



Universidad de Valladolid



GRADO EN ENFERMERÍA

Trabajo Fin de Grado

EFFECTOS FUNCIONALES DE LA GRANADA Y SUS DERIVADOS. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

PABLO SOBRINO ALONSO

Tutelado por: LUCÍA PÉREZ GALLARDO

Soria, 27 de mayo de 2020

RESUMEN

Introducción. En la actualidad, se da una gran importancia a los alimentos funcionales, que además de sus funciones nutricionales básicas, tienen un papel muy importante en la prevención de algunas patologías. La granada debido a su alto contenido en sustancias bioactivas puede considerarse un alimento funcional.

Objetivo. Conocer a través de la revisión de la literatura científica los efectos beneficiosos para la salud atribuidos a los componentes funcionales de la granada y sus derivados.

Metodología. Se realizó una búsqueda bibliográfica entre febrero y abril de 2020, de artículos publicados entre 2014 y 2020, utilizando las bases de datos Web of Science (WOS), Google Académico y SciELO.

Resultados. La búsqueda inicial arrojó 136 artículos, se incluyeron 11 estudios “in vitro” y 2 ensayos controlados aleatorios en humanos, después de evaluar la elegibilidad y eliminar los duplicados. Los componentes funcionales más estudiados han sido los polifenoles como el ácido elágico y la punicalagina, que ejercen su función mediante su metabolito, la urolitina. En general los fitoquímicos de la granada mostraron efectos antioxidantes, antiinflamatorios, anticancerígenos. Además, se evidenciaron efectos beneficiosos para la piel y el mantenimiento de la densidad ósea, así como para mantener niveles adecuados de glucosa en sangre.

Conclusión. A partir de los estudios revisados se concluye que ciertos compuestos bioactivos, sobre todo polifenoles y ácidos grasos esenciales de la granada han demostrado “in vitro” su capacidad para mejorar ciertas patologías.

Palabras clave: granada, polifenoles, salud, alimento funcional.

ABSTRACT

Introduction. Nowadays, great importance is given to functional foods which, along with their basic nutritional functions, have a very important role in the prevention of some pathologies. Due to its high content of bioactive substances, the pomegranate can be considered a functional food.

Objective. To ascertain the beneficial effects for health attributed to the components of the pomegranate or its derivatives through the review of scientific literature.

Methodology. A bibliographic research of articles published between 2014 and 2020 was conducted between February and April 2020, using the Web of Science (WOS), Google Academic and SciELO databases.

Results. The initial research yielded 136 articles, there were included 11 ‘in vitro’ studies and 2 randomized controlled trials, after assessing eligibility and eliminating duplicates. the most studied functional components have been polyphenols such as ellagic acid and punicalagin, which exert their function through their metabolite, uritoline. In general, the phytochemicals of pomegranate showed antioxidant, anti-inflammatory and anti-cancer effects. Moreover, there were evidenced beneficial effects for the skin and the maintenance of bone density as well as adequate levels of glucose in the blood.

Conclusion: From the studies reviewed, it is concluded that certain bioactive compounds of the pomegranate, especially polyphenols and essential fatty acids from pomegranate, have demonstrated ‘in vitro’ their capacity to improve certain pathologies.

Keywords: pomegranate, polyphenols, health, functional food.

Índice

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Alimento funcional.....	1
1.2. La Granada	1
1.2.1. Origen y producción	1
1.2.2. Componentes nutricionales y funcionales	2
1.3. Efectos para la salud de los componentes funcionales de la granada.....	3
1.3.1. Actividad antioxidante	4
1.3.2. Actividad anticancerígena	4
1.3.3. Actividad antiinflamatoria.....	4
1.3.4. Efectos sobre la obesidad y la diabetes	5
1.3.5. Efectos sobre la piel	5
2. JUSTIFICACIÓN.....	6
3. OBJETIVO.....	6
4. METODOLOGÍA.....	7
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	9
5.1. Efecto antioxidante	9
5.2. Efecto antiinflamatorio	10
5.3. Efecto anticancerígeno.....	11
5.4. Otros efectos	12
5.5. Los alimentos funcionales en la práctica enfermera	13
6. CONCLUSIONES	14
7. BIBLIOGRAFÍA.....	15
8. ANEXOS	18
Anexo 1. Resumen de los estudios revisados.	18

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Composición de la Granada (<i>Punica granatum</i>).....	2
Tabla 2. Estrategia de búsqueda. Elaboración propia.....	7
Figura 1. Diagrama de flujo. Selección de estudios. Elaboración propia.....	8

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ABTS: 2,2'-azinobis (3-etilbenzotialina-6-sulfonato)
AGM: ácidos grasos monoinsaturados
AGP: ácidos grasos poliinsaturados
AGS: ácidos grasos saturados
ARNm: ácido ribonucleico mensajero
COX: ciclooxigenasa
COX-2: ciclooxigenasa-2
CUPRAC: capacidad antioxidante reductora de iones cúpricos
DPPH: 2,2 difenil-1-picrilhidrazilo
ER: receptor de estrógenos
FRAP: antioxidante férrico reductor
HPLC: cromatografía líquida de alta resolución
MAO: monoaminooxidasa
mPGES-1: enzima prostaglandina E sintasa microsómica-1
MS: espectrometría de masas
ORAC: capacidad de absorbancia de radicales de oxígeno
PC: parte comestible
PCR: proteína C reactiva
PE: emulsión de granada
PG-E: extracto de granada
PGPE: extracto de cáscara de granada
ROS: especies reactivas de oxígeno

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Alimento funcional

Los alimentos funcionales fueron definidos por primera vez en la década de 1980, cuando el Ministro de Salud y Bienestar de Japón estableció un sistema regulador para los alimentos que poseían posibles efectos beneficiosos para la salud¹.

Los alimentos funcionales a menudo se exhiben como “productos naturales para la salud” o “alimentos saludables”, aunque no existe una definición única en todo el mundo, solo pueden considerarse funcionales si, junto con el impacto nutricional básico, muestran posibles efectos beneficiosos sobre funciones específicas del organismo humano con el resultado de la mejora en la condición física o la disminución del riesgo de aparición de algún tipo de enfermedad crónica^{1,2}.

1.2. La Granada

La granada (*Punica granatum*), es el fruto del granado, una planta perteneciente a la familia de las *Punicáceas*. Se trata de un árbol pequeño de hoja caduca muy resistente a condiciones de extrema sequía, con flores grandes y llamativas de color naranja intenso³.

La fruta puede dividirse en tres partes: la piel externa, el mesocarpio y los arilos (cobertura carnosa de las semillas) que también incluyen la red interna de membranas. La porción comestible de la granada comprende aproximadamente el 55 – 60% del peso total de la fruta, y contiene un 80% de zumo y un 20% de semillas⁴.

1.2.1. Origen y producción

El cultivo de la granada se remonta a la antigüedad, conocido como uno de los frutales bíblicos al igual que la vid, el olivo o la palmera². Originaria de Oriente Medio, se han encontrado muestras tales como hojas fosilizadas, ramas y semillas que datan de la temprana Edad de Bronce (3500 – 2000 a.C.). Se sabe que se extendió hacia el este de China y al oeste de África. Tiempo después fueron los árabes quienes la introdujeron en la península ibérica, apareciendo en el siglo XIII en uno de los poemas de Gonzalo de Berceo, en el que se la considera como milgrana (milgranos) por su abundancia en semillas. Su propagación a través de Eurasia y América demuestra la versatilidad de la planta en lo que respecta a las condiciones climáticas y del suelo^{3,5}.

En España el cultivo se concentra principalmente en la provincia de Alicante (90%). A su vez este cultivo se distribuye en tres municipios de forma predominante, Elche, Albuera y Crevillente, por orden de importancia. Esta elevada concentración pone de manifiesto la enorme importancia socio-económica de la granada en esta provincia y su entorno, destacando la variedad Mollar de Elche, tanto por su calidad como por su producción en España².

1.2.2. Componentes nutricionales y funcionales

Del granado se pueden aprovechar todas sus partes: fruto (granada), hojas, flores, corteza, incluso la raíz, la cual presenta una gran cantidad de taninos hidrolizables y numerosos alcaloides².

La granada es una fruta con gran cantidad de compuestos de valor nutricional, como se muestra en la Tabla 1. Se caracteriza por tener un valor de pH bajo (generalmente <4.0), una acidez relativamente alta (llegando hasta los 20g de ácido cítrico /L de zumo) y un contenido en azúcar (principalmente fructosa y glucosa) de 70-180 g/L³.

Tabla 1. Composición de la Granada. (*Punica granatum*). McGraw-Hill. Interamericana de España (2003) Tablas de composición de alimentos del CESNID. Universitat de Barcelona.

COMPOSICIÓN POR 100g DE PRODUCTO COMESTIBLE					
PC (g/g)	0,56	Azúcares (g)	13,7	Retinoides (µg)	0
Energía (kcal)	61	Polisacáridos (g)	0	Carotenoides (µg)	40
Agua (g)	80,2	Fibra total (g)	3,5	Vit. D (µg)	0
Proteína bruta (g)	1,0	Etanol (g)	0	Vit. E (mg)	(0,55)
Proteína Animal (g)	0	Na (mg)	4	Tiamina (mg)	0,05
Proteína Vegetal (g)	1,0	K (mg)	247	Riboflavina (mg)	0,03
Lípidos totales (g)	0,3	Ca (mg)	13	Niacina (mg)	0,30
AGS (g)	tr.	Mg (mg)	6	Vit. B ₆ (mg)	0,20
AGM (g)	tr.	P (mg)	25	Ac. Fólico (µg)	29
AGP (g)	tr.	Fe (mg)	1,0	Vit. B ₁₂ (µg)	0
Colesterol (mg)	0	Zn (mg)	0,1	Vit. C (mg)	20
Glúcidos totales (g)	13,7	Vit. A total (µg)	7		

Abreviaturas:

PC: porción comestible, AGS: ácidos grasos saturados, AGM: ácidos grasos monoinsaturados, AGP: ácidos grasos poliinsaturados.

La composición exacta de la granada varía y depende de muchos factores, como el cultivo y las técnicas empleadas, las condiciones edafológicas, el clima al que esté sometida la planta, la etapa de maduración, y las condiciones de procesamiento y almacenamiento. La porción comestible comprende al menos el 50% de la fruta (40% arilos y 10% semillas) y el resto lo compone la cáscara no comestible. La cáscara es fuente de compuestos fenólicos, minerales y polisacáridos complejos, mientras que los arilos (aparte de contener cerca de un 85% de agua)

contienen azúcares, pectinas, ácidos fenólicos y flavonoides, principalmente antocianinas. Las semillas contienen proteínas, fibra, vitaminas, minerales, pectinas, azúcares, polifenoles, isoflavonas, y el aceite que se extrae de ellas (12-20%) se caracteriza por un alto contenido en ácidos grasos poliinsaturados como los ácidos linolénico y linoléico, así como otros lípidos como ácido púnico, oleico, esteárico y palmítico^{3,4}.

Los taninos hidrolizables se dividen en dos grupos, elagitaninos y gallotaninos, que pueden hidrolizarse en ácido elágico y ácido gálico respectivamente. Por un lado, los elagitaninos están presentes principalmente en el pericarpio, las semillas, las flores y la corteza, mientras que los gallotaninos se encuentran en las hojas de forma predominante⁶.

Otro componente fundamental en la granada como alimento funcional es la antocianina. Esta sustancia es un pigmento vegetal soluble en agua perteneciente a la familia de los flavonoides, los cuales son responsables del color de la fruta y del zumo³.

Todas estas sustancias, típicas del metabolismo del árbol, además de aportar color y aroma al fruto, tienen la función de protegerlo frente a posibles agresiones y enfermedades externas como las parasitarias y microbianas⁴.

La presencia de estos compuestos en cantidades significativas hace de esta fruta un alimento de gran valor nutricional a tener en cuenta ya que sus compuestos, como taninos hidrolizables, flavonoides, antocianinas y ácidos fenólicos, han sido estudiados y relacionados con numerosos beneficios para la salud⁷.

1.3. Efectos para la salud de los componentes funcionales de la granada

Durante décadas se han realizados estudios que han conducido a considerar la importancia del consumo de frutas en la de enfermedades y mejoría de patologías ya instauradas.

El papel preventivo que se le atribuye a la granada reduciendo los factores de riesgo de determinadas enfermedades se debe a su poder antioxidante, atribuible a los compuestos polifenólicos que se encuentran en diferentes partes del árbol (corteza > flor > hojas > arilo > semillas)⁸.

Los polifenoles de alto peso molecular como la punicalagina, no son absorbidos en el estómago ni en el intestino delgado, llegando al colon de forma casi inalterada y allí modulan la composición de microorganismos beneficiosos para el ser humano. Algunos de estos microorganismos son capaces de transformar la punicalagina y el ácido elágico de la granada en urolitinas, que son las que realmente ejercen el efecto antioxidante en el organismo.

Todas las personas no tienen la misma capacidad para formar urolitinas tras la ingesta de punicalaginas y ácido elágico, independientemente de la cantidad que se ingiera. La diferencia está en el estado en que se encuentre su microbiota intestinal. Por tanto, los efectos sobre la salud serán diferentes, dependiendo del estado de la microbiota de cada sujeto, pudiendo ejercer o no, su papel beneficioso. La microbiota intestinal puede formar tres urolitinas diferentes según Tomas-Barberan et al.⁹, la más abundante y duradera en sangre y orina fue la urolitina A que permaneció durante 4 días tras administrar a un grupo de sujetos extracto de granada en cápsulas en una sola toma (1.8g/dosis).

Estos compuestos pueden actuar como antioxidantes, como agentes antitumorales, antiinflamatorios, ser efectivos en el tratamiento de la diabetes y la obesidad, e incluso tener propiedades beneficiosas para la salud de la piel⁵.

Así mismo, parece existir un efecto sinérgico entre ellos que aumenta aún más su

bioactividad. Por ejemplo, la quercetina (un tipo de flavonoide) y el ácido elálgico tienen mayor efecto anticancerígeno juntas que si se administran por separado⁷.

1.3.1. Actividad antioxidante

La oxidación hace referencia a una reacción química en la que se produce una transferencia de electrones de una sustancia a un agente oxidante, en la cual se pueden generar radicales libres que activan una reacción en cadena que daña a las células⁸.

Los antioxidantes son compuestos que pueden prevenir, retrasar o incluso inhibir la oxidación de compuestos atrapando radicales libres y disminuyendo el estrés oxidativo, ayudando de este modo a prevenir diversas patologías como enfermedades cardiovasculares, cancerígenas y neurológicas, así como estimular la capacidad de reparación endógena al daño causado por el ataque de los radicales libres^{6,10}.

Aunque las reacciones de oxidación son esenciales para el transcurso de la vida, también pueden ser dañinas, por lo que tanto las plantas como los animales poseen sistemas complejos compuestos por múltiples tipos de antioxidantes, entre los que destacan el ácido ascórbico o vitamina C, péptidos como el glutatión, la melatonina, los carotenoides, responsables de las coloraciones de frutas, flores y verduras los cuales solo pueden ser sintetizados por plantas, hongos, bacterias y algas, y flavonoides, que representan el subgrupo más común de los polifenoles y poseen una estructura química ideal para la actividad destructora de radicales libres. Su actividad antioxidante viene dada por su gran capacidad para reducir un amplio espectro de especies reactivas del oxígeno^{5,6}.

1.3.2. Actividad anticancerígena

Los compuestos de la granada también se han evaluado por su actividad anticancerígena contra numerosos tipos de cáncer, por ejemplo, se ha demostrado que son capaces de bloquear la actividad del factor nuclear kappa B en un modelo de cáncer de próstata y carcinoma de células renales "in vitro"¹¹.

Los extractos de la granada, más concretamente los compuestos fenólicos como la punicalagina y el ácido elálgico han demostrado la inhibición del crecimiento en algunos tipos de células cancerígenas mediante la inducción de apoptosis⁷.

La actividad del ácido elálgico está asociada a su capacidad antimutagénica y anticancerígena inhibiendo las enzimas de la fase 1 del citocromo P450 e induciendo las enzimas de la fase 2 que están involucradas en la detoxificación carcinogénica^{11,12}.

1.3.3. Actividad antiinflamatoria

La inflamación es el primer sistema de defensa fisiológico del cuerpo humano, el cual puede protegernos contra lesiones tales como heridas físicas, intoxicaciones, etc. Este sistema de defensa, puede destruir microorganismos infecciosos, eliminar agentes irritantes y mantener las funciones fisiológicas dentro de la normalidad¹³.

El proceso de inflamación se desencadena debido a varios aspectos bioquímicos que incluyen enzimas y citoquinas proinflamatorias, compuestos de bajo peso molecular como los eicosanoides o la degradación enzimática de los tejidos¹⁴.

El ácido púnico, un ácido graso conjugado presente en el aceite de semilla de granada tiene un efecto antiinflamatorio al limitar la activación de neutrófilos y disminuir las consecuencias de la peroxidación lipídica^{15, 16}.

La punicalagina muestra un efecto capaz de inhibir la dosis sobre la producción de óxido nítrico y la expresión de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) en estudios “in vitro”, y varios componentes del zumo de granada pueden suprimir sinérgicamente la expresión inflamatoria de las citoquinas¹⁷.

1.3.4. Efectos sobre la obesidad y la diabetes

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la obesidad como una condición patológica caracterizada por la acumulación excesiva de grasa corporal. Se trata de un grave problema de salud pública asociado con un mayor riesgo de sufrir enfermedades crónicas, y con una alta tasa de morbilidad y mortalidad¹⁵.

Aunque la recomendación más común para controlar esta patología es disminuir la cantidad de comida ingerida, una estrategia más adecuada sería alentar a las personas que la padecen a consumir alimentos con menor contenido calórico y fijar el objetivo de llevar una dieta equilibrada, como la dieta mediterránea, en combinación con un aumento de la actividad física¹.

La incorporación a la dieta de alimentos funcionales como la granada, combinados con el seguimiento de una dieta equilibrada y un estilo de vida activo pueden contribuir de manera significativa al control y reducción del peso. Sin embargo cabe subrayar que no hay evidencias sobre el uso de estos alimentos de forma individual, sino de forma sinérgica junto con la dieta y la actividad física en los que los resultados son bastante notables^{16, 18}.

Por otra parte la diabetes es una patología crónica, que suele ir de la mano de la obesidad, caracterizada por el aumento de los niveles de glucosa en sangre en ayunas, bien por una respuesta anómala del organismo en la producción de insulina o por una resistencia a su uso.. También se considera un problema de salud pública ya que su incidencia va en aumento, con una etiología multifactorial en la que encontramos como las principales causas la predisposición genética, el sedentarismo, una dieta poco saludable, el tabaquismo y la obesidad⁵.

El consumo de granada puede afectar a la fisiopatología diabética mediante la reducción del estrés oxidativo y la peroxidación lipídica. Posee efectos beneficiosos como agente hipolipemiante e hipoglucémico, mediante mecanismos moleculares subyacentes a estos efectos causados por los polifenoles presentes en la cáscara de la granada, los cuales actúan sobre la glucosa en sangre y sobre las vías del metabolismo lipídico en personas con graves trastornos metabólicos^{5, 18}.

1.3.5. Efectos sobre la piel

La piel sufre daño como consecuencia del proceso natural de envejecimiento, exacerbado por la exposición continua al sol, viento, humedad, etc¹³.

La exposición prolongada a la radiación ultravioleta se ha identificado como un factor que causa efectos graves para la piel humana, como el estrés oxidativo, el envejecimiento prematuro de la piel, las quemaduras solares, la inmunosupresión y el cáncer de piel^{13, 14}.

En la granada encontramos un gran aliado en el tratamiento de las patologías que pueden afectar a la piel. El aceite de semillas de granada estimulan la proliferación de

queratinocitos en el cultivo monocapa. En contraste, el extracto de cáscara de granada, y en menor medida el zumo fermentado, son capaces de estimular la síntesis de procolágeno tipo I (encargado de estimular la síntesis de células protectoras de colágeno) e inhibir la producción de metaloproteínasa de matriz 1 (enzima que genera proteólisis de colágeno) por fibroblastos dérmicos¹⁹.

Se ha referido también un efecto protector de los polifenoles contra la muerte celular inducida por los rayos ultravioleta, en la que se produce una disminución de las especies reactivas de oxígeno en los fibroblastos de piel humana y un aumento de la capacidad antioxidante intracelular²⁰.

2. JUSTIFICACIÓN

En España cada vez más personas siguen la tendencia de consumir alimentos que contengan componentes beneficiosos para la salud de forma natural. Según informes elaborados por la consultora Lantern, el 6,3% de los españoles son flexitarianos, el 1,3% vegetarianos y el 0,2% se inclina por la dieta vegana, llegando a sumar cerca de 3,6 millones de españoles, aproximadamente el 7,8% de la población total de nuestro país.

La búsqueda de una alimentación cada vez más saludable, ha derivado en una tendencia que apuesta cada vez más por los alimentos que no solo aportan un valor nutritivo sino también beneficios fisiológicos para el organismo, cuando se consumen como parte de una dieta rica, variada y equilibrada. Por ello decidí conocer las evidencias científicas sobre los efectos para la salud que se atribuyen a los compuestos de la granada y sus derivados.

Los graduados en enfermería como nexo de unión entre ciencia y paciente cumplen la función de educar y asesorar sobre los beneficios de realizar una alimentación saludable. Profundizar en el conocimiento de los alimentos funcionales y la alimentación saludable me permitirá aplicar dichos conocimientos a mi práctica enfermera.

3. OBJETIVO

- 1- Conocer a través de la revisión de la literatura científica los efectos para la salud atribuidos a los componentes funcionales de la granada y sus derivados.

4. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica entre febrero y abril de 2020 en las bases de datos WOS (Web of Science), Google Académico y SciELO utilizando las palabras clave: *pomegranate, extract, juice, seed, antioxidant, polyphenols, health*. Se ha utilizado el conector Booleano AND para combinarlas según se indica en la Tabla 2.

Tabla 2. Estrategia de búsqueda. Elaboración propia.

COMBINACIONES	Web of Science (WOS)	Google Académico	SciELO
<i>pomegranate and health</i>	33	6	9
<i>pomegranate and antioxidant</i>	25	3	12
<i>pomegranate and polyphenols</i>	24	2	9
<i>pomegranate and extract</i>	3	1	2
<i>pomegranate and seed</i>	1	1	1
Nº TOTAL EN BASE DE DATOS	91	13	34
TOTAL	136		

Se eligieron estudios primarios que estudiaran el efecto de los componentes bioactivos de la granada para la salud humana publicados a partir de 2014. Se tuvieron en cuenta estudios realizados “in vitro”, en animales y en humanos, escritos en lengua inglesa o española y con acceso libre a texto completo. No hubo restricciones en cuanto a la forma de administración de los componentes bioactivos (suplementos, fruto, zumo, extractos, etc.). Además los trabajos seleccionados debían aportar datos sobre las características de las muestras o material objeto de estudio y los métodos utilizados para valorar los marcadores de estrés oxidativo, inflamación, tumorales o metabólicos.

Se identificaron 136 trabajos en el conjunto de las bases de datos consultadas con la combinación de las palabras clave indicadas en la Tabla 2. Se eliminaron 74 por estar duplicados, quedando 62, que tras leer el resumen se retiraron 32 por no cumplir alguno de los requisitos de inclusión. Tras analizar la lectura completa de los 30 estudios restantes se eligieron 13 para analizar y discutir (Figura 1). Las características de los cuales se reflejan en el Anexo 1.

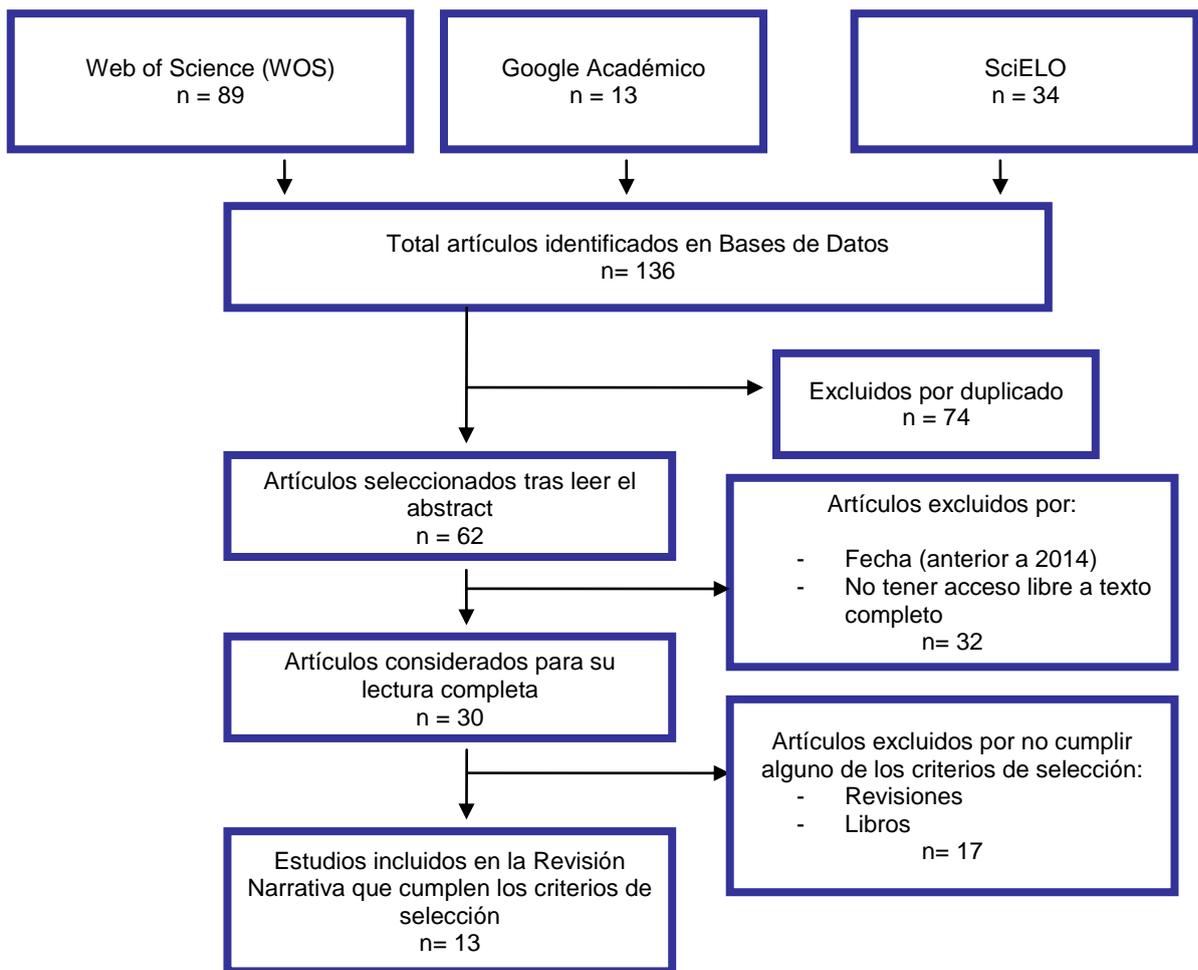


Figura 1. Diagrama de flujo seguido para la selección de estudios. Elaboración propia.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tras analizar los 13 artículos seleccionados²¹⁻³³, se evidencia que en su conjunto tienen como objetivo estudiar la biodisponibilidad y el efecto para la salud de compuestos como polifenoles, flavonoides, antocianinas y ácidos grasos. Todos los trabajos revisados coinciden en que el 80% de la actividad biológica de la granada se debe a sus capacidades antioxidantes, antiinflamatorias y a los ácidos grasos esenciales que contiene.

5.1. Efecto antioxidante

Cuatro de los estudios elegidos^{21, 22, 27, 31} tenían como objetivo estudiar “in vitro” la capacidad antioxidante de alimentos obtenidos a partir de diferentes partes de la granada. Desseva et al.²¹ lo hicieron a partir del zumo fresco, Yoshime et al.²² a partir de aceites de semillas prensadas y Liu et al.²⁷ y Les et al.³² utilizaron zumos comerciales.

La diferencia de estos cuatro estudios está en el objetivo que perseguían, Desseva et al.²¹ estudiaron la biodisponibilidad de los compuestos fenólicos encontrados en el zumo de granada recién preparado. Los autores utilizando un modelo de digestión gastrointestinal “in vitro” calcularon la pérdida de actividad fitoquímica y antioxidante tras la digestión. La actividad antioxidante del zumo de granada se evaluó aplicando cuatro ensayos validados “in vitro”: eliminación de radicales 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH), eliminación de radicales 2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiazolina-6-sulfonato) (ABTS), de poder antioxidante férrico reductor (FRAP) y de capacidad antioxidante reductora de iones cúpricos (CUPRAC). Los autores observaron pérdidas significativas con respecto a los fitonutrientes y la actividad antioxidante, que en el caso del ácido gálico y catenina llegaron a ser del 93% de los que contenía el zumo inicialmente. Estos resultados plantean la cuestión de qué cantidades de alimento deben tomarse para producir efectos beneficiosos para la salud.

Yoshime et al.²² compararon la capacidad antioxidante de aceites obtenidos del prensado en frío de dos semillas ricas en ácidos grasos esenciales, (linolénico y linoléico), las de granada y calabaza amarga. Las capacidades antioxidantes “in vitro” de estos aceites se evaluaron mediante blanqueamiento de β -caroteno, DPPH de eliminación de radicales, capacidad de absorción de radicales de oxígeno (ORAC) y ensayos de eliminación de ABTS. Al comparar los resultados de los métodos DPPH y ABTS, observaron que los contenidos de fitoquímicos (ácidos α -linolénicos conjugados, β -sitosteroles y tocoferoles) y las capacidades antioxidantes eran significativamente mayores cuando los ácidos grasos eran los obtenidos al prensar las semillas de granada.

Dos estudios^{27, 31} valoraron la actividad antioxidante de sendos zumos comerciales sobre cultivos celulares. Liu et al.²⁷ analizaron los efectos antioxidantes de un zumo de granada comercial contra el estrés oxidativo inducido por H_2O_2 y la citotoxicidad en los queratinocitos. La capacidad antioxidante la determinaron midiendo las especies reactivas de oxígeno (ROS), analizaron la citotoxicidad inducida por H_2O_2 en células HaCat mediante un kit de ensayo comercial y la detección de apoptosis y necrosis celular la vieron aplicando citometría de flujo. Demostraron el efecto antioxidante de los compuestos fenólicos (punicalagina, ácido elágico y urolitina) que contiene el zumo de granada comercial al comprobar la reducción de las ROS cuando se induce estrés oxidativo en las células HaCat. Estos resultados sugieren y apoyan su utilización para mantener la salud de la piel.

Les et al.³¹ analizaron a nivel molecular la capacidad antioxidante de un zumo de granada comercial usando un preparado liofilizado del mismo, y la de sus dos componentes mayoritarios, la punicalagina y el ácido elágico. Se utilizaron métodos radiométricos para analizar la actividad de las aminoxidasas presentes en preparados de tejido adiposo humano, aplicando dosis crecientes de zumo. Además valoraron la capacidad lipolítica del liofilizado mediante métodos colorimétricos. Los resultados demostraron que los componentes fenólicos presentes en el zumo liofilizado inhibían la actividad de las monoaminooxidasas (MAO) presentes en el tejido adiposo y que era dependiente de la dosis utilizada. El preparado liofilizado del zumo también inhibió la lipogénesis y la lipólisis en células adiposas de ratón y humano y los autores lo atribuyeron a la acción sinérgica de la punicalagina y el ácido elágico.

5.2. Efecto antiinflamatorio

Tres de los artículos seleccionados^{23, 24, 26} tenían como objetivo investigar los efectos antiinflamatorios de distintos componentes de la granada. Dos de estos estudios^{23, 24} se realizaron "in vitro". Kiuske et al.²³ utilizaron los elagitaninos extraídos de las hojas de granada y Constantini et al.²⁴ los componentes principales de la fracción hidrofílica (extracto de metanol acuoso al 80%) del aceite de semilla de granada. Por su parte, Lee et al.²⁶ utilizaron extracto de granada en ratas.

En el estudio de Kiuske et al.²³ estudiaron el efecto de los elagitaninos (granatina A y granatina B) en la síntesis de prostaglandina E2 (PGE 2), potente mediador proinflamatorio que se sintetiza a partir del ácido araquidónico, concretamente sobre la actividad de la enzima PGE sintasa microsómica 1 (mPGES-1) de su expresión ARNm. Mediante un análisis de PCR observaron como los elagitaninos aislados de las hojas de granada suprimieron selectivamente la expresión de mPGES-1 sin afectar a la COX-2 en las células de carcinoma de pulmón de células no pequeñas. Demostrando así su capacidad antiinflamatoria evitando los efectos secundarios cardiovasculares y gastrointestinales propios de los antiinflamatorios no esteroideos que se usan clínicamente como inhibidores de la COX.

Constantini et al.²⁴ evaluaron la actividad antiinflamatoria de los ácidos linolénicos conjugados predominantes en el extracto de metanol acuoso al 80% del aceite de semilla de granada (ácido gálico y ácido púnico) en algunas líneas celulares de cáncer de colon humano. Demostraron mediante cromatografía de fase inversa, que los niveles de nueve citoquinas proinflamatorias (IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IP-10, MIP-1 α , MIP-1 β , MCP-1 y TNF- α) disminuyeron de forma dependiente de la dosis con cantidades crecientes de los extractos hidrofílicos, lo que según los autores respalda la evidencia de un efecto antiinflamatorio.

Lee et al.²⁶ exploran los efectos anti-acné del extracto de granada (PG-E) en ratas Wistar. Comprobaron, mediante microscopía de barrido, que el PG-E redujo significativamente el edema inducido por *P. acnés*. Además que uno de los taninos (granatina B) identificado mediante un sistema de aislamiento bioguiado del extracto de granada, disminuyó la producción de prostaglandina E2 en células RAW 246.7 tratadas con *P. acnés* destruidas por calor. A partir de estos resultados los autores concluyeron que el PG-E tiene un gran potencial en la aplicación de productos anti-acné y para el cuidado de la piel.

5.3. Efecto anticancerígeno

De los cuatro artículos seleccionados^{23-25, 32} que analizan el efecto anticancerígeno, dos ya se han mencionado anteriormente por estudiar “in vitro” el efecto antiinflamatorio de distintos compuestos presentes en las hojas y en las semillas de la granada respectivamente^{23,24}. Deng et al.²⁵ investigaron los efectos del extracto de cáscara de granada. Mandal et al.³² diseñaron un estudio para investigar los efectos del tratamiento con una emulsión de granada (PE) en la expresión intratumoral del receptor de estrógeno (ER) α , ER- β , β -catenina y ciclina D1 durante la carcinogénesis mamaria inducida por antraceno en ratas.

Todos los estudios tenían como objetivo evaluar el efecto sobre distintas líneas de células tumorales. Kiuske Toda et al.²³ utilizaron células de carcinoma de pulmón de células no pequeñas A549 y demostraron que los elagitaninos, son capaces de regular negativamente el factor de necrosis tumoral α , la sintasa inducible de óxido nítrico y la leucemia o linfoma linfocítico crónico de células B y de inducir la apoptosis de las células A549. Los autores refieren que estos efectos, al igual que los antiinflamatorios, se deben al efecto inhibidor que tienen los elagitaninos sobre la expresión de la PGE sintasa microsómica-1 (mPGES-1).

Constantini et al.²⁴ investigaron la capacidad antitumoral del extracto de metanol acuoso al 80% de aceite de semillas de granada en líneas de cáncer de colon humano (HT29 y HCT116), hígado (HepG2 y Huh7), mama (MCF-7 y MDA-MB-231) y próstata (DU145) mediante un ensayo de apoptosis celular en el que se detectaba la fosfatidilserina en la superficie celular y un inmunoensayo biométrico múltiple basado en la técnica ELISA (Bio-Plex). Demostraron que el ácido púnicico induce una disminución significativa de la viabilidad celular para dos líneas celulares de mama relacionado con un aumento de la fase G0/G1 del ciclo celular con respecto a las células no tratadas. Este hecho es lo que llevó a sugerir a los autores que posee un efecto citotóxico.

Deng et al.²⁵ investigaron la capacidad anticancerígena del extracto de cáscara de granada sobre la apoptosis y la metástasis de las células de cáncer de próstata y el mecanismo relacionado. Mediante un análisis cuantitativo del extracto usando técnicas de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y espectrometría de masas (MS), determinaron como componentes principales la punicalagina y el ácido elágico. La citometría de flujo y el estudio morfológico de los núcleos indicó que el extracto podría inducir la apoptosis del cáncer de próstata, mostrando una alta tasa de apoptosis 48 horas después del tratamiento con el extracto. Dicho mecanismo fue confirmado al realizar un análisis de transferencia de Western para identificar los niveles de algunas de las proteínas relacionadas con el proceso de muerte celular. También se usó el análisis de transferencia de Western y un ensayo de curación de heridas para evidenciar la capacidad de inhibición de la metástasis tumoral. Demostraron que el extracto de granada además de tener capacidad para inhibir el crecimiento celular del cáncer de próstata, era capaz de ralentizar la migración e incluso inhibir la invasión celular en el proceso de la metástasis.

Por su parte Mandal et al.³² tomaron muestras de tumor mamario de un estudio quimiopreventivo y demostraron que la emulsión de granada inhibía la tumorigénesis mamaria de una manera dosis-respuesta. Utilizando técnicas inmunohistoquímicas observaron que la emulsión disminuía la expresión intratumoral de ER- α y ER- β y reducía la relación ER- α : ER- β , la expresión, la acumulación citoplasmática y la translocación nuclear de β -catenina y así como la expresión de la proteína reguladora del crecimiento celular ciclina D1. Concluyeron que el

uso de la emulsión de granada sobre los receptores de estrógenos que intervienen en la carcinogénesis mamaria evita el desarrollo celular y deja patente el efecto de apoptosis en la prevención del cáncer.

5.4. Otros efectos

Dos de los estudios^{28, 29} elegidos fueron realizados por el mismo grupo de investigación. Estos estudios tenían como objetivo analizar los efectos del zumo fresco de granada sobre los niveles de glucosa sérica e insulina en ayunas en personas con diabetes tipo 2²⁸ o sobre los niveles de melatonina, insulina y glucosa en sangre en ayunas en personas con glucosa en sangre alterada²⁹.

En el primer estudio²⁸ se recogieron muestras de sangre de 85 pacientes, tras 12 h de ayuno y transcurridas 1 y 3 h de haber tomado 1,5ml de zumo/kg de peso. El segundo ensayo fue un ensayo clínico aleatorizado en el que participaron 28 personas de ambos sexos, sanas o con alguna patología, a las que se recogieron muestras de sangre antes (-5 min) y 1 y 3 h después de la administración de zumo en la misma cantidad que en el estudio anterior. En ambos estudios se valoró la glucosa con métodos estandarizados y la insulina y melatonina mediante kits de inmunoensayo comerciales. Los resultados mostraron la disminución de los niveles de glucosa sérica en pacientes con diabetes tipo 2, 3 h después de la administración del zumo, inversamente proporcionales a los niveles iniciales de glucosa en sangre, así como un aumento de función en las células β y disminución de la resistencia a la insulina. En el segundo estudio²⁹ además se observó disminución de la melatonina y aumento de la insulina entre los individuos sanos. Ante estos resultados los autores sugieren que el zumo de granada puede contribuir positivamente en el control de los niveles de glucosa en los pacientes con diabetes tipo 2.

Martínez et al.³⁰ aplicó polvo carbonizado del fruto de la granada en un modelo experimental de ratas para evaluar su efecto cicatrizante. Se utilizaron 30 ratas macho a las que se les realizó una incisión en el dorso y se dividieron en tres grupos que después de transcurridas 12 h recibieron distintos tratamientos (control, tratadas con una disolución antibacteriana o con polvo carbonizado de granada). Realizó un estudio macroscópico de mediciones diarias del largo y ancho de las heridas y posteriormente un estudio mediante microscopía clasificando los grados de maduración de la dermis en 3 tipos (Grado 1: dermis inmadura, Grado 2: dermis medianamente madura, Grado 3: dermis madura), hasta el día 21 de la investigación cuando se tomaron biopsias para evaluar el tejido cicatrizal. Observaron macroscópicamente que en el 60% de los animales tratados con polvo carbonizado de granada se había iniciado la cicatrización a las 72 h de iniciado el tratamiento y que al séptimo día tenían todos los animales sus heridas cicatrizadas. Demostrando que la aplicación de polvo carbonizado de granada, rico en ácido ascórbico, favorecía la cicatrización y la curación de heridas, así como una mejor maduración de la dermis.

Splimont et al.³³ estudiaron “in vivo” y posteriormente “ex vivo” si el consumo de extracto de cáscara de granada (PGPE) podría limitar el proceso de osteopenia. Utilizaron ratones C57BL/6J, por su baja densidad ósea, y ovariectomizados y demostraron que el consumo de PGPE disminuyó significativamente la disminución de la densidad mineral ósea y el deterioro de la microarquitectura ósea. Además, la exposición de las células RAW264.7 al suero extraído de ratones que recibieron una dieta enriquecida con PGPE provocó la inhibición

de los principales marcadores de osteoclastos y estimuló la actividad osteoblástica de la fosfatasa alcalina (ALP) MC3T2-E1 el día 7, la mineralización el día 21 t el nivel de transcripción de los marcadores osteogénicos. Los autores concluyeron que los metabolitos del PGPE, como la urolitina, pueden ser efectivos para prevenir la pérdida ósea asociada con la ovariectomía en ratones, y ofrece una alternativa prometedora para el manejo nutricional de esta enfermedad.

5.5. Los alimentos funcionales en la práctica enfermera

En el contexto de la salud, la educación nutricional tiene objetivos más amplios que la mera información. El bienestar de las poblaciones tiene su mejor aliado en los profesionales de enfermería (tanto en atención primaria como en especializada) y en los programas de prevención y promoción de la salud que estos desarrollan.

La aplicación del proceso enfermero desarrolla planes de cuidados nutricionales que, al igual que el resto de planes de cuidados, derivan en la aplicación del método científico para la solución de problemas, en este caso derivados de una mala nutrición, de forma organizada y sistemática. No se concibe la planificación de un programa de educación sanitaria, sin hacer referencia a temas nutricionales, por lo que es necesario que los profesionales de enfermería tengan conocimientos sobre hábitos alimentarios, estado nutricional, necesidades de cada individuo, etc., y sepan ofrecer una ayuda eficaz destinada a mantener el estado de salud, prevenir patologías, mejorar otras influenciadas por la alimentación y reintegrar al individuo enfermo a su lugar en la sociedad con unos hábitos alimentarios que le devuelvan su salud o le ayuden a mantenerla en el mejor estado posible.

Los alimentos funcionales deben brindar de manera segura un beneficio para la salud a largo plazo, ya sea por un alimento funcional natural, como en este caso es la granada, o por un alimento funcional manufacturado al que se le ha agregado algún ingrediente funcional de otro alimento, lo que conocemos como un alimento enriquecido³⁴.

En el siglo XXI, el enfoque de la relación entre los hábitos alimenticios y la salud está cambiando mediante el énfasis en el mantenimiento de la salud a través de las dietas que usan alimentos para proporcionar una mejor salud. Se busca cada vez más el uso de alimentos funcionales, modificando el paradigma de la dependencia de los medicamentos hacia la comprensión de que los alimentos pueden y deben desempeñar un papel importante en la salud y el bienestar^{34, 35}.

En enfermería, el adquirir un conocimiento teórico-práctico de los alimentos funcionales que incluya beneficios y riesgos, así como posibles interacciones farmacológicas, desarrollar estrategias de comunicación efectivas, así como entender las necesidades únicas de cada grupo de población (niños, adultos jóvenes, adultos mayores, ancianos, embarazadas) con o sin patologías, proporcionar recursos educativos de fácil acceso para pacientes, basados en evidencias científicas, y tener la capacidad de resolver problemas o en el caso de ser necesario tener los conocimientos suficientes para saber cuándo hay que derivar a los pacientes a un especialista, es vital para un desarrollo óptimo de la práctica enfermera³⁵.

6. CONCLUSIONES

Del análisis de los artículos revisados se llega a las siguientes conclusiones:

1. Los compuestos bioactivos de la granada pertenecen a los grupos de polifenoles, flavonoides, antocianinas y ácidos grasos.
2. La concentración y actividad de los compuestos fenólicos contenidos en la granada reducen su concentración y actividad hasta en un 10% tras su digestión.
3. La capacidad antioxidante de compuestos como la punicalagina o el ácido elágico de la granada se ejerce a través de su metabolito urolitina.
4. En estudios “in vitro” se ha demostrado la capacidad antiinflamatoria y antitumoral de los elagitaninos al regular de forma selectiva la mPGES-1 sin efectos secundarios.
5. Se ha observado que la actividad antiinflamatoria de compuestos como la punicalagina o el ácido elágico hallados en el extracto de granada tiene un efecto dependiente de la dosis.
6. El efecto de la punicalagina y el ácido elágico, presentes en el extracto de granada, sobre células tumorales sugiere un posible efecto sinérgico citotóxico, antioxidante y antiinflamatorio.
7. El efecto de la punicalagina y el ácido elágico, presentes en el extracto de cáscara de granada, sobre células tumorales puede afectar a la migración e invasión de células sanas, siendo efectivo en la prevención de la metástasis.
8. El efecto hipoglucémico a corto plazo del consumo de zumo de granada puede conducir a un enfoque dietético en el manejo de la diabetes tipo 2.
9. Los efectos antioxidantes y antiinflamatorios del consumo de granada sobre el microambiente óseo sugieren que puede ser un complemento dietético efectivo en la prevención de la osteoporosis.
10. La mayoría de las investigaciones son estudios “in vitro”, con una base muy sólida para la investigación en sujetos humanos.

7. BIBLIOGRAFÍA

- 1 - Konstantinidi, M., & Koutelidakis, A. E. (2019). Functional Foods and Bioactive Compounds: A Review of Its Possible Role on Weight Management and Obesity's Metabolic Consequences. *Medicines*, 6(3), 94. doi:10.3390/medicines6030094
- 2 – Calín Sánchez, A. Carbonel Barrachina, A. (2011) La Fruta Granada Cultivada en España Punicalagina Antioxidante del Zumo de Granada y el Extracto de Granada en la Alimentación Funcional del Futuro: Granada Mollar Elche. Universitat Miguel Hernández.
- 3 – Zalamea Molina, L.F. García Casas, V.E. Casabona Thomas, L.J. (2017) Evaluación de la actividad antioxidante de flavonoides y antocianos de la granada. Grupo Compás
- 4 - Pareek, S., Valero, D., & Serrano, M. (2015). *Postharvest biology and technology of pomegranate. Journal of the Science of Food and Agriculture*, 95(12), 2360–2379. doi:10.1002/jsfa.7069
- 5 - Kandyli P, Kokkinomagoulos E. (2020) Food Applications and Potential Health Benefits of Pomegranate and its Derivatives. *Foods.*; 9(2):1-22. doi.org/10.3390%2Ffoods9020122
- 6 - Sreekumar, S., Sithul, H., Muraleedharan, P., Azeez, J. M., & Sreeharshan, S. (2014). Pomegranate Fruit as a Rich Source of Biologically Active Compounds. *BioMed Research International*, 2014, 1–12. doi:10.1155/2014/686921.
- 7 - Williamson, G. (2017). The role of polyphenols in modern nutrition. *Nutrition Bulletin*, 42(3), 226–235. doi:10.1111/nbu.12278
- 8 - Bruno, G. (2016). Chapter 14 – Pomegranate juice and extract. In R. R. Watson & V. R. Preedy (Eds.), *Fruits, Vegetables, and Herbs* (pp. 293-312), Academic Press.
- 9 - Tomas-Barberan, F. A., Garcia-Villalba, R., Gonzalez-Sarrias, A., Selma, M. V., & Espin, J. C. (2014). Ellagic acid metabolism by human gut microbiota: consistent observation of three urolithin phenotypes in intervention trials, independent of food source, age, and health status. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62(28), 6535-6538. doi:10.1021/jf5024615
- 10 - Wang, D., Özen, C., Abu-Reidah, I. M., Chigurupati, S., Patra, J. K., Horbanczuk, J. O., et al. (2018). Vasculoprotective Effects of Pomegranate (*Punica granatum* L.). *Frontiers in Pharmacology*, 9. doi:10.3389/fphar.2018.00544
- 11- Turrini, E., Ferruzzi, L., & Fimognari, C. (2015). *Potential Effects of Pomegranate Polyphenols in Cancer Prevention and Therapy. Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015, 1–19. doi:10.1155/2015/938475
- 12 - Nuncio-Jáuregui, N., Calín-Sánchez, Á., Vázquez-Araújo, L., Pérez-López, A. J., Frutos-Fernández, M. J., & Carbonell-Barrachina, Á. A. (2015). Processing Pomegranates for Juice and Impact on Bioactive Components. *Processing and Impact on Active Components in Food*, 629–636. doi:10.1016/b978-0-12-404699-3.00076-7
- 13 - Viuda-Martos, M., Fernández-López, J., & Pérez-Álvarez, J. A. (2010). Pomegranate and its Many Functional Components as Related to Human Health: A Review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 9(6), 635–654. doi:10.1111/j.1541-4337.2010.00131.x
- 14 - Zhai, X., Zhu, C., Zhang, Y., Sun, J., Alim, A., & Yang, X. (2018). Chemical characteristics, antioxidant capacities and hepatoprotection of polysaccharides from pomegranate peel. *Carbohydrate Polymers*. doi:10.1016/j.carbpol.2018.09.013
- 15 - Šavikin, K., Živković, J., Alimpić, A., Zdunić, G., Janković, T., Duletić-Laušević, S., & Menković, N.

(2018). Activity guided fractionation of pomegranate extract and its antioxidant, antidiabetic and antineurodegenerative properties. *Industrial Crops and Products*, 113, 142–149. doi:10.1016/j.indcrop.2018.01.031

16 - Grabež, M., Škrbić, R., Stojiljković, M. P., Rudić-Grujić, V., Paunović, M., Arsić, A., Vasiljević, N., et al. (2019). Beneficial effects of pomegranate peel extract on plasma lipid profile, fatty acids levels and blood pressure in patients with diabetes mellitus type-2: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Functional Foods*, 103692. doi:10.1016/j.jff.2019.103692

17 - Achraf, A., Hamdi, C., Turki, M., Abdelkarim, O., Ayadi, F., Hoekelmann, A., Souissi, N., et al. (2018). Natural pomegranate juice reduces inflammation, muscle damage and increase platelets blood levels in active healthy Tunisian aged men. *Alexandria Journal of Medicine*, 54(1), 45–48. doi:10.1016/j.ajme.2017.03.005

18 - Khajebishak, Y., Payahoo, L., Alivand, M., Hamishekar, H., Mobasseri, M., Ebrahimzadeh, V., Alipour, B., et al. (2019). Effect of pomegranate seed oil supplementation on the GLUT-4 gene expression and glycemic control in obese people with type 2 diabetes: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Cellular Physiology*. doi:10.1002/jcp.28561

19 - Kujawska, M., Jourdes, M., Kurpik, M., Szulc, M., Szaefer, H., Chmielarz, P., Jodynis-Liebert, J. et al. (2019). Neuroprotective Effects of Pomegranate Juice against Parkinson's Disease and Presence of Ellagitannins-Derived Metabolite—Urolithin A—In the Brain. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(1), 202. doi:10.3390/ijms21010202

20 - Fuster-Muñoz, E., Roche, E., Funes, L., Martínez-Peinado, P., Sempere, J. M., & Vicente-Salar, N. (2016). Effects of pomegranate juice in circulating parameters, cytokines, and oxidative stress markers in endurance-based athletes: A randomized controlled trial. *Nutrition*, 32(5), 539–545. doi:10.1016/j.nut.2015.11.002

21 - Desseva, Ivelina, & Mihaylova, Dasha. (2019). Influence of in vitro gastrointestinal digestion on phytochemicals in pomegranate juice. *Food Science and Technology*, Epub October 28, 2019. <https://doi.org/10.1590/fst.07219>

22 - Yoshime, Luciana Tedesco, Melo, Illana Louise Pereira de, Sattler, José Augusto Gasparotto, Torres, Rosângela Pavan, & Mancini-filho, Jorge. (2019). Bioactive compounds and the antioxidant capacities of seed oils from pomegranate (*Punica granatum* L.) and bitter melon (*Momordica charantia* L.). *Food Science and Technology*, 39(Suppl. 2), 571-580. Epub November 14, 2018. <https://doi.org/10.1590/fst.23218>

23 - Keisuke Toda, Mai Ueyama, Shomu Tanaka, Izumi Tsukayama, Takuto Mega, Yuka Konoike, Asako Tamenobu, Febuadi Bastian, Iria Akai, Hideyuki Ito, Yuki Kawakami, Yoshitaka Takahashi & Toshiko Suzuki-Yamamoto(2020)Ellagitannins from *Punica granatum* leaves suppress microsomal prostaglandin E synthase-1 expression and induce lung cancer cells to undergo apoptosis, *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 84:4,757-763, DOI: 10.1080/09168451.2019.1706442

24 - Costantini, S., Rusolo, F., De Vito, V., Moccia, S., Picariello, G., Capone, F., Guerriero, E., Castello, G., & Volpe, M. G. (2014). Potential anti-inflammatory effects of the hydrophilic fraction of pomegranate (*Punica granatum* L.) seed oil on breast cancer cell lines. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 19(6), 8644–8660. <https://doi.org/10.3390/molecules19068644>

25 - Deng, Y.; Li, Y.; Yang, F.; Zeng, A.; Yang, S.; Luo, Y.; Zhang, Y.; Xie, Y.; Ye, T.; Xia, Y.; et al (2017). The extract from *Punica granatum* (pomegranate) peel induces apoptosis and impairs metastasis in prostate cancer cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 93, 976–984. doi:10.1016/j.biopha.2017.07.008

26 - Lee, C.J. & Chen, Lih-Geeng & Liang, Wen-Li & Wang, Ching-Chiung. (2017). Multiple Activities of *Punica granatum* Linne against *Acne Vulgaris*. *International Journal of Molecular Sciences*. 18. 141.

10.3390/ijms18010141.

27- Liu, C.; Guo, H.; DaSilva, N.A.; Li, D.; Zhang, K.; Wan, Y.; Gao, X.H.; Chen, H.D.; Seeram, N.P.; Ma, H. (2019). Pomegranate (*Punica granatum*) phenolics ameliorate hydrogen peroxide-induced oxidative stress and cytotoxicity in human keratinocytes. *Journal of Functional Foods*, *54*, 559–567. doi:10.1016/j.jff.2019.02.015

28 - Banihani, Saleem & Makahleh, S.M. & El-Akawi, Zeyad & Al-Fashtaki, R.A. & Khabour, Omar & Gharaibeh, Mohammad & Saadeh, Nesreen & Al-Hashimi, F.H. & Al-Khasieb, N.J.. (2014). Fresh pomegranate juice ameliorates insulin resistance, enhances β -cell function, and decreases fasting serum glucose in type 2 diabetic patients. *Nutrition Research*. *34*. 10.1016/j.nutres.2014.08.003.

29 - Banihani, S. A., Fashtaky, R. A., Makahleh, S. M., El-Akawi, Z. J., Khabour, O. F., & Saadeh, N. A. (2019). Effect of fresh pomegranate juice on the level of melatonin, insulin, and fasting serum glucose in healthy individuals and people with impaired fasting glucose. *Food science & nutrition*, *8*(1), 567–574. <https://doi.org/10.1002/fsn3.1344>

30 -Marínez, S. Jiménez, M. García, P. Figueroa, M. y Maceiras, M. (2019).Actividad cicatrizante *in vivo* del polvo carbonizado de *Punica granatum* Linn y *Eichhornia crassipes*. *Rev. Medicina Militar Cubana*. *48*(2):166-176

31- Les, F., Carpené, C., Arbonés-Mainar, J. M., Decaunes, P., Valero, M. S., & López, V. (2017). Pomegranate juice and its main polyphenols exhibit direct effects on amine oxidases from human adipose tissue and inhibit lipid metabolism in adipocytes. *Journal of Functional Foods*, *33*, 323–331. doi:10.1016/j.jff.2017.04.006

32 - Mandal, A., & Bishayee, A. (2015). Mechanism of Breast Cancer Preventive Action of Pomegranate: Disruption of Estrogen Receptor and Wnt/ β -Catenin Signaling Pathways. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *20*(12), 22315–22328. <https://doi.org/10.3390/molecules201219853>

33 - Spilmont, M., Léotoing, L., Davicco, M.-J., Lebecque, P., Miot-Noirault, E., Pilet, P.; Rios, L.; Wittrant, Y.; Coxam, V. (2015). Pomegranate Peel Extract Prevents Bone Loss in a Preclinical Model of Osteoporosis and Stimulates Osteoblastic Differentiation in Vitro. *Nutrients*, *7*(11), 9265–9284. doi:10.3390/nu7115465

34 -Lindquist, R., Snyder, M., & Tracy, M. (2018). *Complementary & alternative therapies in nursing* (8th ed.). New York; Margaret Zuccarini.

35 -Millone, M., Olagnero, G., & Santana, E. (2011). Alimentos funcionales: análisis de la recomendación en la práctica diaria. *DIAETA (Buenos Aires)*, (29), 7 - 15.

8. ANEXOS

Anexo 1. Resumen de los estudios revisados.

REFERENCIA	TIPO DE TRABAJO	OBJETIVO/S	VARIABLES ANALIZADAS	RESULTADOS/CONCLUSIONES
21 - Desseva, Ivelina, & Mihaylova, Dasha. (2019). Influence of in vitro gastrointestinal digestion on phytochemicals in pomegranate juice. <i>Food Science and Technology</i> , Epub October 28, 2019. https://doi.org/10.1590/fst.07219	Ensayo clínico experimental "in vitro"	Evaluar la biodisponibilidad de los compuestos fenólicos del jugo de granada recién preparado usando un modelo de digestión gastrointestinal "in vitro" y calcular la pérdida de actividad fitoquímica antioxidante.	Capacidad antioxidante mediante: DPPH de eliminación de radicales, de poder antioxidante férrico reductor (FRAP) y de capacidad antioxidante reductora de iones cúpricos (CUPRAC).	Se observó tras la digestión del jugo, una pérdida de fitoquímicos superior al 93%. Se plantea la cuestión ¿qué cantidad de alimento se debe ingerir para observar efectos beneficiosos para la salud?
22 - Yoshime, Luciana Tedesco, Melo, Illana Louise Pereira de, Sattler, José Augusto Gasparotto, Torres, Rosângela Pavan, & Mancini-filho, Jorge. (2019). Bioactive compounds and the antioxidant capacities of seed oils from pomegranate (<i>Punica granatum</i> L.) and bitter gourd (<i>Momordica charantia</i> L.). <i>Food Science and Technology</i> , 39(Suppl. 2), 571-580. Epub November 14, 2018. https://doi.org/10.1590/fst.23218	Ensayo clínico experimental "in vitro"	Evaluar la composición fitoquímica y la actividad antioxidante in vitro de los aceites obtenidos por prensado en frío, de semillas de granada y calabaza amarga.	- Cantidad de ácidos grasos esenciales y compuestos bioactivos - Capacidad antioxidante mediante: blanqueamiento de β-caroteno, DPPH de eliminación de radicales, capacidad de absorbancia de radicales de oxígeno (ORAC) y ensayos de eliminación de ABTS.	Se encontraron mayores cantidades de ácido α-linolénico, fitoesteroles (β-sitosterol) y tocoferoles (γ-tocoferol) y mayor capacidad antioxidante en el prensado obtenido de las semillas de granada.

REFERENCIA	TIPO DE TRABAJO	OBJETIVO/S	VARIABLES ANALIZADAS	RESULTADOS/CONCLUSIONES
23 - Keisuke Toda, Mai Ueyama, Shomu Tanaka, Izumi Tsukayama, Takuto Mega, Yuka Konoike, Asako Tamenobu, Februadi Bastian, Iria Akai, Hideyuki Ito, Yuki Kawakami, Yoshitaka Takahashi & Toshiko Suzuki-Yamamoto(2020)Ellagitannins from <i>Punica granatum</i> leaves suppress microsomal prostaglandin E synthase-1 expression and induce lung cancer cells to undergo apoptosis,Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry,84:4,757-763,DOI: 10.1080/09168451.2019.1706442	Estudio analítico experimental "in vitro"	Evaluar el efecto antiinflamatorio y anticarcinógeno de los elagitaninos extraídos de las hojas de granada en la línea celular del cáncer de pulmón humano.	Elagitaninos: Granatina A Granatina B	Demuestran que la parte del mecanismo antiinflamatorio y antitumoral de los elagitaninos presentes en la granada se pueden utilizar en trastornos inflamatorios sin efectos secundarios.
24 - Costantini, S., Rusolo, F., De Vito, V., Moccia, S., Picariello, G., Capone, F., Guerriero, E., Castello, G., & Volpe, M. G. (2014). Potential anti-inflammatory effects of the hydrophilic fraction of pomegranate (<i>Punica granatum</i> L.) seed oil on breast cancer cell lines. <i>Molecules (Basel, Switzerland)</i> , 19(6), 8644–8660. https://doi.org/10.3390/molecules19068644	Estudio analítico experimental "in vitro"	Evaluar la actividad antiinflamatoria de los ácidos linolénicos conjugados extraídos de la granada en células de cáncer de mama, hígado, colon y próstata.	Líneas celulares de cáncer de: -Colon (HT29 y HCT116), - Hígado (HepG2 y Huh7), - Mama (MCF-7 y MDA-MB-231) -Próstata (DU145).	Demostraron que el ácido púnicico y sus congéneres disminuyen de forma significativa las células cancerígenas respecto de las células no tratadas.

REFERENCIA	TIPO DE TRABAJO	OBJETIVO/S	VARIABLES ANALIZADAS	RESULTADOS/CONCLUSIONES
25 - Deng, Y.; Li, Y.; Yang, F.; Zeng, A.; Yang, S.; Luo, Y.; Zhang, Y.; Xie, Y.; Ye, T.; Xia, Y.; et al (2017). The extract from Punica granatum (pomegranate) peel induces apoptosis and impairs metastasis in prostate cancer cells. Biomedicine & Pharmacotherapy, 93, 976–984. doi:10.1016/j.biopha.2017.07.008	Estudio analítico mixto “in vitro”	Investigar los efectos del extracto de cáscara de granada sobre el mecanismo de apoptosis y metástasis de las células del cáncer de próstata.	<ul style="list-style-type: none"> - Efecto antiproliferativo celular - Nivel de apoptosis inducida por el extracto de cáscara de granada. -Potencial transmembrana mitocondrial. - Nivel de supresión de migración medida por el extracto de cascara granada. 	Se demuestra que el extracto de cáscara de granada inhibe el crecimiento celular de las células de cáncer de próstata induciendo la apoptosis tumoral en los distintos niveles de la metástasis.
26 - Lee, C.J. & Chen, Lih-Geeng & Liang, Wen-Li & Wang, Ching-Chiung. (2017). Multiple Activities of Punica granatum Linne against Acne Vulgaris. International Journal of Molecular Sciences. 18. 141. 10.3390/ijms18010141.	Estudio analítico experimental “in vivo”	Examinar los efectos antiinflamatorios sobre el acné del extracto de granada (PG-E)	Taninos hidrolizables: <ul style="list-style-type: none"> - Punicalagina - Punicalina - Estricticina A - Granatina B 	Demuestran la capacidad del extracto de granada de reducir el edema, el crecimiento bacteriano y la actividad de la lipasa en ratas a nivel cutáneo.
27 - Liu, C.; Guo, H.; DaSilva, N.A.; Li, D.; Zhang, K.; Wan, Y.; Gao, X.H.; Chen, H.D.; Seeram, N.P.; Ma, H. (2019). Pomegranate (Punica granatum) phenolics ameliorate hydrogen peroxide-induced oxidative stress and cytotoxicity in human keratinocytes. Journal of Functional Foods, 54, 559–567. doi:10.1016/j.jff.2019.02.015	Estudio analítico estandarizado	Estudiar los compuestos fenólicos obtenidos de zumo de granada comercial, por sus efectos protectores contra el estrés oxidativo inducido por el peróxido de hidrógeno y la citotoxicidad en células HaCaT de queratinocitos humanos.	Compuestos fenólicos: <ul style="list-style-type: none"> Punicalagina. Ácido elágico. Urolitina. 	Los compuestos fenólicos mostraron efectos protectores contra el estrés oxidativo inducido por el H ₂ O ₂ y la citotoxicidad en los queratinocitos humanos protegiendo a los queratinocitos reduciendo la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Estos resultados sugieren que los compuestos fenólicos de la granada pueden ser utilizados como antioxidantes naturales para en el cuidado de la salud de la piel.

REFERENCIA	TIPO DE TRABAJO	OBJETIVO/S	VARIABLES ANALIZADAS	RESULTADOS/CONCLUSIONES
28 - Banihani, Saleem & Makahleh, S.M. & El-Akawi, Zeyad & Al-Fashtaki, R.A. & Khabour, Omar & Gharaibeh, Mohammad & Saadeh, Nesreen & Al-Hashimi, F.H. & Al-Khasieb, N.J.. (2014). Fresh pomegranate juice ameliorates insulin resistance, enhances β -cell function, and decreases fasting serum glucose in type 2 diabetic patients. <i>Nutrition Research</i> . 34. 10.1016/j.nutres.2014.08.003.	Ensayo clínico experimental	Evaluar los efectos directo del zumo de granada fresco sobre los niveles de insulina sérica en ayunas de pacientes con diabetes tipo 2.	Nivel: - Insulina sérica en ayunas	Los resultados demostraron disminución de los niveles de insulina sérica en ayunas y una disminución de la resistencia a la insulina entre los participantes con diabetes tipo 2.
29 - Banihani, S. A., Fashtaky, R. A., Makahleh, S. M., El-Akawi, Z. J., Khabour, O. F., & Saadeh, N. A. (2019). Effect of fresh pomegranate juice on the level of melatonin, insulin, and fasting serum glucose in healthy individuals and people with impaired fasting glucose. <i>Food science & nutrition</i> , 8(1), 567–574. https://doi.org/10.1002/fsn3.1344	Ensayo clínico aleatorio	Evaluar los efectos del zumo fresco de granada en los niveles de melatonina, insulina y glucosa en sangre en ayunas en personas con alteración de la glucosa en ayunas.	2 Grupos: Grupo 1: Sanos. Grupo 2: Diabetes tipo 2. Niveles: insulina glucosa en sangre melatonina	El estudio demuestra que 3h después de la toma de zumo fresco de granada tiene una respuesta anti hiperglicémica en personas con alteración de la glucosa en ayunas, pero en individuos sanos no se aprecia dicho efecto. Además se encontró una disminución de la resistencia a la insulina en personas con esta alteración 3 h después de su administración. Se encontraron también concentraciones más bajas de melatonina, pero concentraciones más altas de insulina 1 h después de la administración en ambos grupos. El porcentaje de reducción de glucosa sérica en personas con alteración de la glucosa en ayunas fue del 11,9%. Por el contrario en las personas sanas solo se aprecia una reducción del 3,94%.

REFERENCIA	TIPO DE TRABAJO	OBJETIVO/S	VARIABLES ANALIZADAS	RESULTADOS/CONCLUSIONES
30 - Marínez, S. Jiménez, M. García, P. Figueroa, M. y Maceiras, M. (2019). Actividad cicatrizante <i>in vivo</i> del polvo carbonizado de <i>Punica granatum</i> Linn y <i>Eichhornia crassipes</i> . Rev. Medicina Militar Cubana. 48(2):166-176	Estudio analítico experimental "in vivo"	Evaluar el efecto cicatrizante del polvo carbonizado de <i>P. granatum</i> y de <i>Eichhornia crassipes</i> (flor de agua), en un modelo experimental en ratas.	Longitud y ancho de la herida. Velocidad de cicatrización.	Se comprobó el efecto cicatrizante de los polvos carbonizados de la granada y flor de agua. La aplicación tópica influyó sobre el cierre de las heridas y en la maduración de la dermis, por lo cual favoreció la cicatrización.
31 - Les, F., Carpené, C., Arbonés-Mainar, J. M., Decaunes, P., Valero, M. S., & López, V. (2017). Pomegranate juice and its main polyphenols exhibit direct effects on amine oxidases from human adipose tissue and inhibit lipid metabolism in adipocytes. Journal of Functional Foods, 33, 323–331. doi:10.1016/j.jff.2017.04.006	Estudio analítico experimental "in vitro"	Explorar a nivel molecular las propiedades directas del zumo de granada comercial y sus dos principales componentes polifenólicos sobre las funciones de los adipocitos.	Punicalagina Ácido elágico	Demuestran la capacidad de los polifenoles presentes en el zumo de granada comercial de inhibir el metabolismo lipídico a nivel celular.

REFERENCIA	TIPO DE TRABAJO	OBJETIVO/S	VARIABLES ANALIZADAS	RESULTADOS/CONCLUSIONES
32 - Mandal, A., & Bishayee, A. (2015). Mechanism of Breast Cancer Preventive Action of Pomegranate: Disruption of Estrogen Receptor and Wnt/ β -Catenin Signaling Pathways. <i>Molecules (Basel, Switzerland)</i> , 20(12), 22315–22328. https://doi.org/10.3390/molecules201219853	Estudio analítico experimental	Investigar los efectos del tratamiento con una emulsión comercial de granada en la expresión intratumoral durante la carcinogénesis mamaria en ratas con dicha tumoración.	Receptores de estrógenos: ER- α ER- β β -catenina Ciclina D1	Demostraron que la emulsión comercial de granada posee un potente efecto inhibitor de la proliferación celular sobre células de cáncer de mama en ratas.
33 - Spilmont, M., Léotoing, L., Davicco, M.-J., Lebecque, P., Miot-Noirault, E., Pilet, P.; Rios, L.; Wittrant, Y.; Coxam, V. (2015). Pomegranate Peel Extract Prevents Bone Loss in a Preclinical Model of Osteoporosis and Stimulates Osteoblastic Differentiation in Vitro. <i>Nutrients</i> , 7(11), 9265–9284. doi:10.3390/nu7115465	Ensayo clínico comparativo aleatorizado	Analizar si el consumo de extracto de granada puede limitar el proceso de la osteopenia en ratones “in vivo” y “ex vivo”	Composición corporal. Densidad mineral ósea. Actividad fosfatasa alcalina. Proliferación celular. Mineralización de osteoblastos.	El estudio demuestra que los metabolitos del extracto de granada son capaces de estimular la actividad celular ósea siendo efectivo en la prevención de la osteoporosis.

