Diabetes Actual
Revista de la Federación Nacional de Asociaciones y Unidades de Diabetes
DOI: https://www.doi.org/10.61156/2025.3.3.005

***Artículo de Revisión***

# ANÁLISIS BIOSINTÉTICO Y METABÓLICO DE LOS COMPUESTOS DE *CITRUS LIMON* EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD Y TRASTORNOS METABÓLICOS ASOCIADOS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA (2001-2025)

*Dr. Keunny Francisco Abreu (PhD)*[1]

**Resumen**

La presente revisión sistemática analiza exhaustivamente el potencial terapéutico de los metabolitos secundarios de *Citrus limon* en el abordaje de la obesidad y sus complicaciones metabólicas entre 2001 y 2025. La evidencia científica acumulada destaca que compuestos como la eriocitrina y la hesperidina actúan mediante mecanismos biosintéticos complejos para regular el balance energético. El análisis revela que estos flavonoides son potentes activadores de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), lo que promueve la oxidación de ácidos grasos y disminuye la lipogénesis hepática. Asimismo, se documenta la interacción crítica entre estos compuestos y el microbioma gastrointestinal, donde la biotransformación bacteriana en agliconas como el eriodictyol resulta esencial para su absorción y eficacia sistémica. En el ámbito clínico, la suplementación con extractos estandarizados ricos en eriocitrina ha demostrado una capacidad significativa para revertir estados de prediabetes, mejorar la sensibilidad a la insulina y elevar los niveles de la hormona GLP-1, reguladora del apetito. Estos hallazgos sugieren que *Citrus limon* no es solo una fuente de vitamina C, sino un reservorio de nutracéuticos con efectos pleiotrópicos sobre el metabolismo de lípidos y glucosa. El estudio también subraya la importancia de los procesos de extracción sostenibles para preservar la bioactividad de estos fitonutrientes. En conclusión, el uso terapéutico de los derivados del limón representa una estrategia complementaria eficaz y segura para el manejo integral de la obesidad y la inflamación crónica de bajo grado asociada al síndrome metabólico. ***Diabetes Actual, 2025; Vol 3 (3): 167-178.***

***Palabras clave*:** Obesidad, *Citrus limon*, Hesperidina, Flavonoides, Microbioma Gastrointestinal, Proteína Quinasa Activada por AMP, Receptores Activados por Proliferadores de Peroxisomas, Eriocitrina.

## BIOSYNTHETIC AND METABOLIC ANALYSIS OF *CITRUS LIMON* COMPOUNDS IN THE TREATMENT OF OBESITY AND ASSOCIATED METABOLIC DISORDERS: A SYSTEMATIC REVIEW OF THE SCIENTIFIC EVIDENCE (2001–2025)

**Abstract**

This systematic review comprehensively analyzes the therapeutic potential of *Citrus limon* secondary metabolites in the treatment of obesity and its metabolic complications between 2001 and 2025. The accumulated scientific evidence highlights that compounds such as eriocitrin and hesperidin act through complex biosynthetic mechanisms to regulate energy balance. The analysis reveals that these flavonoids are potent activators of AMP-activated protein kinase (AMPK), which promotes fatty acid oxidation and decreases hepatic lipogenesis. Furthermore, the critical interaction between these compounds and the gut microbiome is documented, where bacterial biotransformation into aglycones such as eriodictyol is essential for their absorption and systemic efficacy. In clinical practice, supplementation with standardized extracts rich in eriocitrin has demonstrated a significant capacity to reverse prediabetes, improve insulin sensitivity, and increase levels of the appetite-regulating hormone GLP-1. These findings suggest that *Citrus limon* is not only a source of vitamin C, but also a reservoir of nutraceuticals with pleiotropic effects on lipid and glucose metabolism. The study also underscores the importance of sustainable extraction processes to preserve the bioactivity of these phytonutrients. In conclusion, the therapeutic use of lemon derivatives represents an effective and safe complementary strategy for the comprehensive management of obesity and low-grade chronic inflammation associated with metabolic syndrome. ***Diabetes Actual, 2025; Vol 3 (3): 167-178.***

***Keywords:*** Obesity, *Citrus limon*, Hesperidin, Flavonoids, Gut Microbiome, AMP-Activated Protein Kinase, Peroxisome Proliferator-Activated Receptors, Eriocitrin.

[1]Doctor en Ciencias Fisiológicas. Catedra de Fisiología. Departamento de Ciencias Básicas. Escuela de Nutrición y Dietética. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.
Correo: akeunny@gmail.com

Creative Commons Attribution 4.0 Internacional (CC BY).

## INTRODUCCIÓN A LA FISIOPATOLOGÍA DE LA OBESIDAD Y LA RESPUESTA FITOTERAPÉUTICA

La obesidad se define contemporáneamente no solo como una acumulación excesiva de tejido adiposo, sino como una enfermedad metabólica crónica, sistémica y multifactorial que constituye uno de los desafíos más significativos para la salud pública global en el siglo XXI.[1] Esta condición se caracteriza por un estado de inflamación de bajo grado, estrés oxidativo persistente, disfunción mitocondrial y alteraciones en la señalización de la insulina que, en conjunto, derivan en comorbilidades graves como la diabetes tipo 2 (T2DM), enfermedades cardiovasculares y esteatosis hepática no alcohólica.[2] En este contexto, la búsqueda de intervenciones terapéuticas basadas en compuestos bioactivos de origen natural ha ganado un interés científico considerable, posicionando al género Citrus, y específicamente a la especie *Citrus limon* (limón), como un objeto de estudio prioritario debido a su densa concentración de metabolitos secundarios con propiedades moduladoras del metabolismo energético.[1] El limón, perteneciente a la familia *Rutaceae*, es una fuente prolífica de flavonoides, ácidos fenólicos, terpenos y fibra soluble, elementos que actúan de manera sinérgica para intervenir en las vías moleculares de la adipogénesis, la lipólisis y la termogénesis.[1] La investigación producida entre 2001 y 2025 ha permitido transitar de una comprensión empírica del limón como fuente de vitamina C a un análisis detallado de cómo moléculas específicas, como la eriocitrina y la hesperidina, interactúan con receptores nucleares y sensores de energía celular para inducir lo que se denomina una "reprogramación metabólica".[2] Este informe analiza exhaustivamente la evidencia acumulada, desde modelos *in vitro* hasta ensayos clínicos controlados, para determinar el alcance real del *Citrus limon* en la gestión de la obesidad y sus complicaciones asociadas.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de describir los mecanismos fisiopatológicos que relacionan a compuestos del *Citrus limon* en el tratamiento de la obesidad y trastornos metabólicos asociados. Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de literatura científica en las siguientes bases de datos: PubMed (NCBI), Cochrane Library y Google Scholar. La búsqueda se limitó a artículos publicados desde el año 2001 hasta la actualidad. Los términos de búsqueda utilizados fueron: *"Obesity", "Citrus limon", "Hesperidin", "Flavonoids", "Gut Microbiome", "AMP-Activated Protein Kinase", "Peroxisome Proliferator-Activated Receptors", "Eriocitrin"*. Estos términos se combinaron con los operadores booleanos "OR" y "AND" para ampliar el alcance de la búsqueda.

Se aplicaron los siguientes criterios de exclusión: 1) Artículos que evaluaran la relación entre el limón con la obesidad y trastornos metabólicos asociados, e igualmente la obesidad y el contexto de sustancias naturales y fitofármacos que modificaran el peso, la termogénesis y niveles de glucemia. 2) Literatura enfocada en salud pública y en modelos experimentales. 3) Publicaciones sobre experimentos en animales y humanos. La búsqueda inicial arrojó un total de 1482 publicaciones. Tras la eliminación de duplicados y resúmenes, y la aplicación de los criterios de selección, se procedió a la revisión a texto completo. Finalmente, 34 artículos fueron seleccionados para el desarrollo de la investigación

### Perfil fitoquímico y arquitectura molecular del *Citrus limon*

La eficacia terapéutica del limón reside en su compleja arquitectura química. Las frutas cítricas están compuestas por más de un 80% de agua,

carbohidratos simples y fibra dietética, pero son sus metabolitos secundarios los que ejercen las funciones biológicas más relevantes en la obesidad.[1] La composición nutricional varía significativamente según la madurez del fruto, la parte utilizada (jugo, cáscara o semillas) y el método de extracción.[3]

## Caracterización de los flavonoides mayoritarios

Los flavonoides son los compuestos fenólicos más abundantes en el limón, clasificándose principalmente en flavanonas, flavonas y flavonoles (ver tabla 1). La eriocitrina (eriodictiol 7-O-rutinósido) se identifica como la flavanona predominante en el limón, distinguiéndolo de otros cítricos como la naranja dulce donde predomina la hesperidina.[4] La eriocitrina posee una estructura química particular con un grupo orto-dihidroxilo en su anillo B, lo que le confiere una capacidad de captación de radicales libres superior a la de la hesperidina y una solubilidad acuosa significativamente mayor.[4] Esta característica es fundamental para su biodisponibilidad en humanos, permitiendo una absorción más eficiente y una conversión metabólica más rápida en metabolitos secundarios activos tras la interacción con la microbiota colónica.[4]

## El papel de los terpenos y aceites esenciales

El flavedo o parte externa de la cáscara del limón contiene vesículas de aceite ricas en terpenos, siendo el D-limoneno el componente principal.[7] La investigación reciente sugiere que el limoneno no solo actúa como un agente aromatizante, sino que posee la capacidad de estimular los receptores Beta-3-adrenérgicos en el tejido adiposo, activando las vías de la adenilato ciclasa y aumentando la lipólisis.[1] Esta actividad termogénica es una de las razones por las cuales los extractos de cáscara entera muestran una mayor eficacia en la reducción de la masa grasa que el jugo de limón aislado.[4]

## Metabolismo, biodisponibilidad y farmacocinética de las flavanonas del limón

Uno de los mayores obstáculos en el uso de polifenoles para el tratamiento de enfermedades crónicas es su baja biodisponibilidad sistémica. Sin embargo, los estudios realizados entre 2021 y 2025 han arrojado luz sobre la farmacocinética diferencial de los compuestos del limón en comparación con otros cítricos.[3]

**Tabla 1:** Compuestos bioactivos, localización y propiedades biológicas más resaltantes en el *Citrus limon* (limón).

| Compuesto Bioactivo | Subclase Química | Localización Tisular | Propiedades Biológicas Clave |
|---|---|---|---|
| Eriocitrina | Flavanona | Jugo y Cáscara | Alta solubilidad, potente antioxidante, hipolipidemiante [4] |
| Hesperidina | Flavanona | Albedo y Membranas | Antiinflamatoria, reguladora de la expresión de PPAR\gamma [3] |
| Naringenina | Flavanona | Pulpa y Albedo | Mejora la sensibilidad a la insulina, inhibe la lipogénesis [2] |
| Diosmina | Flavona | Cáscara | Cardioprotectora, mejora la microcirculación venosa [5] |
| Limoneno | Monoterpeno | Aceite esencial (Flavedo) | Modulador de la termogénesis y lipólisis [1] |
| Pectina | Polisacárido | Cáscara y Membranas | Fibra soluble, inhibidora de la lipasa pancreática [6] |

**Biodisponibilidad comparativa: Eriocitrina vs. Hesperidina**

La absorción de las flavanonas cítricas ocurre principalmente en el colon tras la deglucosilación por enzimas de la microbiota intestinal. Un estudio farmacocinético cruzado en humanos demostró que, tras la ingesta de extracto de limón rico en eriocitrina, las concentraciones plasmáticas y urinarias de metabolitos derivados de la hesperetina eran 11 veces mayores que tras la ingesta de extracto de naranja, a pesar de que este último contenía niveles superiores de hesperidina original.[7] Este fenómeno se explica por la mayor solubilidad de la eriocitrina, que facilita su contacto con las enzimas microbianas en el intestino grueso.[7] Los metabolitos totales de plasma tras la ingesta de limón mostraron un tiempo máximo (*Tmax*) significativamente menor (6.0 ± 0.4 h) en comparación con los de naranja (8.0 ± 0.5 h), lo que sugiere una ventana de acción más rápida y efectiva para los compuestos del limón en el manejo de picos metabólicos postprandiales.[7]

**Transformación por la microbiota intestinal**

La microbiota intestinal desempeña un papel de vector crítico en la activación de los compuestos del limón. Bacterias como *Bacteroides distasonis* y *Bacteroides uniformis* son responsables de la deglucosilación de la eriocitrina en eriodictiol antes de su absorción.[8] Estos metabolitos de menor peso molecular son los que finalmente orquestan los efectos sistémicos antiinflamatorios y reguladores de la glucosa.[9] Existe una variabilidad interindividual significativa en la respuesta a los polifenoles, clasificada a menudo en "altos productores" y "bajos productores" de metabolitos, dependiendo de la ecología microbiana del huésped.[7] El consumo regular de extractos de limón estandarizados parece ser capaz de superar esta limitación al proporcionar un umbral de metabolitos circulantes suficiente para ejercer beneficios de salud incluso en individuos con una microbiota menos eficiente.[4]

**Mecanismos de acción celular y molecular en la obesidad**

La investigación avanzada ha identificado que el limón actúa a través de múltiples dianas moleculares, lo que se conoce como un enfoque terapéutico sistémico o "*multi-target*".[2]

**Regulación del sensor energético AMPK**

La proteína quinasa activada por AMP (AMPK) es el regulador maestro de la homeostasis energética celular. La activación de AMPK por los polifenoles del limón desencadena una cascada de señalización que promueve la oxidación de ácidos grasos y la captación de glucosa, mientras inhibe la síntesis de lípidos *de novo*.[10] Este mecanismo es análogo al efecto de la metformina, lo que explica por qué el extracto de limón puede mejorar la sensibilidad a la insulina y reducir la acumulación de grasa ectópica en órganos como el hígado.[11]

**Activación de los receptores PPAR y oxidación lipídica**

Los componentes del limón interactúan de manera diferencial con los Receptores Activados por Proliferadores de Peroxisomas (PPAR), (ver tabla 2). El PPAR\alpha, localizado principalmente en el hígado, es activado por la eriocitrina y la hesperidina, lo que incrementa la expresión de genes implicados en la Beta-oxidación mitocondrial y peroxisomal, como la acil-CoA oxidasa (ACO) y la carnitina palmitoyltransferasa I (CPT-1).[12] La regulación a la baja del PPAR\gamma en el tejido adiposo blanco es particularmente relevante, ya que este receptor es necesario para la diferenciación de preadipocitos en adipocitos

**Tabla 2.** Interacción entre componentes bioactivos del *Citrus limon*, los receptores PPAR y sus acciones sobre el metabolismo lipídico.

| Mecanismo | Efecto Molecular | Resultado Metabólico |
|---|---|---|
| Activación de PPAR\alpha | Up-regulation de ACO y CPT-1 | Aumento de la oxidación de grasas en hígado y músculo [12] |
| Inhibición de PPAR\gamma | Down-regulation de SREBP-1c y FAS | Reducción de la diferenciación de adipocitos y lipogénesis [4] |
| Estímulo de receptores Beta 3 | Aumento de cAMP e inducción de UCP-1 | Termogénesis y "browning" del tejido adiposo blanco [1] |
| Modulación de Nrf2 | Aumento de enzimas antioxidantes (SOD, CAT) | Reducción del estrés oxidativo inducido por la lipotoxicidad [2] |

(ACO=Acil-CoA oxidasa, CPT-1=Carnitina palmitoiltransferasa-1, SREBP (Proteínas de Unión al Elemento Regulador de Esteroles), FAS= Sintasa de ácidos grasos, cAMP= Adenosin monofosfato cíclico, Nfr2= Factor nuclear eritroide 2, SOD= Superóxido dismutasa, CAT=Catalasa).

maduros.[4] Al inhibir esta vía, los polifenoles del limón reducen la capacidad del cuerpo para generar nuevas células de almacenamiento de grasa, frenando la expansión hiperplásica del tejido adiposo durante los periodos de exceso calórico.[4]

## Inducción de la termogénesis y el pardeamiento del tejido adiposo

Un avance significativo en la última década es la evidencia de que el limón puede inducir el pardeamiento (*browning*) del tejido adiposo blanco. Este proceso convierte los adipocitos uniloculares (almacenadores) en células multiloculares ricas en mitocondrias que expresan la proteína desacoplante 1 (UCP-1).1 La UCP-1 desacopla la fosforilación oxidativa, disipando el gradiente de protones mitocondrial para generar calor en lugar de ATP, lo que aumenta el gasto energético total del organismo.[1] Este mecanismo, observado tanto en modelos *in vitro* como en estudios de suplementación con extractos cítricos, ofrece una vía prometedora para combatir la obesidad aumentando la "tasa de quema" de calorías en reposo.[10]

## Interacción con la microbiota intestinal y el eje metabólico

La relación entre el limón y la microbiota intestinal no es unidireccional; los polifenoles no solo son metabolizados por las bacterias, sino que también actúan como agentes prebióticos que remodelan la composición del microbioma.[10]

## Reversión de la disbiosis asociada a la obesidad

La obesidad se asocia comúnmente con una reducción en la diversidad microbiana y un aumento en la proporción de Firmicutes respecto a Bacteroidetes (ratio F/B).[13] Se ha demostrado que los extractos de cáscara de limón y los productos fermentados de limón (LFP) reducen significativamente el ratio F/B, favoreciendo el crecimiento de familias bacterianas protectoras como las *Ruminococcaceae* y reduciendo géneros pro-inflamatorios como *Blautia*.[14] Este cambio en la ecología intestinal se traduce en una alteración del perfil de ácidos grasos de cadena corta (SCFA). Mientras que el acetato y el propionato en exceso pueden ser adipogénicos, el limón promueve la producción de butirato.[13] El butirato es fundamental para mantener la integridad de la barrera intestinal, reducir la endotoxemia metabólica (el paso de Lipopolisacaridos -LPS- a la sangre) y mejorar la sensibilidad sistémica a la insulina a través de la estimulación de las células L intestinales para secretar GLP-1.[14]

**El efecto prebiótico de los polisacáridos del limón**

Además de los flavonoides, el limón es rico en pectina, un polisacárido complejo que no es digerido en el intestino delgado. La fermentación de la pectina cítrica por bacterias colónicas produce una liberación sostenida de ácidos grasos de cadena corta (SCFA por siglas en ingles) que mejora el entorno luminal y reduce la inflamación local.[6] Estudios recientes indican que la pectina del limón puede aumentar la abundancia de *Akkermansia muciniphila*, una bacteria cuya presencia se correlaciona inversamente con la obesidad y la inflamación de bajo grado.[15]

**Evidencia en modelos animales: estudios de intervención (2016-2024)**

Los estudios en modelos de roedores alimentados con dietas altas en grasas (HFD, *high fat diet*) han proporcionado datos cuantitativos impresionantes sobre la eficacia del limón.

**Reducción de la grasa visceral y esteatosis hepática**

La administración de polifenoles de cáscara de limón al 0,5% p/p en ratones HFD suprimió significativamente el aumento de peso corporal y la acumulación de grasa blanca epididimal.[12] A nivel histológico, se observó una reducción drástica en el tamaño de los adipocitos (hipertrofia) y una disminución del contenido de triglicéridos en el hígado en más de un 50%.[16] En estudios con ratas Wistar obesas, la suplementación con zumo de cáscara de limón fermentado sin azúcar (SF-FLPJ, siglas en ingles) a dosis de 0,9 g/kg resultó en reducciones significativas del porcentaje de grasa corporal y de los niveles de colesterol total y triglicéridos en sangre.[17] Estos hallazgos sugieren que el proceso de fermentación puede potenciar la actividad biológica de los compuestos del limón al aumentar el contenido de polifenoles totales y la capacidad antioxidante.[17]

**Mejora de la homeostasis de la glucosa y la insulina**

Los modelos animales también han demostrado que el limón puede revertir la resistencia a la insulina inducida por la dieta. Ratones tratados con eriocitrina mostraron niveles más bajos de glucosa sérica, insulina en ayunas y una mejora en el índice HOMA-IR.[13] Estos efectos se asociaron con una menor expresión de citoquinas pro-inflamatorias en el tejido adiposo, como TNF-alfa e IL-6, y un aumento de la adiponectina, una hormona sensibilizadora de la insulina.[18]

**Evidencia clínica en humanos: análisis de ensayos controlados aleatorios**

Aunque la evidencia en modelos animales es robusta, la traslación a humanos ha sido un área de debate intenso, con resultados que varían según la formulación utilizada.[1]

**El avance del nutracéutico Eriomin**

Eriomin representa el estándar de oro actual en la investigación clínica sobre el limón y el metabolismo (ver tabla 3). Es un extracto estandarizado que contiene un 70% de eriocitrina, diseñado para maximizar la entrega de este bioactivo.[11] Los resultados de estos ensayos clínicos son altamente significativos porque demuestran que el extracto de limón puede revertir el estado prediabético en el 24% de los pacientes en solo 12 semanas.[19] Además, la reducción modesta pero significativa en el peso corporal y la masa grasa en estos pacientes sugiere que el control de la glucemia y la gestión del peso están intrínsecamente ligados a través de la modulación de las hormonas incretinas como el GLP-1.[12]

**Tabla 3.** Estudios que relacionan los efectos del nutraceútico Eriomin y actividades farmacológicas sobre el control de la glucemia. (GLP-1= péptido similar al glucagón-1)

| Estudio Clínico | Población | Dosis / Duración | Resultados Principales |
|---|---|---|---|
| Ribeiro et al. (2019) | Prediabéticos (n=103) | 200-800 mg / 12 sem | Reducción del 5% en glucemia, 7% en resistencia a la insulina 20 |
| Estudio Microbiota (2023) | Prediabéticos (n=44) | 200 mg / 12 sem | Aumento del 22% en GLP-1 plasmático, mejora de la microbiota 11 |
| Sinergia Metformina (2025) | Prediabéticos (n=71) | 250 mg + Metformina / 26 sem | Mejora del 5% en tolerancia a la glucosa postprandial 21 |

## El complejo botánico CL19183 (Theolim™)

Otro desarrollo clínico relevante es el CL19183, una combinación de extracto de cáscara de *Citrus aurantifolia* (lima) y semillas de cacao.[22] En un ensayo clínico doble ciego con 120 adultos con sobrepeso (IMC 25-29,9 kg/m$^2$), los participantes que recibieron 450 mg diarios durante 16 semanas perdieron significativamente más peso (4,25 kg) que el grupo placebo (0,96 kg).[22] Este estudio es crucial porque utilizó la absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA) para confirmar que la pérdida de peso provenía principalmente de la masa grasa (-4,28 kg), preservando la masa magra.[22] Se observó un aumento en la tasa metabólica en reposo y una reducción de la grelina (la hormona del hambre), junto con un aumento de la adiponectina.[22] Estos datos proporcionan una base sólida para el uso de extractos de cáscara cítrica como agentes coadyuvantes en programas de pérdida de peso estructurados.

## Micronutrientes y fibra: Vitamina C y Pectina en la obesidad

Más allá de los flavonoides, el limón aporta componentes esenciales que interactúan con las rutas metabólicas de las grasas.

## Vitamina C y la biosíntesis de carnitina

La vitamina C (ácido ascórbico) actúa como un cofactor esencial para las enzimas trimetillisina hidroxilasa y gamma-butirobetaína hidroxilasa, encargadas de sintetizar carnitina.[19] La carnitina es el transportador obligatorio de los ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana mitocondrial para su oxidación.[23] Los estudios epidemiológicos muestran que los individuos con niveles bajos de vitamina C en plasma tienen un IMC superior y oxidan un 30% menos de grasa durante el ejercicio moderado en comparación con aquellos con niveles adecuados.[24] Sin embargo, el uso de vitamina C aislada como tratamiento para la obesidad ha mostrado resultados modestos. Un ensayo de 2023 encontró que 1000 mg diarios de vitamina C durante 12 semanas solo produjeron una reducción no significativa en el porcentaje de grasa corporal, aunque sí mejoraron la tolerancia al ejercicio y redujeron la fatiga.[25] Esto sugiere que la vitamina C es un componente necesario pero no suficiente, y que su eficacia se potencia cuando se consume en la matriz de la fruta entera junto con los polifenoles.[19]

## Pectina y la inhibición de la lipasa pancreática

La pectina cítrica es un potente inhibidor de la lipasa pancreática, la enzima responsable de la

hidrólisis de los triglicéridos dietéticos en ácidos grasos absorbibles.[3] Al unirse a la lipasa o alterar la emulsificación de las grasas, la pectina reduce la cantidad de energía que el cuerpo puede extraer de una comida.[6] Además, su capacidad para formar geles viscosos en el estómago aumenta la distensión gástrica y retrasa el vaciamiento, enviando señales de saciedad al cerebro a través del nervio vago y la liberación de péptido YY.[15]

**Mitos y realidades del "Agua con Limón" y el ayuno**

Una gran parte del interés público en el limón proviene de la práctica de beber agua con limón, a menudo vinculada a dietas de "desintoxicación" o ayuno intermitente. La ciencia contemporánea ha buscado separar los hechos de la desinformación.[26]

**El mito del efecto "quemagrasas" directo del jugo**

No existe evidencia científica de que el jugo de limón, por sí solo, tenga la capacidad de "disolver" la grasa corporal.[27] La mayoría de los beneficios observados en personas que adoptan este hábito son indirectos:

1. Sustitución calórica: Reemplazar bebidas azucaradas o jugos de frutas comerciales por agua con limón reduce la ingesta calórica diaria en 100-200 kcal.[28]

2. Confusión sed-hambre: Muchas personas confunden la deshidratación leve con el hambre. Beber agua con limón mejora la hidratación y reduce los antojos innecesarios.[27]

3. Efecto placebo y psicología: Adoptar un ritual matutino saludable puede aumentar la adherencia a otras conductas positivas, como el ejercicio o la alimentación equilibrada.[27]

**Ayuno intermitente y limón**

El agua con limón se considera generalmente compatible con el ayuno intermitente, ya que el jugo de medio limón aporta menos de 5-10 calorías, lo que no es suficiente para inducir una respuesta insulínica que rompa el estado de autofagia o cetosis.[27] Se ha propuesto que la acidez del limón puede ayudar a estabilizar la glucemia durante el periodo de ingesta, reduciendo los picos de insulina postprandiales.[29] No obstante, el "ayuno del limón" o "*Master Cleanse*" (agua, limón, jarabe de arce y pimienta) es desaconsejado por los expertos, ya que puede provocar deficiencias nutricionales, pérdida de masa muscular y una recuperación de peso rápida (efecto rebote).[30]

**Seguridad farmacológica e interacciones: el factor Citocromo P450**

Como ocurre con cualquier intervención biológicamente activa, el consumo de limón en dosis terapéuticas (como extractos concentrados) conlleva riesgos de interacción con medicamentos convencionales.

**Inhibición de la enzima CYP3A4**

El citocromo P450 3A4 (CYP3A4) es responsable del metabolismo de aproximadamente el 50% de los fármacos en el mercado. Se ha demostrado que el jugo de limón inhibe la actividad del CYP3A4 en un 60%, (ver tabla 4), mientras que el pomelo lo hace en un 82%.[31] La diferencia fundamental es que la inhibición por limón es competitiva y reversible, mientras que la del pomelo es irreversible (basada en el mecanismo) debido a sus furanocumarinas específicas.[31] Es imperativo que los pacientes obesos, que a menudo presentan polifarmacia para tratar la hipertensión o la dislipidemia, consulten con un

**Tabla 4.** Medicamentos y posibles interacciones con el *Citrus limon*.

| Clase de Medicamento | Ejemplos | Posible Interacción con Limón |
|---|---|---|
| Estatinas | Atorvastatina, Simvastatina | Aumento de niveles plasmáticos, riesgo de miopatía [32] |
| Antihipertensivos | Felodipina, Nifedipina | Potenciación del efecto, riesgo de hipotensión[32] |
| Antidiabéticos | Metformina (ER) | Posible aumento de la exposición al fármaco [21] |
| Antifúngicos | Itraconazol | Aumento significativo de la absorción y niveles en sangre [32] |
| Anticoagulantes | Warfarina | El limón puede interferir con la absorción de vitamina K, alterando el INR [32] |

(ER= Liberación prolongada, INR= Razón normalizada internacional).

profesional antes de iniciar una suplementación con altas dosis de flavonoides cítricos.[32]

## Riesgos de toxicidad y efectos adversos

El consumo excesivo de limón puede derivar en erosión dental debido a su bajo pH (ácido cítrico). Los estudios recomiendan el uso de pajitas o enjuagar la boca con agua tras el consumo de bebidas ácidas.[29] Además, las furanocumarinas presentes en la cáscara (como el bergapteno y la oxipeucedanina) son agentes fotosensibilizantes que pueden causar fitofotodermatitis si la piel entra en contacto con el aceite y se expone al sol, o aumentar el riesgo de quemaduras solares si se ingieren dosis masivas de extractos de cáscara entera.[5]

## Conclusiones y recomendaciones para la práctica clínica

La revisión exhaustiva de la literatura publicada entre 2001 y 2025 confirma que el *Citrus limon* es un agente prometedor en la gestión de la obesidad, no como una "cura milagrosa", sino como un modulador metabólico complementario.

## Síntesis de hallazgos

La eficacia del limón en la obesidad se basa en una tríada de mecanismos: la activación de la vía AMPK/PPAR\alpha para aumentar la oxidación de grasas, la modulación de la microbiota intestinal para reducir la inflamación sistémica, y la mejora de la respuesta de las incretinas (GLP-1) para estabilizar la glucosa.[1] Los extractos estandarizados, particularmente aquellos ricos en eriocitrina como el Eriomin, han demostrado una eficacia clínica superior al jugo de limón tradicional, logrando mejoras tangibles en la composición corporal y la salud metabólica en sujetos prediabéticos.[20]

## Recomendaciones estratégicas

1. Formulación y Dosis: Para obtener beneficios metabólicos significativos, se recomienda el uso de extractos estandarizados de cáscara y jugo que aporten entre 200 y 800 mg de flavanonas totales al día.[33] El uso de la cáscara (ralladura) es esencial para capturar los terpenos y la pectina que faltan en el jugo solo.[3]

2. Sincronización metabólica: El consumo de limón o sus extractos es más efectivo cuando se realiza de forma periprandial (30 minutos antes de las comidas), aprovechando su capacidad para retrasar el vaciamiento gástrico y amortiguar los picos de glucemia postprandial.[6]

3. Enfoque integral: El limón debe integrarse como un coadyuvante dentro de un cambio de estilo de vida que incluya restricción calórica moderada y ejercicio físico. La sinergia con la vitamina C del limón puede mejorar la capacidad oxidativa mitocondrial durante la actividad física.[24]

4. Vigilancia de seguridad: Se debe prestar especial atención a la salud dental y a las posibles interacciones con estatinas y antihipertensivos. En pacientes con polifarmacia, se sugiere monitorizar los niveles plasmáticos de los fármacos o el INR en el caso de anticoagulantes.[34]

El futuro de la investigación en *Citrus limon* se encamina hacia la nutrición de precisión, identificando qué perfiles de microbiota intestinal responden mejor a los flavonoides y explorando el potencial del pardeamiento del tejido adiposo como una estrategia terapéutica a largo plazo para mantener el peso perdido y prevenir el efecto rebote metabólico.

## CONCLUSIONES GENERALES

### 1. Superioridad farmacocinética de la eriocitrina sobre la hesperidina

Se concluye que la eriocitrina es el flavonoide predominante y más eficaz del *Citrus limon* debido a su grupo orto-dihidroxilo, que le otorga una solubilidad acuosa y biodisponibilidad superiores. A diferencia de otros cítricos, los metabolitos activos del limón alcanzan concentraciones plasmáticas hasta 11 veces mayores en humanos, permitiendo una respuesta metabólica más rápida frente a picos de glucemia postprandial.

### 2. Mecanismo de acción multi-target vía activación de AMPK y PPAR

El extracto de limón actúa como un modulador sistémico que activa la proteína quinasa AMPK, inhibiendo la lipogénesis de novo de forma análoga a la metformina. Asimismo, la interacción con los receptores nucleares PPAR\alpha y la inhibición de PPAR/gamma promueven la oxidación de ácidos grasos y frenan la diferenciación de nuevos adipocitos, reduciendo eficazmente la expansión del tejido adiposo y la esteatosis hepática.

### 3. Inducción del pardeamiento adiposo y aumento del gasto energético

La evidencia científica identifica al *Citrus limon* como un agente inductor del pardeamiento (*browning*) del tejido adiposo blanco. A través de la estimulación de receptores Beta-3-adrenérgicos y la expresión de la proteína desacoplante UCP-1, el limón facilita la conversión de células de almacenamiento en adipocitos metabólicamente activos que disipan energía en forma de calor, incrementando la tasa metabólica basal.

### 4. Modulación del eje intestino-cerebro mediante la reprogramación de la microbiota

Los polifenoles y la pectina del limón actúan como agentes prebióticos que revierten la disbiosis asociada a la obesidad al reducir el ratio Firmicutes/

Bacteroidetes y fomentar el crecimiento de *Akkermansia muciniphila*. Este cambio estructural en el microbioma incrementa la producción de butirato y la secreción de la hormona incretina GLP-1, mejorando la integridad de la barrera intestinal y la sensibilidad a la insulina.

### 5. Consideraciones sobre la seguridad farmacológica e inhibición del CYP3A4

Desde una perspectiva clínica, el uso de extractos concentrados de limón requiere supervisión médica debido a su capacidad para inhibir competitivamente la enzima CYP3A4 en un 60%. Esta interacción puede elevar los niveles plasmáticos de fármacos de uso común como estatinas y antihipertensivos, aumentando el riesgo de efectos adversos como miopatías o hipotensión severa en pacientes polimedicados, por lo que la guía de un experto en el área resulta esencial para el aprovechamiento de este tipo de terapia, maximizando así los efectos positivos y evitando cualquier efecto nocivo motivado al uso inadecuado de derivados vegetales.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Este trabajo fue realizado con recursos propios sin subvenciones. Por lo cual carece de conflictos de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Udomaksorn K. Roles of citrus fruits on energy expenditure, body weight management, and metabolic biomarkers: a comprehensive review. Nutrients. 2024;16(14):2184.
2. López-García M. Metabolic reprogramming through polyphenol networks: a systems approach to metabolic inflammation and insulin resistance. Int J Mol Sci. 2024;25(4):2110.
3. Moloi L, Samson S, Tshiyoyo K, Maluleke K, Oberholzer M, Baloyi I, *et al*. Investigation of the potential of phytochemicals derived from citrus peels to inhibit digestive enzymes. J Enzyme Inhib Med Chem. 2025;40(1):2564800.
4. Kim S, Lee E, Park J, Nam J, Kim SR. Evaluating the nutritional composition of unripe citrus and its effect on inhibiting adipogenesis and adipocyte differentiation. Foods. 2024;13(12):1854.
5. Klimek-Szczykutowicz M, Szopa A, Ekiert H.. Citrus limon (Lemon) phenomenon—A review of the chemistry, pharmacological properties applications in the Modern Pharmaceutical, Food, and Cosmetics Industries and biotechnological studies. Molecules. 2020;25(1):108.
6. Valladares L, Vio F. Pectin and its beneficial effect on health: new contributions in research the Need to Increase Fruits and Vegetables Consumption-A review. Int J Mol Sci. 2025;26(14):6852.
7. Ávila-Gálvez M, Giménez-Bastida J, González-Sarrías A, Espín J. New insights into the metabolism of the flavanones eriocitrin and hesperidin: A comparative human pharmacokinetic study. Metabolites. 2021;11(3):141.
8. Hu J, Robin M, Tuohy K, Heiss C, Rodríguez-Mateos A. (Poly)phenol-related gut metabotypes and human health: an update. Food Funct. 2024;15:1120-1135.
9. Alqudah S, Claesen J. Mechanisms of gut bacterial metabolism of dietary polyphenols into bioactive compounds. Gut Microbes. 2024;16(1):2426614.
10. Su ZY, Liao JA, Lin CT, Wei GJ, YC Tung. Citrus depressa peel extract acts as a prebiotic to reduce lipid accumulation in obese mice. Nutrients. 2024;16(11):1625.
11. Ramos F, Ribeiro C, Cesar T, Milenkovic D, Cabral L, Noronha M, *et al*. Lemon flavonoids nutraceutical (Eriomin®) attenuates prediabetes intestinal dysbiosis: a double-blind, randomized, controlled study. Phytother Res. 2023;37(11):5210-5222.
12. Fukuchi Y, Hiramitsu M, Okada M, Hayashi S, NabenoY, Osawa T, *et al*. Lemon polyphenols suppress diet-induced obesity by up-regulation of mRNA levels of enzymes Involved in beta-Oxidation in mouse white adipose tissue. J Clin Biochem Nutr. 2008;43(3):134-141.
13. Wu C, Huang Y, Hou C, Chen Y, Dong C, Chen C,

*et al*. Lemon fermented products prevent obesity in high-fat diet-fed rats by modulating lipid metabolism and gut microbiota. Food Funct. 2023;14(5):2340-2355.
14. Edashige Y, Murakami N, Tsujita T. Inhibitory effect of pectin from the segment membrane of citrus fruits on lipase activity. J Jpn Soc Food Sci Technol. 2009;56(3):150-155.
15. Weber A, Pascale N, Gu F, Ryan E, Respondek F. Nutrition and health effects of pectin: A systematic scoping review of human intervention studies. Nutr Res Rev. 2024;37(1):45-60.
16. Benbaibeche H, Boumehira A, Khan A. Natural bioactive compounds and their mechanisms of action in the management of obesity: a narrative review. Nutrients. 2025;17(2):415.
17. Hsu C, Tsai C, Chen P, Chen T, Cho T, Hung J,*et al*. Evaluation of lemon peel juice fermentation methods and its impact on hyperlipidemia and health management. Preprints.org. 2024;2024011703.
18. Naomi R, Teoh S, Halim S, Embong H, Hasain Z, Bahari H, *et al*. Unraveling Obesity: Transgenerational Inheritance, Treatment Side Effects, Flavonoids, Mechanisms, Microbiota, Redox Balance, and Bioavailability—A Narrative Review. Int J Mol Sci. 2023;24(15):12100.
19. Totan B, Baygut H, Karadağ M. Vitamin C physiology: the known and the unknown in obesity. J Food Nutr Res. 2019;7(8):580-590.
20. Nutraceutical Business Review. Ingredients by Nature's Eriomin gains positive result in hyperglycaemia study. 2023.
21. Cesar T, Oliveira MR, Sandrim V, Mendes A, Bruder R, Oliveira R, *et al*. Citrus flavonoid supplement enhances glycemic and metabolic control in prediabetic patients on metformin: a randomized controlled trial. Front Nutr. 2025;12:1639901. doi: 10.3389/fnut.2025.1639901.
22. Chadalavada A, Koo Y, Kim S, Veeramachaneni S, Ramanathan G, Yalamanchi A. A thermogenic botanical composition containing Citrus aurantifolia fruit rind and Theobroma cacao seed extracts improves body composition in overweight adults: a clinical. Food Nutr Res. 2024;68:12159.
23. AlabamaAgeline.gov. How Vitamin C impacts weight management: a scientific overview. 2024.
24. Wilson RB, Liang Y, Kaushal D, Carr A. Molecular Pharmacology of Vitamin C and Relevance to Health and Obesity—A Narrative Review.. Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(14), 7523.
25. Centro Global de Ciudades. Vitamin C for weight loss: how it may influence metabolism. Global Cities Hub; 2023.
26. Wu CC, Huang Y, Hou C, Chen Y, Dong C , Chen C, *et al*. The Anti-Obesity Effects of Lemon Fermented Products in 3T3-L1 Preadipocytes and in a Rat Model with High-Calorie Diet-Induced Obesity. Nutrients 2021, 13(8), 2809.
27. Healthline. Does lemon water help you lose weight? [Internet]. 2024.
28. Zibaee E, Kamalian S, Tajvar M, Amiri M, Ramezani M, Moghadam A. Citrus species: A review of traditional uses, phytochemistry and pharmacology. Curr Pharm Des. 2020;26(1):44-97. doi: 10.2174/1381612825666191127115601.
29. Penniston KL, Nakada SY, Holmes RP, Assimos DG. Quantitative assessment of citric acid in lemon juice, lime juice, and commercially-available fruit juice products. J Endourol. 2008;22(3):567-570. doi: 10.1089/end.2007.0304.
30. WebMD. Lemon: overview, uses, side effects, and interactions [Internet]. 2024.
31. Hernández-Lorca M, Timón I, Ballester P, Henarejos P, García A, Montesinos D, *et al*. Dietary modulation of CYP3A4 and its impact on statins and antidiabetic drugs. Pharmaceutics. 2025;18(9):1351.
32. Johnson G. Hazardous interactions between food, herbs, and drugs: case reports in humans. J Clin Pharmacol. 2024;64(2):215-228.
33. Fan R, Zhang W, Wang Lang, Fei T, Xiao J, Wang Lu. Structural Characterization of a Novel Pectin Polysaccharide from Mango (Mangifera indica L.) Peel and Its Regulatory Effects on the Gut Microbiota in High-Fat Diet-Induced Obese Mice. Foods 2025, 14(16), 2910.
34. Nyirenda K, Mponda J, Chikowe I, Kawonga E, Gomani N, Msukwa M, *et al*. An exploratory evaluation of the interaction risk between herbal products and pharmaceutical medicines used concurrently for disease management in Blantyre, Malawi. Pharm Biol. 2025 Dec;63(1):877-895. doi: 10.1080/13880209.2025.2586351.

Recibido: 04/11/2025
Aceptado: 19/12/2025