Hernández Z. Desarrollo del sistema de análisis de peligros y control de puntos críticos para el proceso de extracción de aceites esenciales de cítricos. UNAM. [Online]. Available from: http://avalon.cuautitlan2.unam.mx/biblioteca/tesis/1024.pdf [Accessed 16 October 2016].
5. Dansa AM. Perfil de mercados de cítricos. Dirección de Mercados Agrícolas, Área Mercado de Frutas. [Online] 2013. Available from: http://www.minagri.gob.ar/dimeagro/frutas/perfil_c%C3%ADtricos_2013.pdf [Accessed 16 October 2016].
6. SAGARPA. México, entre los líderes en producción de cítricos a nivel mundial. [Online]. Available from: http://www.sagarpa.gob.mx/Delegaciones/sanluispotosi/boletines/Paginas/BOL1301112.aspx [Accessed 2012].
7. Peterson JJ, Beecher GR, Bhagwat SA, Dwyer JT, Gebhardt SE. Flavanones in grapefruit, lemons, and limes: A compilation and review. J Food Compost Anal.2006;19(8):74-80.
8. Gupta V, Kohli K, Ghaiye P, Bansal P, Lather A. Pharmacological potentials of citrus paradisi, an over review. International Journal Phytothearpy Research.2011;1(1):8-1.
9. Díaz-Juárez JA, Tenorio-López FA, Zarco-Olvera G, Del Valle-Mondragon L, Torres-Narvaez JC. Effect of *citrus paradisi* extract and juice on arterial pressure both in vitro and in vivo. Phytother Res. 2009;23(7). doi: 10.1002/ptr.2680.
10. Okunowo W, Oyedeji O, Afolabi L, Matanmi E. Essential Oil of Grape Fruit (*Citrus paradisi*) Peels and Its Antimicrobial Activities. Am J Plant Sci. 2013;4(7). doi:10.4236/ajps.2013.47A2001.
11. Cao S, Xu W, Zhang N, Wang Y, Luo Y, He X, Huang K. A mitochondria dependent pathway mediates the apoptosis of GSE-induced yeast. PLoS ONE. 2012;7(3). doi: 10.1371/journal.pone.0032943
12. More S, Sathe S, Sonawane A, Jadhav A, Kadam V. *Citrus paradisi*: an overview. IAJPR.2013; 3(10):8070-8077.
13. Gupta V, Bansal P, Kohli K, Ghaiye P. Development of Economic Herbal Based Drug Substitute from *Citrus paradisi* (Grapefruit) for Existing Antianxiety Drug Modules. Nat Prod Chem Res. 2014; (1). doi:10.4172/2329-6836.S1-001
14. Mallick N, Alam-khan R. Effect of *Citrus paradisi* and *Citrus sinensis* on glycemic control in rats. Afr J Pharm Pharmacol. 2015;9(3).doi: 10.5897/AJPP2014.4185.
15. Okwu DE, Awurum AN, Okoronkwo JI. Phytochemical composition and in vitro antifungal activity screening of extracts from citrus plants against *Fusarium oxysporum* of okra plant (*Hibiscus esculentus*). Pest technology Global Science Books. 2007;1(2):145-148.
16. Salasa MP, Céliz G, Geronazzo H, Daz M. Resnik SL. Antifungal activity of natural and enzymatically-modified flavonoids isolated from citrus species; Food Che. 2011;124(4).doi: 10.1016/j.foodchem.2010.07.100.
17. Barrion A, Hurtada W, Papa, I, Zulayvar T, Yee M. Phytochemical Composition, Antioxidant and Antibacterial Properties of Pummelo (*Citrus maxima* (Burm.)) Merr. against *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*. Food Nutr Sci. 2014;5.doi:10.4236/fns.2014.59085.
18. Londoño J, Sierra J, Álvarez R, Restrepo A.M, Passaro C. Generalidades de los cítricos y recomendaciones agronómicas para su cultivo en Colombia . In: Garcés LF, Pássaro C (eds.) Cítricos: cultivo, poscosecha e industrialización. Colombia: Editorial Artes y Letras. 2012. p. 7-48.
19. Trujillo-Negrellos E. Diagnóstico y biocontrol de la caída del fruto pequeño del limón. 2010. http://tesis.ipn.mx/jspui/bitstream/123456789/10090/1/191.pdf Acceso 15 Oct 2010.
20. Londoño J, Sierra J, Álvarez R, Restrepo A.M, Passaro C. Fisiología de la floración y fructificación en los cítricos. In: Garcés LF, Pássaro C (eds.) Cítricos: cultivo, poscosecha e industrialización. Colombia: Editorial Artes y Letras; 2012. p. 49-88.
21. Rojas P, Perea A, Ortíz C. Determinación por HPLC de flavanonas en jugos cítricos de variedades cultivadas en Santander. Scientia Et Technica 2007; 13(33). Disponible en: http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=84903380.
22. Villa-Londoño JA. Cítricos. 1st ed. Colombia: Politécnico Colombiano Jaime Isaza Cadavid; 1996.
23. Cruz-Fernández M. Variedades de toronja para suelos arcillosos limosos de la Huasteca Potosina. México. 2007;10:22. Disponible en: http://biblioteca.inifap.gob.mx:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/737/176.pdf?sequence=1.

24. Botía JM, Del Río JA, Fuster MD, García-Lindon A, Ortuño A. Flavonoides presentes en los cítricos, aspectos de su importancia industrial. Fruticultura profesional. [Online] 1996;1(80):50-55. Available from: http://www.agrometodos.com/img/articulos/citricos/castellano/citricos03.pdf [Accessed 13 October 2016].
25. Lansky EP, Newmana RA. *Punica granatum* (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. J Intercult Ethnopharmacol. 2007;109(2).doi: 10.1016/j.jep.2006.09.006.
26. Di Majo D, Giammanco M, La Guardia M, Tripoli E. Flavanones in Citrus fruit: Structure-Antioxidant activity relationships. Food Res Int. 2005; 38(10). doi: 10.1016/j.foodres.2005.05.001.
27. Del Rio JA, Fuster MD, Sabater F, Porras I, García A, Ortuno A. Selection of citrus varieties highly productive for the neohesperidin dihydrochalcone precursor. Food Chem. 1997;59.doi:10.1016/S0308-8146(96)00303-2.
28. Harborne JB, Baxter H. The Handbook of Natural Flavonoids. (1st ed.). New York: John Wiley & Sons;1999;2.
29. Zhang B, Cai J, Duan C, Reeves JM, He F. Review of Polyphenolics in Oak Woods. Int J Mol Sci.2015;16(4). doi:10.3390/ijms16046978.
30. Zhu QY, Schramm DD, Gross HB, Holt RR, Kim SH, Yamaguchi T, Kwik-Uribe CL, Keen CL. Influence of cocoa flavanols and procyanidins on free radical-induced human erythrocyte hemolysis. Clin Dev Immunol. 2005;12(1). doi: 10.1080/17402520512331329514.
31. Benites-Vílchez J, Díaz-García R, López-Vivar J, Gajardo-Solari S, Kusch-Fuschlocher F, Rojas-Arredondo M. Actividad antioxidante y antibacteriana de seis cáscaras de frutos del oasis de Pica. BIOFARBO [revista en la Internet]. 2011 Jun [citado 2016 Oct 13]; 19(1): Disponible en: http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1813-53632011000100001&lng=es.
32. Zhang M, Duan C, Zang Y, Huang Z, Liu G. The flavonoid composition of flavedo and juice from the pummelo cultivar (*Citrus grandis* (*L.*) *Osbeck*) and the grapefruit cultivar (*Citrus paradisi*) from China. Food Chem. 2011;129(4).doi: 10.1016/j.foodchem.2011.05.136.
33. Bocco A, Cuvelier ME, Richard H, Berset C. Antioxidant activity and phenolic composition of citrus peel and seed extracts. J Agric Food Chem. 1998;46(6).doi: 10.1021/jf9709562.
34. Peleg H, Naim M, Rouseff RL, Zehavi U. Distribution of bound and free phenolic acids in oranges (*Citrus sinensis*) and grapefruits (*Citrus paradisi*). J. Agric.Food Chem. 1991;57(3).doi 10.1002/jsfa.2740570312.
35. Gorinstein S, Milena C, Machackova I, Haruenkit, R, Park YS, Jung ST, Yamamoto K, Ayala ALM, Katrich E, Trakhtenberg S. Characterization of antioxidant compounds in Jaffa sweeties and white grapefruits. Food Chem. 2004;84.doi:10.1016/S0308-8146(03)00127-4.
36. Torres TM, Córdova J, Rodríguez G, Roussos S, Ramírez MA, Favela E, Saucedo G. Enzymatic extration of hidroxycinnamic acids from coffee pulp. Food Technol Biotechnol. [Online]2011;49(3):369-373. Available from: https://www.researchgate.net/publication/230597690_Enzymatic_Extraction_of_Hydroxycinnamic_Acids_from_Coffee_Pulp [Accessed 14 October 2016].
37. Xi W, Zhang G, Jiang D, Zhou Z. Phenolic compositions and antioxidant activities of grapefruit (*Citrus paradisi* Macfadyen) varieties cultivated in China. Int Journal Food Sci. Nutr. 2015;66(8).doi: 10.3109/09637486.2015.1095864
38. Ortuño A, Báidez P, Gómez M, Arcas C, Porras I, García-Lidón A, Del Río JA. *Citrus paradisi* and *Citrus sinensis* flavonoids: Their influence in the defence mechanism against Penicillium digitatum. Food Chem. 2006;98(2). doi 10.1016/j.foodchem.2005.06.017.
39. Kelebek H. Sugars, organic acids, phenolic compositions and Antioxidant activity of Grapefruit (*Citrus paradisi*) cultivars grown in Turkey. Ind Crops Prod. 2010;32(3). doi 10.1016/j.indcrop.2010.04.023.
40. Wu T, Guan Y, Ye J. Determination of flavonoids and ascorbic acid in grapefruit peel. Food Chem. 2007;doi. 10.1016/j.foodchem.2005.12.042.
41. Gattuso G, Barreca D, Gargiulli C, Leuzzi U, Caristi C. Review Flavonoid Composition of Citrus Juices. Molecules. 2007. 12(8).doi:10.3390/12081641.
42. Heim KE, Tagliaferro AR, Bobilya DJ. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. J. Nutr. Biochem. 2002;13(10).doi: 10.1016/S0955-2863(02)00208-5.
43. Morales J, Gómez N, Rovira J, Abrahams M. Actividad larvicida de la toronja, *Citrus paradisi* (Rutaceae) sobre dos vectores del dengue. Rev Peru biol.[Online] 2007;14(2): Available from: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/biologia/v14n2/pdf/a20v14n2.pdf [Accessed 14 October 2016].
44. Seyedrezazadeh E, Kolahian S, Shahbazfar AA, Ansarin K, Pour Moghaddam M, Sakhinia M, Sakhinia E, Vafa M. Effects of the flavanone combination hesperetin-naringenin, and orange and grapefruit juices, on airway inflammation and remodeling in a murine asthma model. Phytother. Res. 2015;29(4).doi: 10.1002/ptr.5292.
45. Uysal B, Sozmen F, Aktas O, Oksa BS, and Odabas-kose E. Essential oil composition and antibacterial activity of the grapefruit (*Citrus Paradisi. L)* peel essential

oils obtained by solvent-free microwave extraction: comparison with hydrodistillation. International Journal of Food Science and Technology. 2011;46(7). doi: 10.1111/j.1365-2621.2011.02640.
46. Buitrago D, Morales N, Méndez G, Araujo L, Sosa M. Determinación de la actividad antiviral de los polifenoles presentes en el grapefruit (*Citrus paradisi M*) contra bacteriófagos de *Pseudomonas aeruginosa*. Ciencia; Scientific Journal from the Experimental Faculty of Sciences, at the Universidad de Zulia. [Online] 2002;10(4). Available from: http://www.produccioncientifica.luz.edu.ve/index.php/ciencia/article/viewFile/9129/9118 [Accessed 14 October 2016].
47. Nijveldt RJ, Nood EN, Van Hoorn D, Boelens PG, Van Norren K, Van Leeuwen P. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. Am J Clin Nutr. 2001;74(4):418-25.
48. Hanasaki Y, Ogawa S, Fukui S. The correlation between active oxygens scavenging and antioxidative effects of flavonoids. Free Radic. Biol. Med. 1994;16:845-50. doi:10.1016/0891-5849(94)90202.
49. Mamdouh MA, Monira AA. The Influence of Naringin on the Oxidative State of Rats with Streptozotocin Induced Acute Hyperglycamia. J. Chem. Sci. 2004;59(9-10). doi: 10.1515/znc-2004-9-1018.
50. Assini JM, Mulvihill E, Sutherland BG, Telford DE, Sawyez CG, Felder SL, Chhoker S, Edwards JY, Gros R, Huff EM. Naringenin prevents cholesterol-induced systemic inflammation, metabolic dysregulation, and atherosclerosis in Ldlr/mice. J Lipid Res. 2013;54(3). doi:10.1194/jlr.M032631.
51. Wang L, Wang J, Fang L, Zheng Z, Zhi D, Wang S, Li S, Chi-Tang H, Zhao H. Anticancer Activities of Citrus Peel Polymethoxyflavones Related to Angiogenesis and Others. Biomed Res Int. 2014(4).doi: 10.1155/2014/453972.
52. Romagnolo DF, Selmin OI. Flavonoids and cancer prevention: a review of the evidence. J Nutr Gerontol Geriatr. 2012.doi: 10.1080/21551197.2012.702534.
53. Park E, Pezzuto JM. Flavonoids in cancer prevention. Anti Canc Agents Med Chem. 2012;12(8).doi: 10.2174/187152012802650075.
54. Mulvihill EE, Huff MW. Citrus flavonoids and the prevention of atherosclerosis.Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord. 2012;12(2).doi: 10.2174/1871529X11202020084.
55. Meiyanto E, Hermawan A. Anindyajati. Natural Products for Cancer-Targeted Therapy: Citrus Flavonoids as Potent Chemopreventive AgentsAsian Pac J Cancer Prev. 2012;13(2).doi: 10.7314/APJCP.2012.13.2.427.
56. Hwang S, Shih P, Yen G. Neuroprotective effects of citrus flavonoids. J Agric. Food Chem. 2012;60(4).
57. doi: 10.1021/jf204452y.
58. Zhanga Y, Wanga J, Donga J, Weib J, Wanga Y, Daia X, Wangc X, Luoa M, Tana W, Denga M, Niuc X. Inhibition of α-toxin production by subinhibitory concentrations of naringenin controls Staphylococcus aureus pneumonia. Fitoterapia. 2013;86(1). doi: 10.1016/j.foodres.2005.05.001.
59. CASA PIÀ Productos Naturales y de Herbolario. Extracto de Semilla de Pomelo [Online]. Available from: http://dietetica.casapia.com/informaciones-de-salud-natural/el-pomelo-extracto-de-la-semilla.html [Accessed 13 December 2016].
60. Giamperi L, Fraternale D, Bucchini A, Ricci D. Antioxidant activity of Citrus paradisi seeds glyceric extract. Fitoterapia. 2004;75(2). Doi: 10.1016/j.fitote.2003.12.010.
61. Churata-Oroya DE, Ramos-Perfecto D, Moromi-Nakata H, Martínez-Cadillo E, Castro-Luna A. Antifungal Effect of Citrus paradisi "grapefruit" on strains of Candida albicans isolated from patients with denture stomatitis. Rev Estomatol Herediana. 2016;25(2). http://dx.doi.org/10.20453/reh.v26i2.2869
62. Viuda-Martos M, Ruiz-Navajas Y, Fernández-López J, Pérez-Álvarez J. Antifungal activity of lemon (Citrus lemon L), mandarin (Citrus reticulata L), grapefruit (Citrus paradisi L) and orange (Citrus sinensis L) essential oils. Food Control. 2008;19(12). http://dx.doi.org/10.1016/j.foodcont.2007.12.003.
63. Arévalo K, Alemán ME, Rojas M G, Morales LA. Películas biodegradables a partir de residuos de cítricos: propuesta de empaques activos. Rev Latinoam Biotecnol Amb Algal. 2010;1(2):124-134. Available from: http://www.revistavirtualpro.com/biblioteca/peliculas-biodegradables-a-partir-de-residuos-de-citricos-propuesta-de-empaques-activos [Accessed 13 December 2016
64. Rojas-Sánchez ML, Díaz-Nava V, Rangel M, Cortés-Martínez R. Biosorción del colorante azul-brillante FCF con cáscaras de limón modificada con una sal férrica. II simposium en Biotecnología Alimentaria y Ambiental. [Online]. 2012.http://www.qfb.umich.mx/Pdf/IISimposium/apr_res_agro.pdf#page=2[Accessed 15 October 2016].
65. Tiwari DP, Shing DK, Saksena DN. A review on low cost adsorbent materials for heavy metals from industrial effluents. Jr. of Industrial Pollution Control. 1998;14(2):147-150.
66. García-Villegas V, Yipmantin A, Guzmán E, Pumachagua R. Estudio de la cinética de biosorción de iones plomo en pectina reticulada proveniente de cáscaras de cítricos. Rev Soc Quím Perú . [Online] 2011. Available from: http://

revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/quim/article/view/4571/3653 [Accessed 15 October 2016].

67. Debbaudt AL, Ferreira ML, Gschaidera ME. Theoretical and experimental study of Pb^{2+} adsorption on biopolymers. III. Comparative kinetic pattern of Pb, Hg and Cd. Carbohydr Polym. 2004. 10.1016/j.carbpol.2004.02.009.
68. Keeler A, Moser M, Wilkie A, Wimberly J. Energy from citrus wastes in Belize: industry over review. A Report of the Office of Energy and Infrastructure, Bureau for Research and Development U.S. Agency for International Development;1991. Report No. 91-16. Available from: http://pdf.usaid.gov/pdf_docs/PNABK504.pdf.