



Universidad
Norbert Wiener

Facultad de

Salud

Ciencias de la

Escuela Académico Profesional de Nutrición Humana

Revisión crítica: efecto antiinflamatorio de *Punica Granatum L.* en pacientes con enfermedad cardiovascular

**Trabajo académico para optar el título de especialista en
Nutrición Clínica con Mención en Nutrición Oncológica**

Presentado por:

Marca Lizama, Silvia Lucia

Asesor: Dra. Sofía Lorena Bohórquez Medina

Código ORCID: 0000-0002-5547-6677

Lima, 2022

DEDICATORIA

A mi abuela por haberme motivado a estudiar la presente especialidad; a mis padres, por ser los pilares fundamentales en mi formación personal y por su apoyo incondicional para lograr mis metas profesionales.

AGRADECIMIENTO

A Dios, por su amor e infinita guía en la toma de decisiones para ser una mejor persona cada día.

Al docente y asesor por su constante apoyo en la realización de la presente investigación.

A la Universidad Norbert Wiener y al equipo que conforma la Segunda Especialidad en Nutrición Clínica con mención Oncológica.

RESUMEN

A lo largo de los últimos años, los investigadores han venido estudiando ciertos fitoquímicos presentes en diferentes alimentos y su efecto benéfico en la salud de las personas; siendo los polifenoles uno de los tipos de fitoquímicos más investigados. La granada "*Punica granatum*", posee polifenoles como: ácido elágico, punicalagina, entre los más importantes; han venido siendo estudiados en diferentes enfermedades crónicas no transmisibles como las cardiovasculares y el cáncer. En la presente investigación secundaria titulada como Revisión crítica: Efecto antiinflamatorio de *Punica granatum* en pacientes con enfermedad cardiovascular; cuyo objetivo fue conocer el efecto del consumo de la granada en los biomarcadores proinflamatorios, en los niveles séricos de lípidos y niveles de presión arterial. La pregunta clínica fue: ¿El consumo de granada (*Punica Granatum* L.) o el de sus componentes bioactivos produciría efectos antiinflamatorios en pacientes con enfermedad cardiovascular? Se utilizó la metodología nutrición basada en evidencias (NuBE). La búsqueda de la literatura científica se realizó en español e inglés. Las bases de datos consultadas fueron SCOPUS, WOS, PUBMED/MEDLINE Y EMBASED. Encontrándose 28 artículos y seleccionándose 9, para los cuales se utilizó la herramienta CASPe. El estudio seleccionado fue el "The effects of pomegranate supplementation on biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction: A meta-analysis and systematic review". El comentario crítico permitió conocer que el consumo de sustancias derivadas de la granada podría ayudar a reducir los biomarcadores inflamatorios, así como los niveles de lípidos séricos y presión arterial. Estudios futuros son necesarios para establecer una dosis recomendada, como una ayuda complementaria al tratamiento farmacológico.

Palabras clave: granada, polifenoles, enfermedad cardiovascular, lípidos séricos, presión arterial.

ABSTRACT

Over the years, researchers have been studying some diet's phytochemical and their benefits on people's health; being the polyphenols, one of the most researched. Pomegranate "*Punica granatum*", has polyphenols such as: ellagic acid and punicalagin; among the most important, these have been studied on different kind of non-communicable chronic disease such as cardiovascular disease and cancer. The present secondary research entitled Critical Review: "Anti-inflammatory effect of *Punica granatum* on cardiovascular disease patients", whose objective was to know the effect of pomegranate's intake on proinflammatory markers, on levels of serum lipids and blood pressure. The clinical question was: Would produce anti-inflammatory effects the intake of pomegranate or its bioactive compounds on cardiovascular disease patients? The methodology according to Evidence-Based Nutrition (NuBE) was used. The scientific literature search was carried out in Spanish and English. Database consulted were SCOPUS, WOS, PUBMED/MEDLINE Y EMBASED. Finding 28 articles, being selected 9 for which used CASPe Tool. The selected article was: "The effects of pomegranate supplementation on biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction: A meta-analysis and systematic review". The critical comment allowed to know that pomegranate's intake or its bioactive compounds could reduce inflammatory markers, serum lipids and blood pressure. Future studies are needed to establish a recommended dose, as a complementary therapy to pharmacological treatment.

Key words: pomegranate, polyphenols, cardiovascular disease, serum lipids, blood pressure.

INTRODUCCIÓN

Actualmente, vivimos inmersos en una epidemia de enfermedades crónicas no transmisibles en nuestra sociedad; dentro de ellas las enfermedades cardiovasculares son las más comunes y las cuales causan mayores complicaciones en la salud del paciente; por ende, también desencadena un mayor costo en su tratamiento. Existen diversos factores de riesgo como: malos hábitos alimentarios, falta de ejercicio físico, stress, y hábitos nocivos como consumo de tabaco, los cuáles, si se llevan por un largo periodo de tiempo, pueden provocar desde hipertensión arterial, dislipidemia hasta infartos de miocardio o enfermedad cerebrovascular, por lo que indudablemente se debe de controlar adecuadamente estos factores de riesgo. **1**

Según la Organización mundial de la salud y la Organización Panamericana de la salud, existe un incremento anual de muertes relacionadas a enfermedades cardiovasculares; más de las tres cuartas partes de estas muertes ocurren en países de mediano a bajo ingreso económico. De acuerdo a lo anterior, nuestro país no podría estar ajeno a esta realidad. Según el Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR), la muerte por enfermedad cardiovascular son la segunda causa de muerte en la población adulta. Dentro de algunas de las enfermedades cardiovasculares más frecuentes en nuestro país estaría la hipertensión arterial; la cuál según la Encuesta ENDES de 2017, aunque la prevalencia de hipertensión en personas de 15 años a más se habría reducido de 14,8 % en 2014, a 13,6 %, implica que más de 3 millones de peruanos viven con hipertensión arterial**2**.

El problema no es solo la alta prevalencia, la cual obviamente se va a incrementando con la edad, en las personas mayores de 50 años; prácticamente, una de cada dos personas vive con hipertensión arterial. El problema se convierte en algo mayor, debido a las complicaciones de la hipertensión como: infarto de

miocardio y accidente cerebrovascular que son causa de hospitalización y de muerte **2**. Otra de las enfermedades cardiovasculares frecuentes es, la dislipidemia, la cual eleva la probabilidad de sufrir un infarto de miocardio agudo, cuya prevalencia fluctúa alrededor de 15% en nuestro medio, haciéndose más frecuente debido a los estilos de vida inadecuados, como la adopción de hábitos alimentarios inapropiados, stress, consumo de tabaco y falta de ejercicio físico.**1**

Cada vez más estudios demuestran que la inflamación vascular es el episodio más tempranamente conocido en la etapa inicial del aterosclerosis; cuando los monocitos aumentan estrechamente en la capa endotelial para migrar a la íntima de la arteria y transformarse en macrófagos. Esta migración es motivada por moléculas quimioatrayentes y citoquinas proinflamatorias.**3** La disfunción endotelial es generada por la exposición a un estímulo activador como, por ejemplo: secreción de citoquinas proinflamatorias, elevación de triglicéridos, disminución del nivel de lipoproteína de alta densidad(HDL), y un incremento de la lipoproteína de baja densidad(LDL); lo cual induce la expresión de adhesión de moléculas celulares en la capa endotelial; como la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1), molécula de adhesión intracelular 1(ICAM-1) y E- selectina; también como altos niveles de óxido nítrico(NO) producido por la óxido nítrico sintasa (iNOS) promoviendo por último la aterosclerosis.**4**

Se conoce desde hace algún tiempo la importancia de la dieta y la nutrición para la modificación del riesgo de accidente cerebro vascular. Sin embargo, en general, el enfoque predominante se ha centrado en los componentes dietéticos individuales. Como los alimentos se consumen típicamente en combinaciones más que de forma individualizada y debido a la posibilidad de reacciones sinérgicas entre los nutrientes, se presta cada vez más atención a los patrones dietéticos y a su relación con pronósticos saludables. **5**

A lo largo del tiempo se han venido estudiando diferentes tipos de dietas que ayuden a reducir la presión arterial. Hace 20 años, en el primer ensayo clínico DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), pudo demostrar que llevar una ingesta dietética con mayor consumo de frutas, verduras, productos lácteos bajos en grasa,

cereales integrales, carnes magras y frutos secos; ayudó a reducir significativamente la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica en adultos hipertensos y normotensos. Se pudo concluir que, la dieta DASH fue más eficaz que sólo adicionar frutas y verduras a un patrón dietético bajo en grasas y que resultaba igualmente eficaz en varones y mujeres de diferente raza.**6**

Las dietas que recomiendan un mayor consumo de frutas y verduras durante un período prolongado son muy atractivas y eficientes para inducir beneficios para la salud **7**. Esta información se podría afirmar con el ensayo aleatorizado y de prevención primaria (PREDIMED), el cual evaluó los efectos a largo plazo de la dieta mediterránea sobre enfermedades cardiovasculares. Los beneficios de la dieta mediterránea están relacionados con un alto contenido de compuestos bioactivos, ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados y polifenoles. **8** Los estudios epidemiológicos asocian un aumento del consumo de alimentos ricos en polifenoles con una reducción de las enfermedades cardiovasculares. **9**

Los fitoquímicos son compuestos químicos de origen vegetal, que proporcionan un efecto benéfico para la salud. Diferentes investigaciones acerca del uso de fitoquímicos para prevenir o tratar diferentes enfermedades crónicas no transmisibles han sido realizadas a nivel mundial; mostrando resultados muy favorables y que fomentan la consecuente investigación más profunda y analítica de estos compuestos. entre los más conocidos y estudiados están: polifenoles, fitoestrógenos, betacarotenos, resveratrol, glucosinolatos, etc.**10**

Existen pocos compuestos polifenólicos que tiene la propiedad de captación de radicales libres de manera individual; sin embargo, hay otros que presentan esta característica en sinergia.**11** Su propiedad de eliminar los radicales libres proviene de su estructura química, posición y número de radicales OH-; así como por la glicosilación u otras formas de reemplazo.**12** Asimismo, los polifenoles son antiinflamatorios poseen la propiedad de eliminar el estrés nitrosativo y oxidativo; los cuales aumentan acción de los factores proinflamatorios en las enfermedades cardiovasculares, Diabetes Mellitus, Cáncer y enfermedades neurológicas.**13**

Diversos estudios indican a la granada (*Punica granatum*), como una de las frutas con alto contenido de polifenoles. La granada es una fruta rica en fibra y micronutrientes como la vitamina C, vitamina A y ácido fólico; y minerales como potasio. Dentro de las partes de la fruta, la parte de la cáscara es la que contiene mayor cantidad de polifenoles en comparación a los granos de la fruta. Los polifenoles de la cáscara son: los elagitaninos, proantocianidinas, y los derivados del ácido elágico.¹⁴ Los elagitaninos han sido reconocidos como el mayor componente activo de la granada tanto en el jugo de granada como en el extracto. Los polifenoles de la granada, especialmente el ácido elágico y la punicalagina son pobremente absorbidos en el tracto gastrointestinal. Pero son catabolizadas por la microbiota intestinal en derivados biodisponibles llamados “urolitinas”; las cuales son los principales metabolitos activos de los alimentos ricos en elagitaninos. Las urolitinas pueden ser detectadas en altas concentraciones en el colon, siendo posteriormente absorbidas y metabolizadas en la fase II que conjuga (glucorónidos o sulfatos); que pueden persistir en sangre por más de 4 días posteriores a la ingesta. **15**

Como la microbiota impacta en la biodisponibilidad de algunas sustancias aún sigue siendo tema de investigación. Se sabe que, a inicios del siglo XXI, comienza a conocerse la complejidad que coloniza el aparato digestivo. La microbiota intestinal es el conjunto de microorganismos que viven en el intestino; está compuesta por más de un billón de microorganismos por gramo de heces, de los que una gran mayoría son bacterias, por ello los estudios de microbiota intestinal se han dedicado casi siempre a la composición bacteriana. **16.** Existen múltiples beneficios que la microbiota ofrece al huésped, por ejemplo: fortalecer la integridad intestinal o moldear el epitelio intestinal, recolectar energía, proteger contra patógenos y regular la inmunidad del huésped. Lamentablemente si llega a presentarse una disbiosis, estas funciones no se podrán realizar.**17**

La ingesta dietética que llevamos influye en el crecimiento de ciertos microorganismos a nivel intestinal, formando a dicha microbiota con el fin de que desarrolle efectos benéficos sobre la salud. Hay grandes diferencias entre la

alimentación que llevan los individuos carnívoros, los vegetarianos y los omnívoros. Las personas que siguen un régimen vegetariano, se benefician mayormente de los de los polifenoles, los cuales son constituyentes fundamentales de los alimentos vegetales, y éstos podrían realizar un rol fundamental en la colonización y el mantenimiento de la microbiota intestinal.**18**

Según últimas investigaciones; como las que hicieron "MetaHit" y "Human Microbiome" Project; permitieron conocer que existían 2172 especies asociados a humanos y los cuales están agrupadas en 12 phyla diferentes. Solo 386 de esas especies, se encuentran en las mucosas de la cavidad oral y del tracto gastrointestinal.**19** En otro estudio se identificó la presencia microbiana específica de cada país; lo que lleva a pensar que, la genética del huésped influye en la microbiota intestinal.**20** Asimismo, hay otros estudios que demuestran que la etapa de vida del ser humano juega un papel importante; desde el nacimiento, pasando por el tipo de parto, el inicio de la alimentación, la medicación**21, 22** hasta llegar a una edad avanzada. **23** Conociendo todo lo anterior, el tipo y función de la microbiota de cada ser humano depende de varios factores no solo de la dieta.

El presente trabajo de investigación se fundamenta en los diferentes estudios y ensayos clínicos realizados en humanos a nivel internacional, que evaluaron el efecto funcional de los polifenoles de la granada, en la hipertensión arterial y dislipidemia. Los resultados fueron favorables, disminuyendo la presión arterial sistólica y diastólica; también los niveles de lípidos séricos como LDL; colesterol total, triglicéridos.

Esta investigación se justifica porque permite motivar a los profesionales de nutrición; a conocer y seguir investigando los diferentes beneficios en salud que poseen algunos fitoquímicos; los cuales con mayores investigaciones podrían llegar a ser parte de un tratamiento complementario al tratamiento farmacológico. El objetivo fue conocer el efecto funcional de los polifenoles de "Punica Granatum" en pacientes con hipertensión arterial y dislipidemia.

Finalmente, este estudio se convertirá en referencia para nuevos estudios y ensayos clínicos en humanos en beneficio de los pacientes con hipertensión arterial y dislipidemia para que así logren mejorar su calidad de vida.

CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO

1.1 Tipo de investigación

El tipo de investigación es secundaria, debido al proceso de revisión de la literatura científica basada en principios metodológicos y experimentales que selecciona estudios cuantitativos y/o cualitativos, con la finalidad de dar respuesta a un problema planteado y previamente abordado por una investigación primaria.

1.2 Metodología

La metodología para la investigación se realizará según las 5 fases de la Nutrición Basada en Evidencias (NuBE) para el desarrollo de la lectura crítica:

a) Formular la pregunta clínica y búsqueda sistemática: se procedió a estructurar y concretar la pregunta clínica que se relaciona con la estrategia PS, donde (S) es la situación clínica con los factores y consecuencias relacionados, de un tipo de paciente (P) con una enfermedad establecida. Asimismo, se desarrolló una búsqueda sistemática de la literatura científica vinculada con palabras clave que derivan de la pregunta clínica.

Con la finalidad de realizar la búsqueda bibliográfica se utilizaron bases de datos SCOPUS, WOS , PUBMED/MEDLINE Y EMBASED

b) Fijar los criterios de elegibilidad y seleccionar los artículos: se fijaron los criterios para la elección preliminar de los artículos de acuerdo con la situación clínica establecida.

c) Lectura crítica, extracción de datos y síntesis: mediante la aplicación de la herramienta para la lectura crítica CASPE se valoró cada uno de los artículos científicos seleccionados anteriormente, según el tipo de estudio publicado.

d) Pasar de las pruebas (evidencias) a las recomendaciones: los artículos científicos que se evaluaron por CASPE son evaluados considerando un nivel de evidencia (tabla 1) y un grado de recomendación (tabla 2) para cada uno de ellos.

Tabla 1. Nivel de Evidencia para evaluación de los artículos científicos

Nivel de Evidencia	Categoría	Preguntas que debe contener obligatoriamente
A I	“Meta-análisis o Revisión sistemática”	“Preguntas del 1 al 7”
B I	“Ensayo clínico aleatorizado”	“Preguntas del 1 al 7”
A II	Meta-análisis o Revisión sistemática	“Preguntas del 1 al 5”
B II	“Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado”	“Preguntas del 1 al 3 y preguntas 6 y 7”
C I	“Estudios prospectivos de cohorte”	“Preguntas del 1 al 8”
B III	“Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado”	“Preguntas del 1 al 3 y pregunta 7”
A III	“Meta-análisis o Revisión sistemática”	“Preguntas del 1 al 4”
C II	“Estudios prospectivos de cohorte”	“Preguntas del 1 al 6”

Tabla 2. Grado de Recomendación para evaluación de los artículos científicos

Grado de Recomendación	Estudios evaluados
FUERTE	“Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente las preguntas 4 y 6, o Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas 7 y 8, o Estudios de cohorte, que respondan consistentemente las preguntas 6 y 8”
DEBIL	“Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente la pregunta 6, o Ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta 7, o Estudios de cohorte, que respondan consistentemente la pregunta 8”

e) **Aplicación, evaluación y actualización continua:** de acuerdo con la búsqueda sistemática de la literatura científica y selección de un artículo que responda la pregunta clínica, se procedió a desarrollar el comentario crítico según la experiencia profesional sustentada con referencias bibliográficas actuales; para su aplicación en la práctica clínica, su posterior evaluación y la actualización continua al menos cada dos años calendarios.

1.3 Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Población-Situación Clínica)

Se identificó el tipo de paciente y su situación clínica para estructurar la pregunta clínica, descrito en la tabla 3.

Tabla 3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS

POBLACIÓN (Paciente)	Pacientes en edad adulta con enfermedad cardiovascular.
SITUACIÓN CLÍNICA	Intervención realizada con la granada (<i>Punica Granatum L.</i>) o sus componentes bioactivos para evaluar los efectos antiinflamatorios en pacientes con enfermedad cardiovascular (presión arterial, niveles séricos de lípidos).

La pregunta clínica es:

- ¿El consumo de granada (*Punica Granatum* L.) o el de sus componentes bioactivos produciría efectos antiinflamatorios en pacientes con enfermedad cardiovascular?

1.4 Viabilidad y pertinencia de la pregunta

La pregunta clínica es viable debido a que considera el estudio de dos enfermedades con mucha prevalencia en nuestro país como enfermedad cardiovascular y sus comorbilidades relacionadas como hipertensión y dislipidemia. La pregunta es pertinente debido a que se dispone de diversos estudios clínicos desarrollados a nivel internacional, lo cual genera una base bibliográfica completa sobre el tema.

1.5 Metodología de Búsqueda de Información

Con la finalidad de realizar la búsqueda bibliográfica se describe las palabras clave (tabla 4), las estrategias de búsqueda (tabla 5) y se procede a la búsqueda de artículos científicos sobre estudios clínicos que respondan la pregunta clínica, mediante el uso de motores de búsqueda bibliográfica como Google Académico.

Luego del hallazgo de los artículos científicos, se procedió a realizar la búsqueda sistemática de artículos de manera precisa y no repetitiva utilizando como bases de datos SCOPUS, WOS, PUBMED/MEDLINE Y EMBASED

Tabla 4. Elección de las palabras clave

PALABRAS CLAVE	INGLÉS	PORTUGUÉS	ALEMÁN	SIMILARES
GRANADA	"Pomegranate"[Mesh]	"Romã"	"Granatapfel"	"Pomegranates" "Punica granatum" "Punica Granatum L." "Pomegranato" "Pomegrana"

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	"Cardiovascular Diseases"[Mesh]	"Doenças cardiovasculares"	"Herz-Kreislauf-Erkrankungen"	"Cardiovascular Disease" "vascular diseases" "heart diseases"
MARCADORES INFLAMATORIOS	"Inflammatory markers"	"Marcadores inflamatórios"	"Entzündliche Marker"	"Cytokines" "Interleukins" "IL-6" "Tumor Necrosis Factors" "C-Reactive Protein"

Tabla 5. Estrategias de búsqueda en las bases de datos

Base de datos consultada	Fecha de la búsqueda	Estrategia para la búsqueda	Nº artículos encontrados	Nº artículos seleccionados
Pubmed/ Medline	26/04/2021	(TS=("Pomegranate") OR TS=(" Romã") OR TS=("Granatapfel") OR TS=(" Pomegranates") OR TS=("Palliative Surgery") OR TS=(" Punica granatum") OR TS=(" Punica Granatum L.") OR TS=(" Pomegranato ") OR TS=(" Pomegrana") OR TS=(" Granada") OR TS=(" ellagic acid") OR TS=(" Ellagitannins"))AND (TS=	10	2
WOS	6/09/2022	(TS=("Pomegranate") OR TS=(" Romã") OR TS=("Granatapfel") OR TS=(" Pomegranates") OR TS=("Palliative Surgery") OR TS=(" Punica granatum") OR TS=(" Punica Granatum L.") OR TS=(" Pomegranato ") OR TS=(" Pomegrana") OR TS=(" Granada") OR TS=(" ellagic acid") OR TS=(" Ellagitannins"))AND (TS=	4	2

SCOPUS	12/09/2022	Cardiovascular Diseases”) OR TS=(“ Doenças cardiovasculares”) OR TS=(“ Herz-Kreislauf-Erkrankungen”) OR TS=(“ Cardiovascular Disease”) OR TS=(“ Enfermedad Cardiovascular”) OR TS=(“ vascular diseases”) OR TS=(“ heart diseases”))	8	3
EMBASE	20/09/2022	AND (TS=(“ Inflammatory markers”) OR TS=(“ Marcadores inflamatórios”) OR TS=(“ Entzündliche Marker”) OR TS=(“ Cytokines”) OR TS=(“ Interleukins”) OR TS=(“ IL-6”) OR TS=(“ Tumor Necrosis Factors”) OR TS=(“ C-Reactive Protein”))	6	2
TOTAL			28	9

Una vez seleccionados los artículos científicos de las bases de datos descritos en la tabla 5, se procedió a desarrollar una ficha de recolección bibliográfica que contiene la información de cada artículo (tabla 6).

Tabla 6. Ficha de recolección de datos bibliográfica

Autor (es)	Título del artículo	Revista (año, volumen, número)	Link
Razani Z, et al. 24	“Cardioprotective Effects of Pomegranate (Punica granatum) Juice in Patients with Ischemic Heart Disease”.	Phytotherapy Research, 2017;Nov;31 (11):1731-1738	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28913846/
Asgary S, et al. 25	“Clinical Evaluation of Blood Pressure Lowering, Endothelial Function Improving, Hypolipidemic	Phytotherapy Research, 2014 Feb;28(2):193-9	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23519910/

	and Anti-Inflammatory Effects of Pomegranate Juice in Hypertensive Subjects”		
Asgary S, et al. 26	“Effect of pomegranate juice on vascular adhesion factors: A systematic review and meta-analysis”.	Phytomedicine . 2021 Jan;80:153359	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33188983/#:~:text=Conclusion%3A%20Generally%2C%20present%20study%20showed,to%20obtain%20a%20precise%20conclusion.
Moazzen H, et al. 27	“Effects of Pomegranate Juice on Cardiovascular Risk Factors in Patients with Metabolic Syndrome: a Double-Blinded, Randomized Crossover Controlled Trial”	Plant Foods for Human Nutrition. 2017 Jun;72(2):126-133.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28303364/#:~:text=Natural%20pomegranate%20juice%20supplementation%20lowered,as%20their%20blood%20hs%2DCRP.
Sahebkar A, et al. 28	“Effects of supplementation with pomegranate juice on plasma C-reactive protein concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials”	Phytomedicine . 2016 Oct 15;23(11):1095-102	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26922037/
Giménez Bastida J, et al. 29	“Evidence for health properties of pomegranate juices and extracts beyond nutrition: A critical systematic review of human studies”	Trends in food science and 2021. Aug; 114, 410-423	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924224421003885
Khadem Haghghian M, et al. 30	“Pomegranate (Punica granatum L.) peel hydro alcoholic extract ameliorates cardiovascular risk factors in obese women with	European Journal of Integrative Medicine. 2016 Oct; 8(5), 676-682	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1876382016301123#!

	dyslipidemia: A double blind, randomized, placebo controlled pilot study”		
Abedini M, et al. 31	“The effect of concentrated pomegranate juice consumption on risk factors of cardiovascular diseases in women with polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial”	Phytotherapy Research. 2021 Jan, 35(1): 442-451	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.6820
Wang P, et al. 32	“The effects of pomegranate supplementation on biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction: A meta-analysis and systematic review”	Complementary Therapies in Medicine. 2020 Mar;49:102358	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32147056/

1.6 Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas

A partir de los artículos científicos seleccionados (tabla 6) se evalúa la calidad de la literatura mediante la lista de chequeo de “Critical Appraisal Skills Programme España” (CASPe) (tabla 7).

Tabla 7. Análisis de los artículos mediante la lista de chequeo CASPE

Título del artículo	Tipo de investigación metodológica	Lista de chequeo empleada	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
“Cardioprotective Effects of Pomegranate (Punica granatum) Juice in Patients with Ischemic Heart Disease”.	Estudio clínico aleatorizado	CASPE	B I	Fuerte
“Clinical Evaluation of Blood Pressure Lowering, Endothelial Function Improving, Hypolipidemic and Anti-Inflammatory Effects of Pomegranate Juice in Hypertensive Subjects”.	Estudio clínico aleatorizado	CASPE	B I	Fuerte

<p>“Effect of pomegranate juice on vascular adhesion factors: A systematic review and meta-analysis”.</p>	<p>Meta análisis o revisión sistemática</p>	<p>CASPE</p>	<p>A I</p>	<p>Fuerte</p>
<p>“Effects of Pomegranate Juice on Cardiovascular Risk Factors in Patients with Metabolic Syndrome: a Double-Blinded, Randomized Crossover Controlled Trial”.</p>	<p>Estudio clínico aleatorizado</p>	<p>CASPE</p>	<p>B I</p>	<p>Fuerte</p>
<p>“Effects of supplementation with pomegranate juice on plasma C-reactive protein concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials”.</p>	<p>Metanálisis o revisión sistemática</p>	<p>CASPE</p>	<p>A</p>	<p>Débil</p>
<p>“Evidence for health properties of</p>	<p>Estudio clínico aleatorizado</p>	<p>CASPE</p>	<p>B I</p>	<p>Fuerte</p>

pomegranate juices and extracts beyond nutrition: A critical systematic review of human studies”.				
“Pomegranate (Punica granatum L.) peel hydro alcoholic extract ameliorates cardiovascular risk factors in obese women with dyslipidemia: A double blind, randomized, placebo controlled pilot study”.	Estudio clínico aleatorizado	CASPE	B I	FUERTE
“The effect of concentrated pomegranate juice consumption on risk factors of cardiovascular diseases in women with polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial”.	Estudio clínico aleatorizado	CASPE	B I	Fuerte

<p>“The effects of pomegranate supplementation on biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction: A meta-analysis and systematic review”.</p>	<p>Meta análisis y revisión sistemática</p>	<p>CASPE</p>	<p>A I</p>	<p>Fuerte</p>
---	---	--------------	------------	---------------

CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO

2.1 Artículo para revisión

a) **Título:** “The effects of pomegranate supplementation on biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction: A meta-analysis and systematic review”

b) **Revisor:** Lic. Silvia Lucía Marca Lizama

c) **Institución:** Universidad Norbert Wiener, provincia y departamento de Lima-Perú

d) **Dirección para correspondencia:** silmarc26@hotmail.com / lucmarca26@gmail.com

e) **Referencia completa del artículo seleccionado para revisión:**

Wang Peng, Zhang Qiang, Huijuan Hou, Zhiyong Liu, Li Wang, Reyhaneb RasekHmaGham, Hamed Kord-Varkaneh, Heitor O. Santos, Guangtao Yao. *Complementary Therapies in Medicine*. 49(2020) 102358.

f) **Resumen del artículo original:**

Objetivos: Una de las principales causas de muerte a nivel mundial, es la enfermedad cardiovascular; la cual están asociadas niveles elevados de especies reactivas de oxígeno que son proinflamatorias y pueden dañar el endotelio. El objetivo de esta revisión sistemática y metanálisis fue investigar el efecto de la suplementación con derivados de la granada sobre los biomarcadores de inflamación y disfunción vascular.

Métodos Para la selección de artículos y referencias se comenzó desde enero hasta mayo del 2019; en la base de datos de Pubmed/Medline y Scopus. Los criterios de inclusión fueron basados en el uso de ítems PICO:

Población(P), Intervención(I), Comparación(C) y Resultados(O): personas \geq 18 años, la administración de la granada fue prescrita, el efecto de la administración de la granada se comparó con el grupo control, se notificó CRP o/y hs-CRP o/y TNF- α o/y IL-6 o/y malondialdehído (MDA) o/y E-Selectin o/y ICAM o/y VCAM antes y después de la intervención tanto en el grupo placebo y el grupo control, estudios en idioma inglés. Los criterios de exclusión fueron: si los estudios no eran ensayos clínicos; si los estudios eran en niños, gestantes y animales; si no eran ensayos placebo-control; sin no había suficientes datos para resultados de interés en el grupo de intervención o control.

Resultados En el presente estudio fueron incluidos 16 ensayos controlados aleatorizados que incluyeron 572 personas. Combinando el tamaño del efecto de los 16 estudios, se registró que la suplementación con granada redujo significativamente los niveles de hs-CRP, la IL-6 y el TNF- α (diferencias de medias ponderadas (DMP): -6,57 mg/l, IC del 95 %: -10,04 a -3,10, P = 0,000; DMP: -1,68 pg/ml, IC del 95 %: -3,52, 0,157, P = 0,000; DMP: -2,37 pg/ml, IC del 95 %: -3,67, -1,07, P = 0,00, respectivamente), en comparación con el placebo. No se encontró reducción significativa en los niveles de PCR (DMP: 2,19 mg/dL, IC del 95 %: -3,28, 7,67, P = 0,61), E-selectina (DMP: 8,42 ng/mL, IC del 95 %: -22,9, 39,8, P = 0,599), ICAM (DMP= -17,38 ng/ml, IC del 95 %: -53,43, 18,66, P = 0,107), VCAM (DMP: -69,32 ng/ml, IC del 95 %: -229,26, 90,61, P = 0,396) o MDA (DMP: 0,031 μ mol/L, IC del 95 %: -1,56, 0,218, P = 0,746) comparando la suplementación con granada con placebo.

Conclusiones En el presente metanálisis se encontró un efecto significativo de la suplementación con granada sobre la proteína C reactiva de alta sensibilidad(hs-CRP), interleucina 6(IL-6) y sobre el factor de necrosis tumoral alfa(TNF- α); en adultos. Sin embargo, los efectos con la suplementación de la granada no fueron significativos sobre proteína c reactiva(CRP), E-selectina, molécula de adhesión intercelular (ICAM),

proteína de adhesión de células vasculares 1(VCAM) o malondialdehído(MDA).

2.2 Comentario Crítico

Para el presente estudio se eligió un metanálisis y revisión sistemática de Wang y colaboradores, en el cual se analizaron 16 estudios que incluyeron un aproximado de 572 participantes; de los cuáles 305 pertenecieron al grupo de intervención y unos 267 en el grupo control. Participaron personas de ambos sexos, de diferentes nacionalidades (Túnez, Irán, Israel, Polonia, Estados Unidos y Reino Unido). Dicha población era mayor de 18 años hasta los 66 años, tenía una edad media de 38 años; con diversas características como, por ejemplo: adultos jóvenes saludables, fisicoculturistas, deportistas dedicados al canotaje, pacientes con presión arterial elevada, diabetes mellitus tipo 2, sobrepeso, obesidad, isquemia miocárdica, síndrome metabólico, dislipidemia, artritis reumatoide y pacientes en diálisis. Las duraciones de los estudios van como mínimo desde las 48 horas hasta las 24 semanas.

Debido a las diferentes características que presentaba la población de estudio se podrían realizar algunas inferencias. Empezando con el hecho de que la población provenía de diferentes nacionalidades; por ende, hay una diversidad genética y metabólica presente. En algunos estudios como en el de Li et al²⁰; se investigó como también de acuerdo a la región geográfica (resaltando sus hábitos alimentarios), la calidad de la microbiota intestinal de una persona podría variar influyendo en la biodisponibilidad y posterior efecto de algún nutriente ingerido. Mientras que, en el estudio de Tomás Barberán et al¹⁵; se investigó como las urolitinas que son compuestos derivados del diebenzo pirano 6, producidos por la microbiota intestinal a partir de los elagitaninos y ácido elágico; los cuales son polifenoles presentes en la granada. Estas urolitinas son mejor absorbidas que los originales ácidos elágico y elagitaninos, y se sugiere

que son las principales responsables por el efecto benéfico a la salud que proporcionan los alimentos ricos en este tipo de polifenoles como la granada.

Aunque la mayor parte de la población estudiada eran adultos jóvenes, también hubo algunos adultos mayores. Para lo cual hay que tener en cuenta, en el estudio de Biagi et al²³; menciona que la microbiota intestinal a medida que vamos envejeciendo va mostrando ciertos cambios asociados a la inmunosenescencia y al envejecimiento por inflamación, provocando una alteración en la función de la microbiota intestinal. Conociendo esto, se debe fomentar el consumo de alimentos ricos en prebióticos como frutas y verduras, así como de los alimentos ricos en probióticos; para prevenir y tratar las diferentes condiciones fisiopatológicas propias de la edad; entre las más resaltantes la enfermedad cardiovascular. Tomando en cuenta todo lo anterior, se podría decir que el papel de la microbiota intestinal juega un rol muy importante en la biodisponibilidad y posterior efecto benéfico de los compuestos derivados de la granada.

En los estudios analizados, se trató de evaluar la administración de tres diferentes productos derivados de la granada como es: el jugo de granada, el extracto de granada y el aceite de granada. En cuanto a la dosis, que se probaron fueron desde 50 a 750 ml de jugo de granada, de 500 a 1000 mg de extracto de granada y 480 mg/día de aceite de granada. Según el estudio de Salama et al³³; en el cual se trató de evaluar el efecto antiinflamatorio y antiaterogénico del polvo extraído de la cáscara de la granada en ratas alimentadas con una dieta hipercalórica; existen más cantidad de polifenoles en la cáscara de la granada que en el jugo proveniente de la fruta, los cuáles son más potentes que los polifenoles encontrados en el jugo de la fruta. El mismo estudio demostró que, la proteína C reactiva, el amiloide A sérico y el colesterol total disminuyeron. Por otro lado, en otro estudio in vitro realizado por Li H et al³⁴; también demostró que los polifenoles de la cáscara de granada; mejora la producción de óxido nítrico en respuesta a la inflamación.

Se encontró que la suplementación con granada disminuyó el nivel de la proteína c de alta sensibilidad; en estudios con una duración menor a dos semanas y en mujeres. Sin embargo, no mostró un resultado significativo en dosis mayores a 500 ml y en población de varones. De la misma manera, la suplementación con granada no mostró resultados significantes en disminuir el nivel de la proteína c reactiva.

La intervención con granada logró disminuir en nivel de factor de necrosis tumoral α . Contrario a lo que demostró en el estudio de Razani et al²⁴, en donde este biomarcador no disminuyó en el grupo de intervención. En el estudio de Moazzen et al²⁷, los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no disminuyeron el nivel de factor de necrosis tumoral α mientras que; en los pacientes con hemodiálisis si se logró disminuir este marcador.

En cuanto al nivel de interleucina 6, disminuyó en el grupo que consumió jugo de granada. Lo cual se observó también en el estudio de Moazzen et al²⁷, en pacientes que presentaban sobrepeso, obesidad, Diabetes Mellitus tipo 2 y pacientes en hemodiálisis. Asgary et al²⁶, observó el mismo resultado cuando los pacientes consumieron como mínimo 8 semanas el jugo de granada. Sin embargo, en el otro estudio de Asgary et al²⁵, no se registró disminución significativa de interleucina 6. Así como en el estudio de Razani et al²⁴, en el cual tampoco el nivel de interleucina 6 se vio alterado.

La suplementación con granada no disminuyó el nivel de E-selectina, ni de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM 1), ni de la molécula de adhesión de células vasculares-1 (VCAM-1). Del mismo modo; Asgary et al²⁶, en su metanálisis; demostró que los niveles de ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina no disminuyeron en una intervención con jugo de granada que duró 2 semanas como mínimo. Contrario a otro estudio de Asgary et al²⁵, en donde el nivel de VCAM-1 si disminuyó significativamente en 2 semanas de suplementación, mientras que la ICAM-1 y la E-selectina no mostraron alguna variación.

En cuanto al malondialdehído, su nivel disminuyó cuando los estudios tuvieron una duración mayor a 8 semanas y cuando la dosis superó los 500 ml de jugo de granada. Sin embargo, en el estudio de Razani et al²⁴, se demostró que el nivel de malondialdehído disminuyó significativamente en tan solo 5 días que demoró dicho estudio.

La suplementación con granada, también ha demostrado otros beneficios, además de disminuir biomarcadores inflamatorios. En algunos estudios como en el de Abedini et al³¹; se logró apreciar cómo disminuyeron los niveles de presión arterial sistólica y diastólica; así como los niveles séricos de triglicéridos; mientras que el nivel de colesterol HDL, aumentó. Sin embargo, los niveles de colesterol LDL se incrementaron. Algo similar ocurrió en el estudio de Khadem et al³⁰; donde el nivel de HDL también aumentó, los niveles de presión arterial sistólica y diastólica y los niveles séricos de triglicéridos, colesterol total disminuyeron. Lo único que contrasta con el estudio anterior fue que el nivel de colesterol LDL si disminuyó. Aunque ambos tuvieron la misma duración de 8 semanas, los derivados de la granada fueron en diferentes presentaciones, el primero utilizó jugo de granada, mientras que el segundo utilizó extracto de cascara de granada. En otro estudio de Moazzenet al³⁷; que tuvo una duración de sólo 1 semana; se demostró algo similar en cuanto a los niveles de presión arterial sistólica y diastólica los cuáles disminuyeron; sin embargo, los niveles de triglicéridos y VLDL aumentaron.

Con todo lo anteriormente mencionado, se puede inferir que toda ésta variación de resultados se debería a las diferentes situaciones que son determinadas al momento del estudio; por ejemplo, tamaño de población y muestra, duración del estudio, sustancia derivada de la granada que se utiliza, enfermedades pre existentes, ingesta de medicamentos, estilo de vida, etc.

2.3 Importancia de los resultados

A pesar de que existen algunas pruebas favorables en cuanto al efecto disminución de biomarcadores proinflamatorios, así como en el efecto

hipotensor e hipolipemiente de la granada; es importante que se realicen más estudios, que sean mejor estructurados en relación al tipo de sustancia elaborada con alguna parte de la granada, la cual que se va a utilizar como compuesto de prueba, el número de participantes sea más numeroso, el tiempo de la investigación sea mayor a 3 meses.

La importancia radica en tratar de encontrar una dosis que se pueda recomendar a los pacientes con enfermedad cardiovascular crónica, como una manera de ayudarlos con una terapia complementaria al de la farmacológica. Sin dejar de lado que, en la consulta nutricional se le debe orientar y fomentar que el paciente siga una dieta saludable y realice ejercicio físico de manera frecuente; ya que tanto la dieta como el ejercicio, están más que comprobados que ayudan a mejorar y prevenir posibles complicaciones de la enfermedad cardiovascular como infartos o ACV.

2.4 Nivel de evidencia y grado de recomendación

Según la experiencia profesional se ha visto conveniente desarrollar una categorización del nivel de evidencia y grado de recomendación, considerando como aspectos principales que el nivel de evidencia se vincule con las preguntas del 1 al 7 y el grado de recomendación se categorice como Fuerte.

El artículo seleccionado para el comentario crítico resultó con un nivel de evidencia alto como “A” y un grado de recomendación “Fuerte”, por lo cual se eligió para evaluar adecuadamente cada una de las partes del artículo y relacionarlo con la respuesta que otorgaría a la pregunta clínica planteada inicialmente.

2.5 Respuesta a la pregunta

De acuerdo a la pregunta clínica formulada: ¿El consumo de granada (*Punica Granatum* L.) o el de sus componentes bioactivos produciría efectos antiinflamatorios en pacientes con enfermedad cardiovascular?

La revisión sistemática seleccionada para responder la pregunta reporta que existen pruebas suficientes para determinar el efecto de la intervención nutricional en la mejora de la salud del paciente con enfermedad cardiovascular; ya sea disminuyendo los biomarcadores proinflamatorios; así como, los niveles de presión arterial y lípidos séricos.

RECOMENDACIONES

Se recomienda:

1. La difusión de los resultados de la presente investigación se recomienda utilizarla para nuevos estudios debido a que puede traer ventajas en el manejo clínico de las alteraciones vasculares y así disminuir sus posibles complicaciones a futuro.
2. La implementación de la intervención nutricional con jugo de granada o extracto de granada, necesita extender su campo de investigación, consiguiendo una mayor evidencia para justificar su uso en adición al tratamiento farmacológico de la enfermedad cardiovascular.
3. Demostrar que la intervención nutricional con jugo o extracto de granada, puede tener un impacto favorable como terapia complementaria en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular crónica.
4. Los estudios que se realicen deben ser con una muestra amplia de pacientes que presenten enfermedades cardiovasculares. Así como, en un periodo de investigación que sea a largo plazo y con evaluaciones bioquímicas frecuentes.
5. El desarrollo de investigaciones primarias sobre la temática abordada que permitan el desarrollo del campo profesional de nutrición en nuestra realidad peruana, y validar estos resultados pues son escasas las investigaciones clínicas relacionadas con el tema.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vásquez-Kunze S, Málaga G. Las nuevas guías de de Hipertensión Arterial y Dislipidemia, más allá de la controversia, ¿son guías confiables?. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública. 2014; vol 31. Disponible en: URL: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/21/2010>
2. Revilla L. Boletín Epidemiológico del Perú. SE 19; vol 28. La Hipertensión Arterial en el Perú. Disponible en: URL: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2019/19.pdf>
3. Salama A, Naglaa I, Magdy B. The Anti-inflammatory and Antiatherogenic In Vivo Effects of Pomegranate Peel Powder: From Waste to Medicinal Food. Journal of Medicinal Food. 2021 Feb;24(2):145-150. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32316851/>
4. Michicotl-Meneses MM, Thompson-Bonilla MDR, Reyes-López CA, García-Pérez BE, López-Tenorio II, Ordaz-Pichardo C, Jaramillo-Flores ME. Inflammation Markers in Adipose Tissue and Cardiovascular Risk Reduction by Pomegranate Juice in Obesity Induced by a Hypercaloric Diet in Wistar Rats. Nutrients. 2021 Jul 27;13(8):2577. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34444736/>
5. Ruth A. Roth. Nutrición y Dietoterapia. 9° Edición. Mac Graw Hill Interamericana Editores S. A., 2007.
6. L. Kathleen Mahan y Janice L. Raymond. Krause, Dietoterapia. 14° Edición. Elsevier Inc.,2017.

7. Macready a, George T, Chong M, Alimbetov D, Jin Y, Vidal A, et al. Flavonoid-rich fruit and vegetables improve microvascular reactivity and inflammatory status in men at risk of cardiovascular disease --FLAVURS: a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2014 Mar; 99(3). Disponible en: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24452238/>
8. Martínez M, Salas J, Estruch R, Corella D, Fitó M, Ros E. Benefits of the Mediterranean Diet: Insights from the PREDIMED study. *Progress and Cardiovascular Diseases*. 2015 Aug; 58(1). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0033062015000286?via%3Dihub>
9. Arts I, Hollman P. Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2005 Jan; 81. Available from: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15640497/>
10. Fundación Española para la Ciencia y Tecnología. *Alimentos Funcionales*. 1º Edición. Madrid: Fundación; 2005.
11. Carocho M, Ferreira IC. The role of phenolic compounds in the fight against cancer—A review. *Anti Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2013;13(8):1236-1258. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23796249/>
12. Cai YZ, Sun M, Xing J, Luo Q, Corke H. Structure–radical scavenging activity relationships of phenolic compounds from traditional Chinese medicinal plants. *Life Sciences*. 2006;78(25):2872-2888. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16325868/>
13. Bowen-Forbes CS, Zhang Y, Nair MG. Anthocyanin content, antioxidant, antiinflammatory and anticancer properties of blackberry and raspberry fruits. *Journal of Food Composition and Analysis*. 2010;23(6):554-560. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889157509002622>

14. Li J, Li G, Zhao Y, Chaozhou Y. Composition of pomegranate peel polyphenols and its antioxidant activities. *Scientia Agricultura Sinica* 2009 Vol.42 No.11 pp.4035-4041. Available from: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20103012822>
15. Tomás-Barberán FA, González-Sarrías A, García-Villalba R, Núñez-Sánchez MA, Selma MV, García-Conesa MT, Espín JC. Urolithins, the rescue of "old" metabolites to understand a "new" concept: Metabotypes as a nexus among phenolic metabolism, microbiota dysbiosis, and host health status. *Mol Nutr Food Res*. 2017 Jan;61(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27158799/#:~:text=Urolithins%2C%20the%20rescue%20of%20%22old,dysbiosis%2C%20and%20host%20health%20s tatus>
16. Bergoña C, Tomás Barberán F, Espín C. Metabolism of antioxidants and chemopreventive, ellagitannins from strawberries, raspberries, walnuts, and oak-aged wine in humans: identification of biomarkers and individual variability. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2015 Jan; 53(2). Available from: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15656654/>
17. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*. 2017 Jun 1; 474(11): 1823–1836. Available from URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5433529/>
18. Tomás Barberán Francisco. La Microbiota Intestinal Humana modula el efecto en la salud de componentes de la dieta. 2015 Set 28; Murcia Disponible en: URL: <https://www.um.es/acc/wp-content/uploads/discursos-sept15-Tom%C3%A1slzquierdo.pdf>
19. Hugon P, Dufour J, Colson P, Fournier P, Sallah K, Raoult D. A comprehensive repertorio o f prokaryotic species identified in human beings. *The Lancet*. 2015: 15(10). Available from: URL:

[https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(15\)00293-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(15)00293-5/fulltext)

20. Li J., Jia H., Cai X., Zhong H., Feng Q., Sunagawa S. et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nature Biotechnology*. 2014. 32: 834-841. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5433529/#BCJ-2016-0510CC18>
21. Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP, Kober OI, Juge N, Avershina E, Rudi K, Narbad A, Jenmalm MC, Marchesi JR, Collado MC The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microbial Ecology in health and Disease*. 2015 Feb 2;26:26050. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25651996/>
22. Salminen S, Gibson GR, McCartney AL, Isolauri E. Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children. *Gut*. 2004 Sep;53(9):1388-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15306608/>
23. Biagi E, Candela M, Turrone S, Garagnani P, Franceschi C, Brigidi P. Ageing and gut microbes: perspectives for health maintenance and longevity. *Pharmacological Research*. 2013 Mar;69(1):11-20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23079287/>
24. Razani Z, Dastani M, Kazerani HR. Cardioprotective Effects of Pomegranate (*Punica granatum*) Juice in Patients with Ischemic Heart Disease. *Phytotherapy Research*, 2017; Nov;31 (11):1731-1738. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28913846/>
25. Asgary S, Sahebkar A, Reza M, Keshvar M, Hagjooyjavanmard S, Rafieian-Kopaei M. Clinical evaluation of blood pressure lowering, endothelial function improving, hypolipidemic and anti-inflammatory effects of pomegranate juice

in hypertensive subjects. *Phytotherapy Research*. 2014 Feb; 28(2). Available from: URL:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23519910/>

26. Asgary S, Karimi R, Joshi T, Kilpatrick KL, Moradi S, Samimi Z, Mohammadi E, Farzaei MH, Bishayee A. Effect of pomegranate juice on vascular adhesion factors: A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine*. 2021 Jan; 80:153359. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33188983/#:~:text=Conclusion%3A%20Generally%2C%20present%20study%20showed,to%20obtain%20a%20precise%20conclusion.>
27. Moazzen H, Alizadeh M. Effects of Pomegranate Juice on Cardiovascular Risk Factors in Patients with Metabolic Syndrome: a Double-Blinded, Randomized Crossover Controlled Trial. *Plant Foods for Human Nutrition*. 2017 Jun;72(2):126-133. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28303364/#:~:text=Natural%20pomegranate%20juice%20supplementation%20lowered,as%20their%20blood%20hs%20DCRP.>
28. Sahebkar A, Gurban C, Serban A, Andrica F, Serban MC. Effects of supplementation with pomegranate juice on plasma C-reactive protein concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytomedicine*. 2016 Oct 15;23(11):1095-102. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26922037/>
29. Giménez-Bastida J, Ávila-Gálvez M, Espín J, González-Sarrías A. Evidence for health properties of pomegranate juices and extracts beyond nutrition: A critical systematic review of human studies. *Trends in food science and 2021*. Aug; 114, 410-423. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924224421003885>
30. Khadem Haghighian M, Rafrat M, Moghaddamb A, Hemmati S, Asghari Jafarabadid M, Pourghassem Gargarie B. Pomegranate (*Punica granatum*

L.) peel hydro alcoholic extract ameliorates cardiovascular risk factors in obese women with dyslipidemia: A double blind, randomized, placebo controlled pilot study. *European Journal of Integrative Medicine*. 2016 Oct; 8(5), 676-682. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1876382016301123#!>

31. Abedini M, Ghasemi-Tehrani H, Tarrahi M, Amani R. The effect of concentrated pomegranate juice consumption on risk factors of cardiovascular diseases in women with polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial. *Phytotherapy Research*. 2021 Jan, 35(1): 442-451. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.6820>
32. Wang P, Zhang Q, Hou H, Liu Z, Wang L, Rasekhamgham R, Kord-Varkaneh H, Santos HO, Yao G. The effects of pomegranate supplementation on biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction: A meta-analysis and systematic review. *Complementary Therapies in Medicine*. 2020 Mar;49:102358. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32147056/>
33. Salama A, Naglaa I y Bedewey M. The Anti-inflammatory and Antiatherogenic In Vivo Effects of Pomegranate Peel Powder: From Waste to Medicinal Food. *Journal of Medicinal Food*. 2021 Feb;24(2):145-150. Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32316851/>
34. Li HM, Kouye O, Yang DS, Zhang YQ, Ruan JY, Han LF, Zhang Y, Wang T. Polyphenols from the Peels of *Punica granatum* L. and Their Bioactivity of Suppressing Lipopolysaccharide-Stimulated Inflammatory Cytokines and Mediators in RAW 264.7 Cells via Activating p38 MAPK and NF- κ B Signaling Pathways. *Molecules*. 2022 Jul 20;27(14):4622. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9318460/>

ANEXOS

Listas de chequeo de los artículos seleccionados con las evaluaciones según las tablas CASPE.

I.- ENSAYO CLÍNICO

ARTÍCULO CIENTÍFICO	PREGUNTAS DE EVALUACIÓN CASPE PARA ENSAYOS CLÍNICOS											TOTAL
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Cardioprotective Effects of Pomegranate (Punica granatum) Juice in Patients with Ischemic Heart Disease.	2	2	2	0	2	2	0	0	2	2	2	16
Clinical Evaluation of Blood Pressure Lowering, Endothelial Function Improving, Hypolipidemic and Anti-Inflammatory Effects of Pomegranate Juice in Hypertensive Subjects	2	2	2	2	2	2	0	0	2	2	2	18

Effects of Pomegranate Juice on Cardiovascular Risk Factors in Patients with Metabolic Syndrome: a Double-Blinded, Randomized Crossover Controlled Trial	2	2	2	2	2	2	0	0	2	2	2	18
Pomegranate (Punica granatum L.) peel hydro alcoholic extract ameliorates cardiovascular risk factors in obese women with dyslipidemia: A double blind, randomized, placebo controlled pilot study	2	2	2	2	2	2	0	0	2	2	2	18
The effect of concentrated pomegranate juice consumption on risk factors of cardiovascular diseases in women with polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial	2	2	2	0	2	2	0	0	2	2	2	16

II.- METAANÁLISIS O REVISIONES SISTEMÁTICAS

ARTÍCULO CIENTÍFICO	PREGUNTAS DE EVALUACION CASPE PARA METAANÁLISIS O REVISIONES SISTEMÁTICAS										TOTAL
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Effect of pomegranate juice on vascular adhesion factors: A systematic review and meta-analysis	2	2	2	2	2	0	0	2	2	2	16
Effects of supplementation with pomegranate juice on plasma C-reactive protein concentrations: A systematic review and meta-analysis of	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0	10

randomized controlled trials											
The effects of pomegranate supplementation on biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction: A meta-analysis and systematic review	2	2	2	2	2	0	0	2	2	2	16
Evidence for health properties of pomegranate juices and extracts beyond nutrition: A critical systematic review of human studies	2	2	2	2	2	0	0	2	2	2	16

