



Universidad  
Norbert Wiener

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
PROGRAMA ACADÉMICO DE NUTRICIÓN Y DIETÉTICA  
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN NUTRICIÓN CLÍNICA CON  
MENCIÓN EN NUTRICIÓN ONCOLÓGICA**

**Trabajo Académico**

Revisión crítica: efecto de la suplementación con granada (*punica granatum*) en los marcadores metabólicos de pacientes con enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica

**Para optar el Título de**  
Especialista en Nutrición Clínica con mención en Nutrición Oncológica

**Presentado por:**

**Autora:** Chambi Quispe, Liz Vanessa


**Código ORCID:** <https://orcid.org/0009-0009-5625-1283>

**Asesora:** Dra. Bohórquez Medina, Andrea Lisbet

**Código ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8764-8587>

**Lima – Perú**

**2025**

 Universidad Norbert Wiener	<b>DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA Y DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN</b>	
	<b>CÓDIGO: UPNW-GRA-FOR-033</b>	<b>VERSIÓN: 01</b> REVISIÓN: 01

Yo, **Liz Vanessa Chambi Quispe** egresado de la Facultad de Ciencias de la Salud y Programa académico de Nutrición y Dietética de la Universidad Privada Norbert Wiener declaro que el trabajo académico **REVISIÓN CRÍTICA: EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON GRANADA (PUNICA GRANATUM) EN LOS MARCADORES METABÓLICOS DE PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA ESTEATÓSICA ASOCIADA A DISFUNCIÓN METABÓLICA**. Asesorado por la docente: **Andrea Lisbet Bohórquez Medina** DNI **45601279** ORCID **0000-0001-8764-8587** tiene un índice de similitud de 8 (OCHO) % con código oid: 14912:520813198 verificable en el reporte de originalidad del software Turnitin.

Así mismo:

1. Se ha mencionado todas las fuentes utilizadas, identificando correctamente las citas textuales o paráfrasis provenientes de otras fuentes.
2. No he utilizado ninguna otra fuente distinta de aquella señalada en el trabajo.
3. Se autoriza que el trabajo puede ser revisado en búsqueda de plagios.
4. El porcentaje señalado es el mismo que arrojó al momento de indexar, grabar o hacer el depósito en el turnitin de la universidad y,
5. Asumimos la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión en la información aportada, por lo cual nos sometemos a lo dispuesto en las normas del reglamento vigente de la universidad.



.....  
 Firma de autor 1

Liz Vanessa Chambi Quispe  
 DNI: 44205321



.....  
 Firma

Andrea Lisbet Bohórquez Medina  
 DNI: 45601279

Lima, 03 de noviembre de 2025

## DEDICATORIA

A mis queridos padres Federico y Lidia, por ser mi primer y más importante ejemplo de esfuerzo y superación, este logro no sería posible sin ustedes, pilares fundamentales de mi vida, por su cariño y por las lecciones de vida que han grabado en mí, su ejemplo de superación ante las adversidades, su resiliencia para seguir adelante con esperanza y su incansable cultura del esfuerzo que son el legado más valioso que podrían haberme dado.

Gracias por creer siempre en mí.

*"El futuro pertenece a aquellos que creen en la belleza de sus sueños."*

*Eleanor Roosevelt.*

## **AGRADECIMIENTO**

De manera muy especial, deseo expresar mi más sincero agradecimiento a la Universidad Norbert Wiener, por brindarme la oportunidad de formar parte de esta prestigiosa casa de estudios y por proveer los recursos y el entorno académico que hicieron posible mi crecimiento profesional, la formación recibida ha sido un pilar fundamental en la culminación de esta etapa y en mi crecimiento profesional.

De forma igualmente profunda, extiendo mi gratitud a mi asesora, la Dra. Andrea Bohórquez; por su guía experta, su invaluable paciencia, su rigor académico y sus acertadas observaciones que no solo enriquecieron este trabajo, sino que representaron para mí una lección invaluable de compromiso y excelencia.

## ÍNDICE

<b>RESUMEN.....</b>	<b>8</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>9</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>10</b>
<b>CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO.....</b>	<b>18</b>
1.1. Tipo de investigación .....	18
1.2. Metodología .....	18
1.3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Población-Situación Clínica).....	21
1.4. Viabilidad y pertinencia de la pregunta.....	21
1.5. Metodología de Búsqueda de Información .....	22
1.6. Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas.....	27
<b>CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO .....</b>	<b>31</b>
2.1. Artículo para revisión .....	31
2.2. Comentario crítico .....	33
2.3. Importancia de los resultados.....	36
2.4. Nivel de evidencia y grado de recomendación.....	38
2.5. Respuesta a la pregunta.....	39
<b>RECOMENDACIONES .....</b>	<b>41</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>43</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>48</b>

## RESUMEN

La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) constituye un desafío sanitario global para el cual no existe un tratamiento farmacológico estándar, impulsando la exploración de alternativas nutraceuticas. Esta revisión crítica evaluó, mediante metodología de Nutrición Basada en la Evidencia (NuBE), el efecto de la suplementación con granada rica en punicalaginas y antocianinas, sobre los parámetros metabólicos en pacientes con enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica. Tras una búsqueda sistemática en múltiples bases de datos, que arrojó 1098 artículos, se seleccionaron 10 estudios para su evaluación crítica con la herramienta CASPe. El análisis identificó que un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego, con nivel de evidencia BI y Grado de Recomendación FUERTE, demostró que el extracto de cáscara de granada mejora factores de riesgo del síndrome metabólico. En conclusión, la suplementación exhibe un potencial hepatoprotector y una significativa reducción de la rigidez hepática, atribuidos principalmente a su potente capacidad antioxidante y antiinflamatoria. Sin embargo, la evidencia actual es insuficiente para recomendarla como terapia única, siendo necesarios estudios de mayor duración y poder estadístico para definir su rol en el manejo clínico de la MASLD.

**Palabras clave:** MASLD, granada, antioxidantes, punicalaginas, nutraceutica, hepatoprotector.

## ABSTRACT

Steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction (MASLD) constitutes a global health challenge for which there is no standard pharmacological treatment, prompting the exploration of nutraceutical alternatives. This critical review evaluated, using Evidence-Based Nutrition (NuBE) methodology, the effect of supplementation with pomegranate, rich in punicalagins and anthocyanins, on metabolic parameters in patients with steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction. After a systematic search of multiple databases, which yielded 1098 articles, 10 studies were selected for critical appraisal using the CASPe tool. The analysis identified that a randomized, double-blind clinical trial, with Level of Evidence BI and Grade of Recommendation STRONG, demonstrated that pomegranate peel extract improved risk factors for metabolic syndrome. In conclusion, supplementation exhibits hepatoprotective potential and a significant reduction in liver stiffness, mainly attributed to its potent antioxidant and anti-inflammatory capacity. However, current evidence is insufficient to recommend it as a sole therapy, and longer, more powerful studies are needed to define its role in the clinical management of MASLD.

**Keywords:** MASLD, pomegranate, antioxidants, punicalagins, nutraceuticals, hepatoprotective.

## INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Hepática Esteatósica Asociada a Disfunción Metabólica (MASLD, por sus siglas en inglés) constituye una amenaza sustancial para la salud pública, y es considerada una de las principales causas de enfermedad hepática crónica a nivel mundial; su prevalencia ha ido incrementado con el pasar de los años; según una revisión ejecutada a finales del año 2022, sobre la tendencia en la incidencia y prevalencia mundial, se estima que el 32% de la población adulta padece de la Enfermedad Hepática Esteatósica Asociada a Disfunción Metabólica; siendo mayor en varones en paralelo a los datos obtenidos en mujeres, 40% y 26% respectivamente. Según algunos expertos la carga mundial de MASLD es de consideración, y se prevé un crecimiento en la prevalencia del 30,2% en el 2030 al 55,4 % para el 2040.(1)

Si bien en Perú no se dispone de datos epidemiológicos que cuantifiquen de manera específica la prevalencia de la “Enfermedad Hepática Esteatósica asociada a Disfunción Metabólica”, la elevada frecuencia de sus principales condiciones asociadas permite deducir una carga sanitaria importante y en crecimiento; la fisiopatología del MASLD se encuentra intrínsecamente ligada al síndrome metabólico, la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2, cuya alta prevalencia en la población peruana constituye un problema de salud pública de primer orden. Según reportes oficiales del Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI) derivados de la ENDES 2024, el 36.5% y el 25.7% de los peruanos de 15 y más años presentan sobrepeso y obesidad, respectivamente, lo que se traduce en que un 62.2% evidencia exceso de peso; paralelamente, la diabetes mellitus afecta al 5.3% de este mismo grupo etario; la persistencia de estas alarmantes cifras pronostica no solo la expansión de esta patología, sino que también amplía el riesgo de morbilidad por complicaciones hepáticas y cardio metabólicas en la población afectada, configurando un escenario epidemiológico crítico que demanda la urgente necesidad de estrategias terapéuticas eficaces.(2)

La evolución conceptual de la enfermedad hepática metabólica ha transitado por significativos cambios en su nomenclatura en las últimas décadas; inicialmente descrita por Ludwig et al. en 1980 como "esteatohepatitis no alcohólica" (NASH

por sus siglas en inglés), fue posteriormente ampliada por Schaffner et al. en 1986 bajo el acrónimo EHNA, el cual comprendía un espectro que iba desde la esteatosis simple hasta la esteatohepatitis, no obstante, la definición por exclusión y la omisión de los componentes metabólicos centrales motivaron en 2020, una nueva definición liderada por un panel internacional que propuso el término MAFLD, posicionando explícitamente la disfunción metabólica como criterio diagnóstico fundamental; recientemente en 2023, un consenso multilateral de las principales sociedades hepatológicas, introdujo la nomenclatura MASLD, esta denominación no solo elimina el término potencialmente estigmatizante "graso", sino que también unifica criterios y reconoce la posible superposición con factores de agresión hepática adicionales, como el consumo de alcohol, ofreciendo así un marco nosológico más preciso e integral.(3)

MASLD se conceptualiza como un espectro que inicia con la esteatosis hepática simple (acumulación de lípidos en más del 5% de los hepatocitos) y puede progresar hacia la Esteatohepatitis no Alcohólica, una forma más agresiva caracterizada no solo por la acumulación de grasa, sino también por inflamación lobulillar, abultamiento de los hepatocitos y grados variables de fibrosis; la transición de la esteatosis a la EHNA marca un punto de inflexión crítico en la historia natural de la enfermedad, ya que la presencia de inflamación y daño hepatocelular sostenido activa las vías pro fibróticas y como resultado, la enfermedad hepática esteatósica se establece como el principal precursor de complicaciones hepáticas avanzadas, incluyendo fibrosis progresiva, cirrosis y un riesgo significativamente aumentado de desarrollar carcinoma hepatocelular (CHC).(4)

Evidencias actuales muestran a la Enfermedad Hepática Esteatósica asociada a Disfunción Metabólica como una enfermedad multisistémica causada por múltiples impactos paralelos, tales como: acumulación de lípidos y resistencia a la insulina, vías de Inflamación, eje hígado – intestino, factor dieta (fructosa – azúcar) y el factor genético, que afectan a diversos órganos como: el hígado, el tejido adiposo (la resistencia a la insulina disminuye la lipólisis, lo que da como resultado una mayor acumulación de lípidos por el aumento de ácidos grasos libres en el hígado), el intestino y músculo.(5)

Los pacientes con MASLD presentan una fisiopatología que se caracteriza fundamentalmente por la presencia de resistencia a la insulina, un perfil lipídico aterogénico y un estado inflamatorio crónico de bajo grado, que confluyen en la acumulación de grasa ectópica, predominantemente a nivel visceral y hepático.(6) El abordaje de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica debe ser oportuna y eficiente, cuya finalidad es la de promover calidad de vida en los pacientes que padecen la patología, evitando con ello la progresión y daño de órganos diana; en caso opuesto los pacientes con MASLD tendrán una mayor probabilidad de presentar enfermedades concomitantes como: hipertensión, diabetes mellitus tipo 2 y accidente cerebro vascular (ACV).(4)

Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de MASLD son múltiples tales como: comorbilidades, ambientales, factores genéticos y epigénéticos; cuya prevalencia se incrementa acorde a los cambios experimentados en los hábitos en la vida actual; la Enfermedad Hepática Esteatósica Asociada a Disfunción Metabólica no es un estado exclusivo de individuos con sobrepeso u obesidad, ya que afecta tanto a individuos con y sin obesidad, entre adultos y niños.

La presencia de la MASLD en personas no obesas, representa aproximadamente el 30% de los casos y que, paradójicamente, no son metabólicamente saludables, la evidencia actual sugiere que este fenotipo podría estar condicionado por una marcada predisposición genética, mediada por polimorfismos en genes específicos; curiosamente, estos pacientes no obesos podrían exhibir un riesgo incrementado de desarrollar obesidad, resistencia a la insulina, síndrome metabólico y diabetes en comparación con individuos con obesidad pero considerados metabólicamente sanos; las razones de este suceso aún son desconocidos; según algunos investigadores podría deberse a la presencia de grasa visceral, incluso en ausencia de un exceso de peso general, desempeñaría un papel patogénico central en este proceso.(7)

El estrés oxidativo es el evento patológico más importante en la etiopatogenia de la MASLD; el estrés oxidativo viene a ser el desequilibrio entre la generación o acopio de Especies Reactivas de Oxígeno (ROS) y la capacidad intrínseca de los sistemas de defensa antioxidante para neutralizarlas, la agresión oxidativa

puede entorpecer la función normal de los hepatocitos, desencadenando las vías inflamatorias y fibrogénicas que contribuyen a la progresión de la enfermedad.(4)

La inflamación hepatocelular implica a varias células inflamatorias; específicamente las células de Kupffer, son primordiales para el desarrollo y avance de la MASLD; la células de Kupffer regulan el almacenamiento de triglicéridos (TG) en el hígado, facilitan el proceso inflamatorio, contribuyen al proceso de peroxidación lipídica, generan especies reactivas de oxígeno (ROS) y activan factores de transcripción nuclear como el NF- $\kappa$ B (estos factores controlan la liberación de citocinas proinflamatorias tales como; TNF- $\alpha$  y TGF- $\beta$ , que finalmente conducen a lesiones en el tejido hepático).(8)

En la MASLD, los TG se acumulan en el hígado, lo que provoca esteatosis por aumento de la lipogénesis de novo y la captación de ácidos grasos, además de una oxidación reducida de ácidos grasos y la exportación de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).(9) Los ácidos grasos libres (AGL) actúan como los principales promotores de la inflamación al promover la oxidación lipídica mitocondrial, elevar ROS y aumentar los citocromos microsomales como CYP4A1 y CYP2E1.(8)

Si bien no existe tratamiento aprobado para los pacientes con MASLD, modificar el estilo de vida con dieta, control de peso, ejercicio físico, el control de comorbilidades, los tratamientos dirigidos a los antioxidantes y las vías antiinflamatorias vienen siendo el mejor enfoque para el manejo de la enfermedad; en efecto, la estrategia se centra en el manejo de los niveles de glucemia, la función hepática y el perfil lipídico del paciente, que son necesarias para restringir la progresión de la enfermedad.(4,10)

La terapia antioxidante es una opción útil para mejorar la bioquímica general y el estado de salud del hígado.(4) Y por ende los productos naturales han surgido como una alternativa terapéutica para abordar las enfermedades hepáticas incluida la enfermedad Hepática Esteatósica asociada a Disfunción Metabólica, debido a sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, antidiabéticas, sensibilizantes a la insulina, antiobesidad, hipolipemiantes y hepatoprotectoras; dentro de las mismas se consideran a las frutas que son productos vegetales naturales que los seres humanos consumen como fuentes ricas de nutrientes

para mantener el bienestar corporal, contienen vitaminas, minerales, fibras y muchos otros compuestos bioactivos (fitoquímicos), con varios beneficios para la salud; generalmente la importancia medicinal asociada con las frutas está relacionada con sus propiedades antioxidantes, que ayudan a prevenir y en algunos caso tratar diversas enfermedades.(5)

La *Punica granatum* conocida comúnmente como granada; “Punica” proviene de las palabras latinas “*Punicum malum*”, que significan “la manzana cartaginesa”; la palabra latina “grana-tum” significa “con semillas”, es una planta del género *Punica* pertenece a la familia *Lythraceae* anteriormente llamada *Punicaceae*.(11,12) Es una fruta histórica que se origina en el Himalaya en el norte de la India, posteriormente dado su comportamiento adaptativo, crece en cualquier región donde se plante; y actualmente se cuenta con cultivadores emergentes en países como: Perú, Chile, Argentina y Australia.(12,13)

Según reportes de algunos estudios de investigación experimental realizados a la granada (*Punica granatum*), evidencian grandes beneficios para la salud, por ello su consumo se ha extendido por todo el mundo.(11) La granada contiene varios compuestos bioactivos como: alcaloides, antocianinas, taninos, flavonoides, fenólicos, proantocianidinas, esteroides (la función principal de los esteroides es reducir la absorción de colesterol y el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) en el plasma), ácidos grasos, ácidos orgánicos, terpenos, xantonoides, lignanos, sacáridos y vitamina C son algunos de los componentes bioactivos.(12,14)

En contenido y composición de compuestos bioactivos es diferente entre las diferentes partes de la fruta: las antocianinas glicosiladas como la pelargonidina 3,5-diglucósido y la pelargonidina 3-glucósido se ubican en la flor de la granada y a este compuesto bioactivo se debe el color rojo intenso de la granada; la punicalina, la apigenina, la luteolina y la punicalagina se encuentran en hojas, tallo y raíces. En relación a la fruta y su pericarpio se hallan sustancias fenólicas, taninos y taninos hidrolizables.(15)

La granada posee efectos antioxidantes significativamente más altos en comparación con alimentos e insumos con propiedades bioactivas como: el vino tinto, el té verde, la manzana, las vitaminas E y C; por lo que la granada

contribuiría en la prevención y mejoraría de enfermedades crónicas como: enfermedades cardiovasculares, diabetes, neurodegenerativas, cáncer entre otras; debido a sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, relacionadas con sus compuestos fenólicos.(16,17)

La granada (*Punica granatum*) posee un diámetro de entre 5 y 20 centímetros se compone de cáscara (50%), arilos (40%) y semillas (10%); considerada una super fruta ya que se encuentra provista enteramente de propiedades terapéuticas; cada fragmento en ella desde su arilo, cáscara, semilla; incluidos la flor, la hoja, la corteza y la raíz sirven como evidencia de la magnificencia de la naturaleza; su clasificación se centra en la parte comestible y no comestible del fruto: *la variedad comestible*; es particularmente notable por sus flores rojas vibrantes, frutos repletos de jugo rojo, semillas tiernas y lo más significativo es su poder medicinal; sin embargo, *las partes no comestibles* también gozan de un potencial significativo: as hojas que según estudios contienen componentes activos (ácidos elágico y gálico) cuya propiedad es mitigar la absorción de lípidos y modulan la actividad de la lipasa, ofreciendo una solución natural para manejar la hiperlipidemia.(17,18)

La flor considerada como un subproducto del cultivo de granada, debido a que no todas las flores se desarrollan como granada, contiene propiedades y beneficios para la salud como son: ser receptor activador del proliferador de peroxisomas (PPARs) especialmente las isoformas PPAR alfa y gamma; siendo el PPAR alfa quien coadyuva en la absorción de ácidos grasos, reduce la hinchazón y mejora la función arterial mientras que el PPAR gamma coadyuva en los depósitos de ácidos grasos, el equilibrio de la glucosa y reduce la inflamación; en conclusion, los PPAR se consideran principales activadores del anabolismo de las grasas y la glucosa.(19)

La *Punica granatum* o granada se consume principalmente en forma de: fruta, jugo, zumo fresco, jarabe concentrado, gelatina, salsa, mermelada, infusión de té, extractos de la planta (cápsulas y comprimidos); el extracto de granada es utilizado con frecuencia en estudios de aplicación clínica, el mismo que es aceptado y tolerado por los participantes, lo que respalda su eficacia como modalidad de tratamiento.(11) Cabe mencionar que los diferentes estudios

clínicos realizados no refieren ningún efecto tóxico de la granada sobre órganos esenciales del cuerpo: corazón, hígado y riñones.(13)

En los últimos tiempos, se ha mostrado en estudios que algunos compuestos bioactivos presentes en la granada previenen el progreso patológico de la enfermedad Hepática Esteatósica; según indican los mismos están asociados con la regulación del metabolismo lipídico hepático regulando la función mitocondrial; en el cual el metabolismo de los ácidos biliares, que transforma el colesterol en ácidos biliares, es una vía importante para eliminar la acumulación excesiva de lípidos hepáticos.(20)

Un estudio in vivo realizado con la granada concluye que el consumo de jugo de granada retrasó la progresión de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) y la Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) en varios modelos de ratas con obesidad inducida a través de la dieta, esto se dio principalmente a través de la regulación de los receptores activados por proliferadores peroxisomales (PPARs) que interviene en el almacenamiento de ácidos grasos, así como en el metabolismo de la glucosa; en otro estudio en animales ha mostrado los efectos antihiperlipidémicos del extracto de cáscara de granada en cuyos resultados se observaron una reducción en los niveles de lípidos totales, LDL-c, colesterol y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en ratas con diabetes mellitus inducida por aloxano.(15,21)

El Perú es considerado un actor clave en la disponibilidad global de granada (*Punica granatum*), posicionándose como uno de los principales productores y exportadores del hemisferio sur, la producción nacional se concentra en la Región Ica en un 85%, seguido de Lima, Arequipa y Lambayeque con un 13.6%, finalmente La Libertad, Tacna, Apurímac, Moquegua y Ancash son departamentos que proveen el 1.4% restante; siendo en más del 90% la variedad Wonderful la que se exporta. Según datos del Ministerio de Desarrollo Agrario y Riego (MIDAGRI), la superficie cosechada de granada en Perú, alcanza aproximadamente 2,000 hectáreas. En el ámbito de las exportaciones, Perú es un abastecedor clave para mercados internacionales como Estados Unidos, Países Bajos, Reino Unido, Rusia y Canadá, esta sólida base productiva y comercial garantiza una alta disponibilidad del fruto a nivel nacional, lo que

facilita su acceso para su posterior estudio y aplicación en el ámbito clínico e investigador.(22)

Por lo expuesto con anterioridad, la presente revisión crítica investiga las potencialidades protectoras de la granada (*Punica granatum*) en pacientes adultos con Enfermedad Hepática Esteatósica asociada a Disfunción Metabólica (MASLD), a través de la determinación de su efecto sobre los marcadores metabólicos (glucemia, perfil lipídico, presión arterial, perímetro abdominal). Tiene como objetivo evaluar el efecto de la granada (*Punica granatum*) sobre los parámetros metabólicos en pacientes con enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica, ofreciendo a los lectores una búsqueda de estudios científicos actualizados, utilizando el Enfoque de Nutrición Basado en la Evidencia (NuBE); para ello se desarrolló el proceso de la estrategia de búsqueda y posteriormente el análisis de lectura crítica a través de la elección del artículo seleccionado.

## CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO

### 1.1. Tipo de investigación

Se trata de una investigación secundaria, cuya naturaleza radica en la reutilización y el nuevo análisis de datos provenientes de estudios científicos previos; el proceso de recolección y análisis se estructura sobre cimientos metodológicos y experimentales bien definidos, lo que permite una selección rigurosa de investigaciones cualitativas y cuantitativas relevantes. El objetivo último de este enfoque es integrar dichos hallazgos para construir una respuesta coherente y fundamentada al problema de investigación formulado, aprovechando para ello el conocimiento generado por investigaciones primarias anteriores.

### 1.2. Metodología

El presente estudio se sustentará en los principios de la Nutrición Basada en la Evidencia (NuBE), adoptando su marco metodológico para garantizar un proceso de lectura crítica sistemático y riguroso. La implementación de esta metodología se estructuró en cinco fases secuenciales y estandarizadas, asegurando así una evaluación integral y objetiva de la literatura científica.

- a) Formular la pregunta clínica y búsqueda sistemática:** El proceso de investigación se inició con la formulación precisa de la pregunta clínica, para lo cual se adoptó la metodología PICO. A través de este marco, se logró estructurar y definir una pregunta de investigación clínicamente relevante, directamente vinculada con la estrategia PS. En este contexto, la (S) o Situación clínica, engloba los factores determinantes y las consecuencias asociadas a un tipo específico de paciente (P) que padece una enfermedad ya establecida.

Con la pregunta clínica debidamente delineada, se procedió a diseñar y ejecutar una búsqueda bibliográfica sistemática. Esta estrategia de búsqueda se construyó a partir de palabras clave y términos de búsqueda extraídos directamente de los componentes centrales de la pregunta PICO.

La fase exploratoria inicial consistió en una búsqueda preliminar utilizando Google Académico. Este primer acercamiento tuvo como propósito

fundamental familiarizarse con la literatura existente y refinar la comprensión de las variables clave del tema de estudio. Posteriormente, se llevó a cabo la búsqueda sistemática formal en una selección de bases de datos bibliográficas de reconocido prestigio en el ámbito científico y médico, que incluyeron: PubMed, ScienceDirect, Web of Science, Medline, Scopus, Lilacs y la Biblioteca Virtual en Salud (BVS).

- b) Fijar los criterios de elegibilidad y seleccionar los artículos:** Para la determinación de los estudios relevantes, se procedió a establecer un conjunto de criterios de elegibilidad específicos, este marco metodológico riguroso permitió realizar una selección preliminar de la bibliografía, filtrando aquellos estudios que respondía de manera directa y pertinente a la situación clínica definida como foco de la investigación.
- c) Lectura crítica, extracción de datos y síntesis:** Se ejecutó empleando de manera estandarizada la herramienta CASPe (Critical Appraisal Skills Programme español), dicha metodología permitió someter a una evaluación rigurosa el conjunto de publicaciones científicas preseleccionadas; la valoración se fundamentó en los criterios de inclusión y exclusión establecidos, y fue específicamente ajustada según la naturaleza y el tipo de cada estudio analizado.
- d) Pasar de las pruebas (evidencias) a las recomendaciones:** Los artículos científicos que se evaluaron utilizando la metodología CASPe que se caracteriza por un ejercicio de interpretación crucial de: la transición de la mera evidencia a la recomendación práctica. Cada estudio fue sometido a un escrutinio que determina su nivel de evidencia, conforme a los criterios estandarizados en la (Tabla 1); este nivel no es un fin en sí mismo, sino el insumo principal para formular un grado de recomendación (Tabla 2), estableciendo así un puente metodológico entre lo que la investigación demuestra y lo que se sugiere implementar en la práctica clínica o profesional.

**Tabla 1: Nivel de Evidencia asignados a los artículos evaluados**

Nivel de Evidencia	Categoría	Preguntas de cumplimiento obligatorio
“A I”	“Metaanálisis o Revisión sistemática”	“Preguntas del 1 al 7”
“B I”	“Ensayo clínico aleatorizado doble ciego”	“Preguntas del 1 al 7”
“A II”	“Metaanálisis o Revisión sistemática”	“Preguntas del 1 al 6”
“B II”	“Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado”	“Preguntas del 1 al 3 y preguntas 6 y 7”
“C I”	“Estudios prospectivos de cohorte, casos y controles”	“Preguntas del 1 al 8”
“B III”	“Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado”	“Preguntas del 1 al 3 y pregunta 7”
“A III”	“Metaanálisis o Revisión sistemática”	“Preguntas del 1 al 4”
“C II”	“Estudios prospectivos de cohorte, casos y controles”	“Preguntas del 1 al 6”

**Tabla 2: Grado de la Recomendación Final para los artículos evaluados**

Grado de Recomendación	Artículos evaluados
<b>FUERTE</b>	<p>“Metaanálisis o Revisión sistemática” que ofrezcan respuestas consistentes a las preguntas 7 y 8, ó</p> <p>“Ensayo clínico aleatorizado doble ciego” que aborde de manera sólida las preguntas 4 y 6, ó</p> <p>“Metaanálisis o Revisión sistemática” que, de forma específica, responda con robustez a la pregunta 7</p>
<b>DÉBIL</b>	<p>“Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado”, que ofrezcan respuestas consistentes a la pregunta 6, ó</p> <p>“Estudios prospectivos de cohorte, casos y controles”, que aborde de manera sólida las preguntas 6 y 7 ó</p> <p>“Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado”, que ofrezcan respuesta consistente a la pregunta 7, ó</p> <p>“Metaanálisis o Revisión sistemática”, que ofrezcan respuestas consistentes a las preguntas 3 y 4, ó</p> <p>“Estudios prospectivos de cohorte, casos y controles”, que ofrezcan respuesta consistente a la pregunta 5.</p>

**e) Aplicación, evaluación y actualización continua:** Se sustenta en una rigurosa búsqueda y selección de evidencia científica, que culminó con la elección de un artículo clave para abordar la cuestión clínica; sobre esta base, se construyó un comentario crítico que aúna la pericia profesional con el respaldo de bibliografía actualizada. Este fundamento se implanta de manera directa en el quehacer clínico, con el firme propósito de evaluar sus resultados, y se somete a una política de actualización sistemática, la cual

estipula una revisión integral como mínimo cada dos años, garantizando así la excelencia y actualidad de la práctica.

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

La pregunta de investigación clínica fue estructurada de manera sistemática mediante la aplicación del marco conceptual Población-Situación Clínica, este enfoque permitió delimitar con precisión tanto el perfil del sujeto de estudio como el contexto clínico específico en el que se enmarca la indagación. Los componentes fundamentales que dieron forma a la pregunta, derivados de esta estrategia, se encuentran detallados en la Tabla 3.

**Tabla 3: Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS**

<b>P</b>	<b>aciente</b>	Pacientes adultos con enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica
<b>I</b>	<b>ntervención</b>	Suplementación con granada ( <i>Punica granatum</i> )
<b>C</b>	<b>omparación</b>	Con un placebo
<b>O</b>	<b>utcome (Desenlace)</b>	Marcadores metabólicos (glucemia, perfil lipídico, presión arterial, perímetro abdominal) adecuados
<p>La pregunta clínica es:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ¿Cuál es el efecto de la suplementación con granada (<i>Punica Granatum</i>) en los marcadores metabólicos (glucemia, perfil lipídico, presión arterial, perímetro abdominal) de pacientes con enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica en comparación con un placebo?</li> </ul>		

### 1.4. Viabilidad y pertinencia de la pregunta

La formulación de la pregunta clínica demuestra una clara viabilidad y pertinencia. En primer lugar, su viabilidad se sustenta en que aborda el estudio de la Enfermedad Hepática Esteatósica asociada a Disfunción Metabólica (MASLD), una patología cuya incidencia y prevalencia han experimentado un incremento exponencial a nivel mundial; así mismo, esta

elección temática es estratégica, dado el carácter progresivo de la enfermedad, la cual, en ausencia de un diagnóstico y manejo temprano, puede evolucionar hacia complicaciones hepáticas severas y desencadenar un espectro de comorbilidades sistémicas de gran impacto clínico.(1) En cuanto a su pertinencia, la pregunta se encuentra sólidamente respaldada por un corpus significativo de investigación contemporánea, existe un volumen considerable de estudios clínicos de alcance internacional, lo que proporciona una base bibliográfica exhaustiva y firme sobre el tema elegido.

### **1.5. Metodología de Búsqueda de Información**

La estrategia metodológica para la localización y selección de evidencia bibliográfica se implementó de forma sistemática y estructurada; inicialmente, se estableció un marco terminológico robusto mediante la selección de descriptores específicos del vocabulario controlado MeSH (Medical Subject Headings), detallados en la (Tabla 4); sobre esta base de datos, se diseñó y refinó una estrategia de búsqueda integral (Tabla 5), cuyo propósito fue identificar de manera eficiente artículos científicos derivados de estudios clínicos pertinentes a la pregunta de investigación formulada. La ejecución de esta estrategia se inició en el motor de búsqueda Google Académico para obtener una aproximación general a la bibliografía relacionada disponible.

Posteriormente, con el fin de garantizar exhaustividad y precisión, se llevó a cabo una búsqueda sistemática en una selección de bases de datos bibliográficas especializadas y de reconocido prestigio en el ámbito científico-sanitario; esta fase se realizó empleando las funcionalidades de búsqueda avanzada en las plataformas PubMed, ScienceDirect, Web of Science, MEDLINE, Scopus, LILACS y la Biblioteca Virtual en Salud (BVS), asegurando así una cobertura amplia y rigurosa de la literatura publicada.

**Tabla 4: “Elección de las palabras clave”**

<b>PALABRAS CLAVE</b>	<b>INGLÉS</b>	<b>DeCS</b>	<b>SIMILARES</b>
<b>“Enfermedad Hepática Esteatósica asociada a Disfunción Metabólica”</b>	“Non-alcoholic Fatty Liver Disease”	“Doença hepática gordurosa não alcoólica”	“Esteatosis hepática no alcohólico” ó “NALFD” ó “MALFD”
<b>“Dislipidemia”</b>	“Dyslipidemia”	“Dislipidemia”	“Alteración en los niveles de lípidos”
<b>“Resistencia a la insulina”</b>	“Insulin Resistance”	“Resistência à insulina”	“Prediabetes” ó “Síndrome metabólico”
<b>“Granada”</b>	“Pomegranate”	“Granada”	“Punica granatum” ó “Punicalagin”

**Tabla 5: “Estrategias de búsqueda en las bases de datos”**

<b>Plataformas bibliográficas interrogadas</b>	<b>“Fecha de la búsqueda”</b>	<b>“Estrategia para la búsqueda”</b>	<b>“N° artículos encontrados”</b>	<b>“N° artículos seleccionados”</b>
“PubMed”	13/11/2024	(“Pomegranate”[Mesh] OR “Punica granatum”[Tiab] OR “Pomegranate”[Tiab]) AND (“Non-alcoholic Fatty Liver Disease”[Mesh] OR “NAFLD”[Tiab] OR “Non-alcoholic Fatty Liver Disease”[Tiab] OR “Dyslipidemia”[Tiab] OR “Insulin resistance”[Tiab] OR “Obesity”[Tiab] OR “Metabolic syndrome”[Tiab])	48	4 (de los cuales 1 no tiene texto completo) = 4
“ScienceDirect”	16/11/2024	“Pomegranate” OR “Punica granatum” OR “Pomegranate extract” AND (“Non-alcoholic Fatty Liver Disease”	464	3 (1 repetido y 2 son estudios en animales) = 0

		OR "NALFD" OR "Clinical trial")		
"Web Science" of	18/11/2024	(TS=("Punica granatum" OR "Pomegranate")) AND	137	1 (Repetido) = 0
"MEDLINE"	18/11/2024	TS=("Non-alcoholic Fatty Liver Disease" OR "NALFD" OR "Dyslipidemia" OR "Insulin resistance" OR "Obesity" OR "Metabolic syndrome")	117	2 (Repetidos) = 0
"Current contents connect"	18/11/2024		87	1 (Repetido) = 0
"KCI-Korean Journal Databae"	18/11/2024		2	0
"Lilacs"	19/11/2024	("Pomegranate" OR "Punica granatum") AND ("Non-alcoholic Fatty Liver Disease" OR "NALFD" OR "Fatty Liver")	1	1(estudio in vivo) = 0
"Virtual Health Library"	19/11/2024		27	0
"Scopus"	03/04/2025	TITLE-ABS ("Pomegranate" OR "Punica granatum" OR "Pomegranate" OR "pomegranate peel" OR "punicalagins" OR "Pomegranate seeds") AND TITLE-ABS ("Non-alcoholic Fatty Liver Disease" OR "NAFLD" OR "Non-alcoholic Fatty Liver Disease" OR "Dyslipidemia" OR "Insulin resistance" OR "Obesity" OR "Metabolic syndrome" OR "blood pressure" OR "hypertension") AND PUBYEAR > 2018 AND PUBYEAR < 2026	214	9 (3 repetidos y 01 estudio in vitro) = 5
"ResearchGate"	26/04/2025	Búsqueda inversa	1	1
<b>TOTAL</b>			<b>1098</b>	<b>10</b>

Una vez identificados y seleccionados los artículos científicos pertinentes en las bases de datos consignadas en la (Tabla 5), se diseñó e implementó de manera sistemática una ficha de recolección bibliográfica; este instrumento metodológico, detallado en la (Tabla 6), fue desarrollado para estandarizar y centralizar la extracción de datos clave, garantizando así la coherencia y exhaustividad en el análisis posterior de cada una de las publicaciones incluidas.

**Tabla 6: “Ficha de recolección de datos bibliográfica”**

“Autor (es)”	“Título del artículo”	“Revista (año, volumen, número)”	“DOI”	“Idioma”	“Método”
<b>Barghchi H et al.(23)</b>	“Pomegranate (Punica granatum L.) peel extract ameliorates metabolic syndrome risk factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized double-blind clinical trial”	<b>Nutr J. 2023;</b> (22)	<a href="https://doi.org/10.1186/s12937-023-00869-2">10.1186/s12937-023-00869-2</a>	“Inglés”	“Recolección de la web”
<b>Tangestani H et al.(24)</b>	“The effects of pomegranate (Punica granatum) on nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review of in vivo interventional studies”	<b>Phytother Res. 2024</b> (38)	<a href="https://doi.org/10.1002/ptr.8272">10.1002/ptr.8272</a>	“Inglés”	No existe texto completo
<b>Jafarirad S et al.(25)</b>	“Effectiveness of the pomegranate extract in improving hepatokines and serum biomarkers of non-alcoholic fatty liver disease: A randomized double blind clinical trial”	<b>Diabetes Metab. Syndr.: Clin. Res. Rev. 2023</b> (17), 102693	<a href="https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102693">10.1016/j.dsx.2022.102693</a>	“Inglés”	“Recolección de la web”
<b>Goodarzi R et al.(26)</b>	“The effect of pomegranate extract on anthropometric indices, serum lipids, glycemic indicators, and blood pressure in patients with	<b>Phytother Res. 2021</b> (35)	<a href="https://doi.org/10.1002/ptr.7249">10.1002/ptr.7249</a>	“Inglés”	“Recolección de la web”

	nonalcoholic fatty liver disease: A randomized double-blind clinical trial”				
<b>Baghdadi G et al.(27)</b>	“Effect of Pomegranate Peel Consumption on Liver Enzymes, Lipid Profile, Liver Steatosis, and Hs-CRP in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial”	<b>Phytother Res. 2025 (39)</b>	<a href="https://doi.org/10.1002/ptr.8404">10.1002/ptr.8404</a>	“Inglés”	No existe texto completo
<b>Bahari H et al.(28)</b>	“The effects of pomegranate consumption on liver function enzymes in adults: A systematic review and meta-analysis”	<b>Complement Ther Med, 2024 (80)</b> , 103008	<a href="https://doi.org/10.1016/j.ctim.2023.103008">10.1016/j.ctim.2023.103008</a>	“Inglés”	“Recolección de la web”
<b>Bahari H et al.(29)</b>	“The effects of pomegranate consumption on obesity indices in adults: A systematic review and meta-analysis”	<b>Food Sci. Nutr. 2024 (12)</b> CRD42023415095	<a href="https://doi.org/10.1002/fsn.3.3739">10.1002/fsn.3.3739</a>	“Inglés”	“Recolección de la web”
<b>Laurindo LF et al.(30)</b>	“Pomegranate (Punica granatum L.) and Metabolic Syndrome Risk Factors and Outcomes: A Systematic Review of Clinical Studies”	<b>Nutrients 2022 (14)</b>	<a href="https://doi.org/10.3390/nu14081665">10.3390/nu14081665</a>	“Inglés”	“Recolección de la web”
<b>Grabež M et al.(31)</b>	“Beneficial effects of pomegranate peel extract treatment on anthropometry and body composition of overweight patients with diabetes mellitus type-2: A randomised clinical trial”	<b>Scr. Med. 2020 (51)</b>	<a href="https://doi.org/10.5937/scrptamed51-25763">10.5937/scrptamed51-25763</a>	“Inglés”	“Recolección de la web”

<b>Barghchi, H et al.(32)</b>	“Effects of pomegranate Peel Supplementation on Depression, Anxiety, and Stress Symptoms of Patients with Non-alcoholic Fatty Liver: A Randomized Clinical Trial”	<b>JNFH 2023</b> (11)	<a href="https://doi.org/10.22038/JNFH.2023.71191.1432">10.22038/JNFH.2023.71191.1432.</a>	“Inglés”	“Recomendación ResearchGate”
-------------------------------	---	-----------------------	--	----------	------------------------------

### 1.6. Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas

Para garantizar el rigor metodológico se procedió al análisis y verificación de la calidad de los estudios científicos previamente seleccionados (Tabla 6); dicha evaluación se llevó a cabo mediante la aplicación sistemática de la lista de verificación específica del "Critical Appraisal Skills Programme español" (CASPe), una herramienta validada que permite valorar de forma estandarizada la validez interna, el impacto y la aplicabilidad de la literatura científica y los resultados derivados de este escrutinio pormenorizado se exponen de manera integral en la (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”
“Pomegranate (Punica granatum L.) peel extract ameliorates metabolic syndrome risk factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized double-blind clinical trial”(23)	“Ensayo Clínico Aleatorizado doble ciego”	CASPe	“B I”	“FUERTE”
“The effects of pomegranate (Punica granatum) on nonalcoholic fatty liver	“Revisión Sistemática de Estudios Intervencionistas In Vivo”	CASPe	“A I”	No existe texto completo (FUERTE)

disease: A systematic review of in vivo interventional studies”(24)				
“Effectiveness of the pomegranate extract in improving hepatokines and serum biomarkers of non-alcoholic fatty liver disease: A randomized double blind clinical trial”(25)	“Ensayo Clínico Aleatorizado Doble Ciego”	CASPe	“B I”	“FUERTE”
“The effect of pomegranate extract on anthropometric indices, serum lipids, glycemic indicators, and blood pressure in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized double-blind clinical trial”(26)	“Ensayo Clínico Aleatorizado Doble Ciego”	CASPe	“B I”	“DÉBIL”
“Effect of Pomegranate Peel Consumption on Liver Enzymes, Lipid Profile, Liver Steatosis, and Hs-CRP in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial”(27)	“Ensayo Clínico Aleatorizado, Doble Ciego y Controlado”	CASPe	“B I”	“FUERTE” No existe texto completo

<p><b>“The effects of pomegranate consumption on liver function enzymes in adults: A systematic review and meta-analysis”(28)</b></p>	<p>“Revisión Sistemática y Meta análisis”</p>	<p>CASPe</p>	<p>“A I”</p>	<p>“DÉBIL”</p>
<p><b>“The effects of pomegranate consumption on obesity indices in adults: A systematic review and meta-analysis”(29)</b></p>	<p>“Revisión Sistemática y Meta análisis”</p>	<p>CASPe</p>	<p>“A I”</p>	<p>“DÉBIL”</p>
<p><b>“Pomegranate (Punica granatum L.) and Metabolic Syndrome Risk Factors and Outcomes: A Systematic Review of Clinical Studies”(30)</b></p>	<p>“Revisión Sistemática de Estudios Clínicos”</p>	<p>CASPe</p>	<p>“A I”</p>	<p>“DÉBIL”</p>
<p><b>“Beneficial effects of pomegranate peel extract treatment on anthropometry and body composition of overweight patients with diabetes mellitus type-2: A randomised clinical trial”(31)</b></p>	<p>“Ensayo Clínico Aleatorizado”</p>	<p>CASPe</p>	<p>“B I”</p>	<p>“FUERTE”</p>
<p><b>“Effects of pomegranate Peel Supplementation</b></p>	<p>“Ensayo Clínico Aleatorizado”</p>	<p>CASPe</p>	<p>“B II”</p>	<p>“DÉBIL”</p>

<b>on Depression, Anxiety, and Stress Symptoms of Patients with Non-alcoholic Fatty Liver: A Randomized Clinical Trial.”(32)</b>				
--	--	--	--	--

## CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO

### 2.1. Artículo para revisión

**a) Título:** “Pomegranate (Punica granatum L.) peel extract ameliorates metabolic syndrome risk factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized double-blind clinical trial”(23)

**b) Revisor:** CHAMBI QUISPE, Liz Vanessa

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

**d) Dirección para correspondencia:** [a2024802533@uwiener.edu.pe](mailto:a2024802533@uwiener.edu.pe)

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

“Barghchi H, Milkarizi N, Belyani S, Norouzian Ostad A, Askari VR, Rajabzadeh F, et al. Pomegranate (Punica granatum L.) peel extract ameliorates metabolic syndrome risk factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized double-blind clinical trial. Nutr J [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Apr 5];22(1):1–17. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s12937-023-00869-2>”(23)

**f) Resumen del artículo original:**

#### **Introducción**

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) es un trastorno hepático relacionado con el síndrome metabólico (SM) con una prevalencia creciente. Por lo tanto, el objetivo de nuestro estudio es evaluar los efectos de la suplementación con extracto de cáscara de granada (PP) sobre el estado hepático y los factores de riesgo del síndrome metabólico.

#### **Métodos**

En la primera fase, se realizó la extracción hidroalcohólica de la cáscara de 750 kg de granada (*Punica granatum* L.) mediante remojo. Posteriormente, en la segunda fase, los pacientes con EHGNA recibieron 1500 mg de placebo (n = 37) o cápsulas de cáscara de granada (n = 39) con una dieta deficitaria de 500 kcal durante 8 semanas. Se monitorizaron la intolerancia gastrointestinal, la ingesta dietética, los perfiles lipídico y glucémico, la presión arterial sistólica y diastólica, la composición corporal, los índices de resistencia a la insulina y los cambios en la EHGNA evaluados mediante elastografía.

### **Resultados**

La edad media de los participantes fue de  $43,1 \pm 8,6$  años (51,3% mujeres). Tras la intervención, el peso corporal medio (cambios medios:  $-5,10 \pm 2,30$  kg), la circunferencia de la cintura ( $-7,57 \pm 2,97$  cm), el índice de masa corporal ( $-1,82 \pm 0,85$  kg/m<sup>2</sup>), el índice de grasa corporal ( $-1,49 \pm 0,86$ ) y la grasa del tronco ( $-3,93 \pm 3,07\%$ ), la presión arterial sistólica ( $-0,63 \pm 0,29$  cmHg) y diastólica ( $-0,39 \pm 0,19$  cmHg), el colesterol total ( $-10,51 \pm 0,77$  mg/dl), los triglicéridos ( $-16,02 \pm 1,7$  mg/dl), el colesterol de lipoproteínas de baja densidad ( $-9,33 \pm 6,66$  mg/dl; todos  $P < 0,001$ ), la grasa libre de grasa masa ( $-0,92 \pm 0,90$  kg;  $P < 0,003$ ) y glucemia en ayunas ( $-5,28 \pm 1,36$  mg/dl;  $P = 0,02$ ) disminuyeron significativamente en el grupo PP en contraste con el grupo placebo en el modelo bruto y cuando se ajustó por factores de confusión. Además, el colesterol de lipoproteínas de alta densidad ( $5,10 \pm 0,36$  mg/dl), la esteatosis hepática y la rigidez ( $-0,30 \pm 0,17$  y  $-0,72 \pm 0,35$  kPa, respectivamente, todos  $P < 0,001$ ) mejoraron en el grupo PP. Sin embargo, la insulina en ayunas ( $P = 0,81$ ) y la evaluación del modelo homeostático para la resistencia a la insulina (HOMA-IR) ( $P = 0,93$ ) no fueron significativamente diferentes al comparar dos grupos durante el estudio en los modelos brutos e incluso ajustados.

### **Conclusión**

En conclusión, 1500 mg de extracto de cáscara de granada junto con una dieta para bajar de peso mejoraron los factores de riesgo del síndrome

metabólico y redujeron la esteatosis hepática en pacientes con EHGNA después de 8 semanas.

## **2.2. Comentario crítico**

Para la elaboración del presente comentario crítico, se seleccionó el ensayo clínico aleatorizado y doble ciego titulado “El extracto de cáscara de granada (*Punica granatum* L.) mejora los factores de riesgo del síndrome metabólico en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico”, conducido por Barghchi et al. (23) y publicado en *Nutrition Journal* (2023); la elección de esta investigación de entre un conjunto de diez estudios potenciales se sustenta en un proceso de evaluación metodológica riguroso mediante la herramienta CASPe, donde obtuvo una puntuación elevada que avala la solidez de su diseño, la minimización de sesgos y la claridad en la presentación de sus resultados.

Más allá de su calidad metodológica, la decisión final recayó en este estudio debido a su alineación directa y fundamental con el objetivo de nuestra revisión crítica, la investigación aborda de manera específica los efectos de la suplementación con extracto de cáscara de granada (PP, por sus siglas en inglés) sobre un espectro integral de marcadores, incluyendo no solo el estado hepático (evaluado mediante elastografía), sino también los componentes clave del síndrome metabólico, tales como el perfil lipídico, la glucemia, la presión arterial y la composición corporal.

La relevancia de analizar este tema es de una actualidad apremiante debido a que la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica ha escalado para convertirse en un desafío crítico de salud pública en América Latina; en países como Perú, esta condición presenta una creciente y alarmante prevalencia, impulsada por una transición epidemiológica caracterizada por la adopción de estilos de vida sedentarios, el consumo creciente de dietas hipercalóricas ricas en ultra procesados, y el consiguiente aumento en las tasas de obesidad, diabetes mellitus y síndrome metabólico en la población. En este contexto, explorar intervenciones nutraceuticas basadas en evidencia, como la propuesta por Barghchi et al., se vuelve no solo académicamente pertinente, sino también de potencial impacto clínico y de salud pública para el país.

La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica y el SMet son problemas globales de salud con limitadas opciones terapéuticas efectivas, el estudio aborda una alternativa nutraceútica con potencial antioxidante y antiinflamatoria, respaldado por estudios preclínicos; dentro de las fortalezas del estudio elegido tenemos que cuenta con un diseño metodológico sólido, ya que es un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego, considerado el Gold standard para evaluar intervenciones debido a que reduce sesgos y aumenta la validez interna, incluye también un grupo control con placebo, lo que permite comparaciones confiables. Otra de sus fortalezas es que tiene una población de estudio bien definida, con un enfoque en pacientes con NAFLD y síndrome metabólico; es decir, el estudio se centra en una población con necesidades clínicas específicas, lo que aumenta la relevancia de los hallazgos para el manejo de estas condiciones; considerando sus criterios de inclusión y exclusión claros asegurando la homogeneidad de la muestra y reduce la variabilidad no relacionada con la intervención.

Existe una valoración de múltiples indicadores hepáticos: esteatosis hepática, rigidez hepática y/o fibrosis evaluadas mediante Elastografía Transitoria, perfil metabólico (glucosa, lípidos, presión arterial, resistencia a la insulina), composición corporal, presión arterial y síntomas gastrointestinales; lo que nos da una visión integral. Tiene una base científica previa es decir el artículo redacta lo que se conoce hasta el momento sobre los compuestos bioactivos de la cáscara de granada, particularmente sus efectos antioxidantes y antiinflamatorios previamente demostrados in vitro y en animales; además, el estudio tuvo un diseño de aleatorización por bloques, una estrategia que asegura una distribución homogénea de los participantes en los grupos de estudio y minimiza potenciales sesgos de confusión, incrementando así la validez de las comparaciones realizadas.

Desde una perspectiva crítica, es imperativo señalar que el estudio presenta debilidades que merecen consideración como el tamaño muestral que consideró a 78 participantes que es moderado para un ensayo clínico de este tipo; sin embargo, en estudios de intervención nutricional con múltiples variables de resultado, este tamaño puede ser insuficiente para detectar

diferencias pequeñas pero clínicamente relevantes, como insulina en ayunas y HOMA-IR que el estudio no mostraron diferencias significativas entre grupos, lo que podría deberse a una potencia insuficiente para detectar efectos modestos. A su vez no se mencionan estudios preclínicos de toxicidad o de dosis-respuesta en humanos específicos para este extracto, un requisito metodológico fundamental previo a la implementación de un ensayo clínico que garantice no solo la eficacia, sino también la seguridad de la intervención en la población estudiada.

A pesar de ello, el estudio presenta un diseño metodológicamente robusto; una baja tasa de abandono del 2.6% solo 2 individuos del grupo placebo abandonaron el estudio (uno por embarazo y otro por decisión de viajar), esta baja tasa de deserción minimiza el riesgo de sesgo de atrición y sugiere una buena adherencia y seguimiento; una gestión transparente de los conflictos de interés y la potencia estadística del 80% es aceptable para detectar efectos clínicamente significativos, y el uso de análisis por intención de tratar (ITT) refuerza la validez de las conclusiones.

En cuanto a las limitaciones tenemos que los resultados pueden no aplicarse a otras poblaciones como pacientes con grados severos de MASLD, o comorbilidades establecidas como la diabetes; una duración de intervención relativamente breve podrían haber limitado la potencia estadística para detectar efectos más sutiles o a largo plazo, así como la capacidad para evaluar la sostenibilidad de la respuesta terapéutica; así mismo, si bien la extrapolación de la dosis desde modelos animales es una limitante, los resultados positivos en múltiples marcadores metabólicos y de hígado graso respaldan la potencial utilidad del extracto de cáscara de granada como coadyuvante en el manejo de pacientes con enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica.

El estudio aporta contribuciones como que se considera una evidencia clínica novedosa además de que no se cuenta con muchas publicaciones relacionadas al uso de la granada en humanos, el artículo designado proporciona datos en humanos sobre un producto natural accesible en este caso la granada, apoyando su uso coadyuvante en pacientes con hígado graso no alcohólico. Si bien la cáscara de granada se considera un producto de desecho; su aprovechamiento promueve sostenibilidad y economía

circular; su uso también ofrece una opción coadyuvante en la terapia tradicional para pacientes con intolerancia a fármacos como metformina o estatinas. Se considera además una Base para futuras investigaciones ya que abre líneas para estudiar dosis óptimas, combinaciones con otros nutraceuticos, o efectos en otras enfermedades metabólicas.

Debido a que el MASLD se ha convertido en una bomba de tiempo en países de América Latina como en Perú, vinculada a la transición nutricional hacia dietas obesogénicas; estudios como el de Barghchi et al. (2023) abren puertas a terapias coadyuvantes naturales, aunque se necesitan investigaciones locales para validar su eficacia en la población peruana

### **2.3. Importancia de los resultados**

El estudio seleccionado (23) se enfocó en examinar el impacto del extracto de cáscara de granada (ECG) en pacientes diagnosticados con hígado graso no alcohólico (EHGNA) y su relación con los factores de riesgo del síndrome metabólico. Entre sus principales hallazgos, se observó que la administración de 1500 mg diarios de ECG durante un período de 8 semanas, en combinación con una dieta hipocalórica, produjo mejoras significativas en múltiples parámetros metabólicos y hepáticos, superando al grupo placebo. Entre los resultados más relevantes se destacan:

- Mejora en marcadores de síndrome metabólico; se observó una reducción significativa en el peso corporal, el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia de cintura y el porcentaje de grasa corporal, lo que refleja un efecto antiobesogénico relevante en esta población; así mismo, se registraron disminuciones en la presión arterial sistólica y diastólica, lo que sugiere un potencial efecto cardioprotector; en el perfil lipídico, se evidenció una reducción en los niveles de colesterol total, triglicéridos y colesterol LDL, junto con un aumento significativo del colesterol HDL. Aunque no se observaron cambios significativos en los niveles de insulina en ayunas ni en el índice HOMA-IR, sí se constató una reducción en la glucemia en ayunas y en el índice triglicéridos-glucosa, lo que indica una mejoría en el control glucémico y una posible modulación de la resistencia a la insulina.

- Efectos hepatoprotectores y mejora de la esteatosis hepática; se comprobó una reducción significativa en la rigidez hepática y en el índice hepatorenal ecográfico, lo que sugiere una disminución en el grado de esteatosis y fibrosis hepática; la reducción en los niveles de lípidos hepáticos y la atenuación de la lipotoxicidad contribuyen a disminuir la acumulación de triglicéridos en el hepatocito; estos hallazgos objetivan una mejoría en la salud hepática, respaldada a su vez por la mejoría en los parámetros metabólicos asociados a la progresión de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica.
- Mecanismos propuestos del estudio; se atribuyen estos efectos beneficiosos a las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias del extracto de cascara de granada, rico en polifenoles (punicalaginas, ácido elágico y antocianinas); estos compuestos actuarían modulando vías de señalización clave, como la inhibición de la vía TLR4/NF- $\kappa$ B, reduciendo así la inflamación sistémica y hepática. Al mismo tiempo, se postula que el ECG podría influir en el metabolismo lipídico mediante la activación de receptores PPAR $\gamma$  y la promoción de la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos, así como a través de efectos prebióticos sobre la microbiota intestinal, lo que contribuiría a reducir la endotoxemia y la inflamación de bajo grado.

Todos estos resultados subrayan el potencial del extracto de cáscara de granada como coadyuvante en el manejo integral de pacientes con MASLD y síndrome metabólico, no solo por su impacto en parámetros metabólicos y cardiovasculares, sino también por su acción directa sobre la salud hepática. El estudio elegido se evidencia como de importancia clínica, por brindarnos aportes importantes, además es el primer estudio en humanos en evaluar ECG en enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica, aunque haya investigaciones previas sobre granada y salud metabólica, este es uno de los primeros en enfocarse en pacientes con MASLD, una población con alta necesidad de terapias coadyuvantes.

Extracto de cascara de granada emerge como un complemento nutracéutico prometedor en el manejo del MASLD, especialmente en pacientes con resistencia a la insulina y dislipidemia; podría integrarse en estrategias terapéuticas complementarias junto con modificaciones en el estilo de vida, como la dieta y el ejercicio, para reducir el riesgo cardiovascular y hepático;

si bien el ECG podría considerarse como un coadyuvante seguro y de origen natural en el tratamiento de pacientes con MASLD, es fundamental destacar que no debe sustituir intervenciones fundamentadas en la evidencia, como la pérdida de peso y el control glucémico, investigaciones en poblaciones más amplias y con diseños prolongados son necesarias para confirmar estos resultados, establecer dosis óptimas y esclarecer los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a sus efectos metabólicos y hepatoprotectores.

#### **2.4. Nivel de evidencia y grado de recomendación**

El estudio "Pomegranate (Punica granatum L.) peel extract ameliorates metabolic syndrome risk factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized double-blind clinical trial"(23) se sitúa en el nivel de evidencia BI, según la evaluación de la herramienta CASPe (Critical Appraisal Skills Programme España); esta valoración se fundamenta en su diseño metodológico robusto, al tratarse de un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego, lo que minimiza significativamente la influencia de sesgos de selección y desempeño, la asignación de los participantes se realizó mediante un procedimiento de aleatorización por bloques, garantizando una distribución equilibrada entre los grupos de intervención y control; no obstante, es importante señalar que el tamaño muestral fue reducido (n=78), lo cual puede limitar la potencia estadística y la generalización de los hallazgos a poblaciones más amplias.

A pesar de algunas limitaciones, el estudio tiene un grado de recomendación fuerte, respaldado por varios aspectos clave: en primer lugar, los resultados obtenidos son clínicamente relevantes: la suplementación con 1500 mg/día de extracto de cáscara de granada, en combinación con una dieta hipocalórica (500 Kcal), mostró mejoras significativas en múltiples factores de riesgo del síndrome metabólico, entre estos destacan la reducción en los niveles de colesterol LDL, triglicéridos, glucosa en ayunas y presión arterial, así como una disminución en el grado de esteatosis hepática evaluada mediante elastografía; en segundo lugar, el estudio presenta una consistencia metodológica notable, con un diseño doble ciego y el uso de un placebo indistinguible, lo que fortalece la validez interna de los resultados,

además, la aleatorización y el enmascaramiento aplicados reducen la probabilidad de sesgos de selección, desempeño y detección.

En relación a los resultados el extracto de cáscara de granada podría considerarse como terapia coadyuvante en pacientes con hígado graso no alcohólico y síndrome metabólico, pero siempre bajo supervisión médica y junto a cambios en el estilo de vida tales como la dieta y ejercicio.

En cuanto a la aplicabilidad práctica, el extracto de cáscara de granada podría considerarse como una terapia coadyuvante en el manejo de pacientes con enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica, siempre bajo supervisión médica y en el contexto de un abordaje integral que incluya modificaciones en el estilo de vida, como la adopción de una dieta mediterránea y la práctica regular de actividad física; este enfoque refuerza la importancia de incorporar compuestos bioactivos de origen natural en los planes de alimentación dirigidos a poblaciones con alteraciones metabólicas, aprovechando su potencial modulador del perfil lipídico, antioxidante y antiinflamatorio.

Desde una perspectiva nutricional, este estudio aporta evidencia preliminar pero prometedora sobre el papel de la granada en el manejo del “MASLD”, representado para los nutricionistas, una herramienta complementaria dentro de un enfoque multifactorial, aunque en ningún caso sustituye intervenciones basadas en evidencia sólida, como la dieta mediterránea, la restricción de alimentos ultra procesados o la promoción de la actividad física.

Se recomienda mantenerse actualizado ante futuros ensayos clínicos aleatorizados que incluyan muestras de mayor tamaño, periodos de seguimiento más prolongados y análisis de sostenibilidad de los efectos observados, con el fin de consolidar el nivel de evidencia y clarificar las recomendaciones clínicas en este campo emergente.

## **2.5. Respuesta a la pregunta**

La evidencia aportada en el artículo(23) responde de manera positiva a la pregunta clínica planteada en esta revisión, esto se fundamenta en que demostró que la suplementación con extracto de cascara de granada (*Punica granatum* L.), administrada en dosis de 1500 mg/día en un lapso de

8 semanas adicionando una dieta hipocalórica, produce mejoras significativas en múltiples marcadores metabólicos en pacientes con enfermedad hepática esteatósica no alcohólica (EHNA), en comparación con un grupo placebo; los hallazgos específicos revelan una reducción estadísticamente significativa en la glucemia en ayunas, así como mejoras notables en el perfil lipídico: disminución del colesterol total, triglicéridos y LDL-c, junto con un aumento del HDL-c. Asimismo, se observó una reducción significativa en la presión arterial, tanto sistólica como diastólica, y una disminución relevante en la circunferencia de cintura indicativa de una reducción en la grasa visceral.

Estos efectos metabólicos positivos se atribuyen a la riqueza en compuestos bioactivos de la cáscara de granada, particularmente polifenoles, elagitaninos, punicalagina y ácido gálico, los cuales ejercen efectos antioxidantes, moduladores del metabolismo lipídico y glucídico y además de antiinflamatorios; el estudio sugiere también mecanismos adicionales relacionados con la modulación de la microbiota intestinal, la inhibición de enzimas lipogénicas y la activación de vías de señalización hepática como PPAR $\gamma$ .

La solidez metodológica del estudio, aleatorización, enmascaramiento doble ciego, control de la dieta y ajuste por factores de confusión, refuerza la validez interna de los resultados y respalda la conclusión de que la suplementación con cáscara de granada se consideraría una intervención coadyuvante efectiva en el manejo de los componentes de la disfunción metabólica de pacientes con enfermedad hepática esteatósica.

## RECOMENDACIONES

Se recomienda:

1. Considerar la suplementación con extracto de cascara de granada como una intervención nutracéutica coadyuvante en el protocolo de manejo de pacientes con MASLD, ya que la evidencia demuestra que una dosificación de 1500 mg/día, administrada durante un período de 8 semanas y en conjunción con una dieta baja en calorías, indujo mejorías significativas en múltiples componentes del síndrome metabólico; las que incluyeron una reducción más pronunciada en la circunferencia de la cintura, la presión arterial sistólica y diastólica, así como un perfil lipídico más favorable (disminución de triglicéridos, colesterol total y una reducción en la glucemia en ayunas. Por lo tanto, bajo supervisión profesional, este suplemento podría ser una estrategia complementaria para potenciar los efectos de la modificación del estilo de vida.
2. Promover el consumo de la granada en sus formas naturales (fruta entera, jugo 100% natural sin azúcares añadidos o su cáscara en polvo) como un componente valioso dentro de un patrón dietético antiinflamatorio y cardioprotector, reconociendo su papel en la prevención que pueden contribuir a la salud metabólica general; ya que incluirla en la dieta refuerza la ingesta de compuestos bioactivos que actúan de forma sinérgica con otros alimentos saludables.
3. Enfatizar un abordaje integral y el monitoreo continuo en la MASLD; concedores que la suplementación no sustituye, sino que complementa, la piedra angular del tratamiento que es un abordaje integral. que debe incluir la adopción de un patrón dietético adecuado como la dieta mediterránea o enfoques bajos en carbohidratos refinados y grasas saturadas, ricos en frutas, verduras, fibra y grasas insaturadas; además de acompañar este patrón saludable de un control del peso corporal y la práctica regular de

ejercicio físico, estrategias fundamentales para mejorar la sensibilidad a la insulina y promover la movilización de grasa hepática.

4. Se recomienda en el contexto de una intervención terapéutica específica para pacientes con MASLD priorizar la consideración de extractos estandarizados de granada (especialmente de su cáscara, por su alto contenido en polifenoles) bajo supervisión clínica, ya que garantizan una posología precisa y una concentración efectiva de compuestos bioactivos; si bien los estudios revisados (24,28–30) sugieren que el consumo de granada en cualquiera de sus formas puede tener efectos beneficiosos generales sobre la salud metabólica, la evidencia específica para inducir mejoras clínicamente relevantes en la MASLD es más robusta y consistente con los extractos; la superioridad de los extractos se atribuye a dos factores clave: primero, la concentración estandarizada de principios activos (punicalaginas y elagitaninos), lo que es difícil de cuantificar y garantizar mediante la ingesta dietética convencional; y segundo, el control de la dosis, que en los ensayos clínicos destacados se sitúa en un rango de 1000 a 1500 mg/día de extracto.(25,26,32)
5. Fomentar más Investigación, si bien los hallazgos son prometedores y representan un avance significativo, se acentúa la necesidad de continuar con el abordaje de este tema donde los futuros estudios deberían estar orientados a confirmar la eficacia y seguridad a largo plazo, establecer la dosis óptima, explorar los efectos en diferentes poblaciones (por edad, sexo, grado de fibrosis) y elucidar con mayor precisión los mecanismos moleculares subyacentes, además de una valoración individual que considere la posible tolerabilidad gastrointestinal, alergias y posibles interacciones con medicamentos (antihipertensivos e hipoglucemiantes).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Teng MLP, Ng CH, Huang DQ, Chan KE, Tan DJH, Lim WH, et al. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease. Vol. 29, Clinical and Molecular Hepatology. Korean Association for the Study of the Liver; 2023. p. 32–42.
2. Morán Flores Gaspar Humberto, Abad Altamirano Peter José, García Godos Jara José Gabriel, Hidalgo Calle Nancy, Romero Jares Karen. Perú: Enfermedades Transmisibles y No Transmisibles, 2024 [Internet]. Lima; 2025 May [cited 2025 Oct 20]. Available from: [https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones\\_digitales/Est/Lib2017/libro.pdf](https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib2017/libro.pdf)
3. Rinella ME, Lazarus J V., Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Ann Hepatol [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2025 Oct 20];29(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37364816/>
4. Angelico F, Alcantara-Payawal D, Rani RA, Mustafa N, Thongtang N, Chaiteerakij R, et al. Review and expert opinion on MAFLD, oxidative stress and multifunctional management. Vol. 13, Drugs in Context. Bioexcel Publishing LTD; 2024.
5. Simental-Mendía LE, Gamboa-Gómez CI, Guerrero-Romero F, Simental-Mendía M, Sánchez-García A, Rodríguez-Ramírez M. Beneficial Effects of Plant-Derived Natural Products on Non-alcoholic Fatty Liver Disease. In: Advances in Experimental Medicine and Biology. Springer; 2021. p. 257–72.
6. Saiman Y, Duarte-Rojo A, Rinella ME. Fatty Liver Disease: Diagnosis and Stratification. Annu Rev Med [Internet]. 2021 [cited 2024 Oct 27];73:529. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10074159/>
7. Builes-Montañón CE, Pérez-Giraldo E, Castro-Sánchez S, Rojas-Henao NA, Santos-Sánchez OM, Restrepo-Gutiérrez JC. Trastornos metabólicos en el espectro completo del índice de masa corporal en una población

- colombiana con enfermedad de hígado graso no alcohólico. *Rev Gastroenterol Mex.* 2024 Jan 1;89(1):64–9.
8. Alfawaz S, Burzangi A, Esmat A. Mechanisms of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Beneficial Effects of Semaglutide: A Review. *Cureus.* 2024 Aug 17;
  9. Bao S, Wang X, Ma Q, Wei C, Nan J, Ao W. Mongolian medicine in treating type 2 diabetes mellitus combined with nonalcoholic fatty liver disease via FXR/LXR-mediated P2X7R/NLRP3/NF-κB pathway activation. *Chin Herb Med.* 2022 Jul 1;14(3):367–75.
  10. Zhong H, Dong J, Zhu L, Mao J, Dong J, Zhao Y, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: pathogenesis and models. *Am J Transl Res [Internet].* 2024 [cited 2024 Oct 27];16(2):387. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10918142/>
  11. Di Napoli A, Germani F, Parisi F, Zucchetti P. The beneficial effects of pomegranate *Punica granatum L.* consumption on human health: a review. *Pharmadvances.* 2023 Sep;05(01):15.
  12. Maphetu N, Unuofin JO, Masuku NP, Olisah C, Lebelo SL. Medicinal uses, pharmacological activities, phytochemistry, and the molecular mechanisms of *Punica granatum L.* (pomegranate) plant extracts: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2022 Sep 1;153:113256.
  13. Moradnia M, Mohammadkhani N, Azizi B, Mohammadi M, Ebrahimpour S, Tabatabaei-Malazy O, et al. The power of *Punica granatum*: A natural remedy for oxidative stress and inflammation; a narrative review. *J Ethnopharmacol.* 2024 Aug 10;330.
  14. Jandari S, Hatami E, Ziaei R, Ghavami A, Yamchi AM. The effect of pomegranate (*Punica granatum*) supplementation on metabolic status in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Vol. 52, *Complementary Therapies in Medicine.* Churchill Livingstone; 2020.
  15. Fahmy H, Hegazi N, El-Shamy S, Farag MA. Pomegranate juice as a functional food: A comprehensive review of its polyphenols, therapeutic

- merits, and recent patents. Vol. 11, Food and Function. Royal Society of Chemistry; 2020. p. 5768–81.
16. Kojadinovic M, Glibetic M, Vucic V, Popovic M, Vidovic N, Debeljak-Martacic J, et al. Short-Term Consumption of Pomegranate Juice Alleviates Some Metabolic Disturbances in Overweight Patients with Dyslipidemia. *J Med Food*. 2021 Sep 1;24(9):925–33.
  17. Gheflati A, Mohammadi M, Ramezani-Jolfaie N, Heidari Z, Salehi-Abargouei A, Nadjarzadeh A. Does pomegranate consumption affect weight and body composition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Vol. 33, *Phytotherapy Research*. John Wiley and Sons Ltd; 2019. p. 1277–88.
  18. Yu M, Gouvinhas I, Chen J, Zhu Y, Deng J, Xiang Z, et al. Unlocking the therapeutic treasure of pomegranate leaf: A comprehensive review on phytochemical compounds, health benefits, and future prospects. *Food Chem X* [Internet]. 2024;23:101587. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.>
  19. Singh P, Sharma M. Therapeutic use of dropped pomegranate flowers on metabolic disorders: A review [Internet]. Vol. 6, *www.botanyjournals.com*. Faridabad; 2021 Jan. Available from: [www.botanyjournals.com](http://www.botanyjournals.com)
  20. Hou C, Zhang W, Li J, Du L, Lv O, Zhao S, et al. Beneficial Effects of Pomegranate on Lipid Metabolism in Metabolic Disorders. Vol. 63, *Molecular Nutrition and Food Research*. Wiley-VCH Verlag; 2019.
  21. Laurindo LF, Rodrigues VD, Minniti G, de Carvalho ACA, Zutin TLM, DeLiberto LK, et al. Pomegranate (*Punica granatum* L.) phytochemicals target the components of metabolic syndrome. *J Nutr Biochem*. 2024 Sep 1;131:109670.
  22. Inteligencia de Mercados - PROMPERÜ. PROMPERÜ. Lima; 2021 [cited 2025 Oct 10]. p. 1–15 Informe Especializado Granada Fresca. Available from: [https://recursos.exportemos.pe/2255727\\_IE\\_-\\_Granada\\_fresca.pdf](https://recursos.exportemos.pe/2255727_IE_-_Granada_fresca.pdf)
  23. Barghchi H, Milkarizi N, Belyani S, Norouzi Ostad A, Askari VR, Rajabzadeh F, et al. Pomegranate (*Punica granatum* L.) peel extract

- ameliorates metabolic syndrome risk factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized double-blind clinical trial. *Nutr J* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 May 3];22(1):1–17. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s12937-023-00869-2>
24. Tangestani H, Jamshidi A, Farhadi A, Ghalandari H, Dehghani P, Moghaddas N, et al. The effects of pomegranate (*Punica granatum*) on nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review of in vivo interventional studies. *Phytotherapy Research* [Internet]. 2024 Aug 1 [cited 2025 May 3];38(8):4189–201. Available from: [/doi/pdf/10.1002/ptr.8272](https://doi.org/10.1002/ptr.8272)
  25. Jafarirad S, Goodarzi R, Mohammadtaghvaei N, Dastoorpoor M, Alavinejad P. Effectiveness of the pomegranate extract in improving hepatokines and serum biomarkers of non-alcoholic fatty liver disease: A randomized double blind clinical trial. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2025 May 3];17(1):102693. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871402122003101>
  26. Goodarzi R, Jafarirad S, Mohammadtaghvaei N, Dastoorpoor M, Alavinejad P. The effect of pomegranate extract on anthropometric indices, serum lipids, glycemic indicators, and blood pressure in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized double-blind clinical trial. *Phytotherapy Research* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2025 May 3];35(10):5871–82. Available from: [/doi/pdf/10.1002/ptr.7249](https://doi.org/10.1002/ptr.7249)
  27. Baghdadi G, Shidfar F, Mokhtare M, Sarbakhsh P, Agah S. Effect of Pomegranate Peel Consumption on Liver Enzymes, Lipid Profile, Liver Steatosis, and Hs-CRP in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *Phytotherapy Research* [Internet]. 2025 Feb 1 [cited 2025 May 3];39(2):619–29. Available from: [/doi/pdf/10.1002/ptr.8404](https://doi.org/10.1002/ptr.8404)
  28. Bahari H, Rafiei H, Goudarzi K, Omidian K, Asbaghi O, Kolbadi KSH, et al. The effects of pomegranate consumption on liver function enzymes in adults: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med*

- [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2025 May 3];80:103008. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S096522992300095X>
29. Bahari H, Pourreza S, Goudarzi K, Mirmohammadali SN, Asbaghi O, Kolbadi KSH, et al. The effects of pomegranate consumption on obesity indices in adults: A systematic review and meta-analysis. *Food Sci Nutr* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2025 May 3];12(2):641–60. Available from: [/doi/pdf/10.1002/fsn3.3739](https://doi.org/10.1002/fsn3.3739)
  30. Laurindo LF, Barbalho SM, Marquess AR, Grecco Al de S, Goulart R de A, Tofano RJ, et al. Pomegranate (*Punica granatum* L.) and Metabolic Syndrome Risk Factors and Outcomes: A Systematic Review of Clinical Studies. *Nutrients* 2022, Vol 14, Page 1665 [Internet]. 2022 Apr 16 [cited 2025 May 3];14(8):1665. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/8/1665/htm>
  31. Grabež M, Škrbić R, Stojiljković MP, Rudić-Grujić V, Šavikin K, Menković N, et al. Beneficial effects of pomegranate peel extract treatment on anthropometry and body composition of overweight patients with diabetes mellitus type-2: A randomised clinical trial. *Scr Med (Brno)*. 2020;51(1):21–7.
  32. Barghchi H, Dehnavi Z, Reza Askari V, Norouzian Ostad A. Effects of Pomegranate Peel Supplementation on Depression, Anxiety and Stress Symptoms of Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver: A Randomized Clinical Trial. *J Nutr Fast Health* [Internet]. 2023 Jun 20;11:134–43. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/371428148>

## ANEXOS

### Anexo 1: Evaluación con la herramienta CASPe: Ensayos clínicos

<b>Pomegranate (<i>Punica granatum</i> L.) peel extract ameliorates metabolic syndrome risk factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized double-blind clinical Trial(23)</b>	
1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	Si
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	Si (Se utilizó una formula)
3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	No (Hubo una tasa de abandono del 20%; entre los que se retiraron voluntariamente son pacientes que quedaron embarazadas, desarrollaron hipersensibilidad al extracto de cáscara de granada o al placebo)
4. ¿Se mantuvo el cegamiento a: - Los pacientes? - Los clínicos. - El personal del estudio.	Si
5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	Si
6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	Si
7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	Si
8. ¿Cuál es la precisión de este efecto?	Después de la intervención, el peso corporal medio (cambios medios: $-5,10 \pm 2,30$ kg), la circunferencia de la cintura ( $-7,57 \pm 2,97$ cm), el índice de masa corporal ( $-1,82 \pm 0,85$ kg/m <sup>2</sup> ), el índice de grasa corporal ( $-1,49 \pm 0,86$ ) y la grasa del tronco ( $-3,93 \pm 3,07\%$ ), la presión arterial sistólica ( $-0,63 \pm 0,29$ cmHg) y diastólica ( $-0,39 \pm 0,19$ cmHg), el colesterol total ( $-10,51 \pm 0,77$ mg/dl), los triglicéridos ( $-16,02 \pm 1,7$ mg/dl), el colesterol de lipoproteínas de baja densidad ( $-9,33 \pm 6,66$ mg/dl; todos $P < 0,001$ ), el colesterol libre de grasa ( $-1,001$ ) y la glucosa en

	<p>sangre (-1,001). La masa corporal (<math>- 0,92 \pm 0,90</math> kg; <math>P &lt; 0,003</math>) y la glucemia en ayunas (<math>-5,28 \pm 1,36</math> mg/dl; <math>P = 0,02</math>) disminuyeron significativamente en el grupo PP en contraste con el grupo placebo en el modelo bruto y cuando se ajustó por factores de confusión. Además, el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (<math>5,10 \pm 0,36</math> mg/dl), la esteatosis hepática y la rigidez (<math>- 0,30 \pm 0,17</math> y <math>- 0,72 \pm 0,35</math> kPa, respectivamente, todos <math>P &lt; 0,001</math>) mejoraron en el grupo PP. Sin embargo, la insulina en ayunas (<math>P = 0,81</math>) y la evaluación del modelo homeostático para la resistencia a la insulina (HOMA-IR) (<math>P = 0,93</math>) no fueron significativamente diferentes al comparar dos grupos durante el estudio en los modelos brutos e incluso ajustados.</p>
9. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	Si
10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	Si
11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	Si

**Anexo 2: Evaluación con la herramienta CASPE: Revisiones sistémicas y metaanálisis**

<p align="center"><b>“The effects of pomegranate (Punica granatum) on nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review of in vivo interventional studies”<sup>(24)</sup></b></p>	
1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	<p><b>Si</b> (La revisión se centra en evaluar los efectos de la granada (Punica granatum) en la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA); mediante estudios de intervención in vivo. La pregunta está bien delimitada en términos de población (modelos animales y humanos con EHGNA); la intervención (granada) y resultados (efectos metabólicos, inflamatorios e histológicos))</p>

<p>2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?</p>	<p><b>Si</b> (La revisión se limita a estudios in vivo (animales (16) y humanos (3)), lo que es apropiado para evaluar efectos fisiológicos; sin embargo, no se cuenta con el texto completo para evaluar la estrategia de búsqueda, los criterios de inclusión/exclusión si estos están bien definidos y si se evitó sesgo de publicación)</p>
<p>3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?</p>	<p><b>No Se</b> (Se espera ello)</p>
<p>4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?</p>	<p><b>Si</b></p>
<p>5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?</p>	<p><b>No</b> (Los resultados en ratas o animales no siempre se trasladan a los humanos)</p>
<p>6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?</p>	<p>Los resultados indican los posibles efectos beneficiosos de diferentes partes de la granada en la mejora de la EHGNA. Sin embargo, dado que la mayoría de los artículos incluidos fueron estudios en animales, se justifican más investigaciones, mediante ensayos clínicos en humanos, para sugerir una indicación clínica de dichas intervenciones.</p>
<p>7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?</p>	<p><b>No se</b></p>
<p>8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?</p>	<p><b>No</b> (Porque la mayoría de los estudios son preclínicos (en animales) y la traslación a humanos es necesaria, habría que ver en caso de los tres ensayos clínicos la dosis, la formulación y la población relevante para pacientes con EHGNA)</p>
<p>9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?</p>	<p><b>No se</b></p>

10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si
---	----

### Anexo 3: Evaluación con la herramienta CASPe: Ensayos clínicos

<b>“Effectiveness of the pomegranate extract in improving hepatokines and serum biomarkers of non-alcoholic fatty liver disease: A randomized double blind clinical trial”(25)</b>	
1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	Si
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	Si (aleatorización mediante un generador de números aleatorios)
3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	Si
4. ¿Se mantuvo el cegamiento a: - Los pacientes? - Los clínicos. - El personal del estudio.	Si
5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	Si
6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	Si
7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	Si
8. ¿Cuál es la precisión de este efecto?	El extracto de granada redujo los niveles de ALT (P < 0,001), AST (P < 0,001), GGT (P < 0,001), fetuina-A (P < 0,001), FGF-21 (P < 0,001) e IL-6 (P = 0,04) en comparación con el placebo. El extracto de granada también aumentó la capacidad antioxidante total (P < 0,001), pero no tuvo efecto sobre la fosfatasa alcalina (FA).
9. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	Si

10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	Si
11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	Si

#### Anexo 4: Evaluación con la herramienta CASPe: Ensayos clínicos

<b>“The effect of pomegranate extract on anthropometric indices, serum lipids, glycemic indicators, and blood pressure in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized double-blind clinical trial”(26)</b>	
1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	Si
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	Si (La aleatorización se realizó mediante códigos generados por el software Epi Info, versión 6 (Epi Info™, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, Georgia, EE. UU.). Los códigos generados se asignaron aleatoriamente a los pacientes)
3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	Si (52 pacientes fueron reclutados para este ensayo clínico de 12 semanas. A lo largo del estudio, 8 participantes fueron excluidos: 4 por renuencia a continuar por motivos personales, 3 por niveles altos de glucosa en sangre en la primera visita y 1 paciente por viaje. Finalmente, 44 participantes completaron el estudio. La tasa de cumplimiento fue alta en ambos grupos, considerando el número de comprimidos restantes (<5%),)
4. ¿Se mantuvo el cegamiento a: - Los pacientes? - Los clínicos. - El personal del estudio.	Si
5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	Si
6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	Si

7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	No
8. ¿Cuál es la precisión de este efecto?	<p>En comparación con el placebo, la ingestión de extracto de granada provocó pérdida de peso (<math>p &lt; 0,001</math>) y redujo el IMC (<math>p &lt; 0,001</math>) y la circunferencia de cintura (CC) (<math>p = 0,003</math>) en este grupo, en comparación con el placebo. No se observaron diferencias significativas en la concentración de TG, CT, HDL-C y LDL-C al inicio del estudio entre los dos grupos. Tras 12 semanas de intervención, el consumo de comprimidos de extracto de granada mostró una disminución significativa de TG (<math>p &lt; 0,001</math>), CT (<math>p &lt; 0,001</math>) y la relación LDL-C/HDL-C (<math>p &lt; 0,003</math>), así como un aumento significativo de la concentración de HDL-C (<math>p &lt; 0,001</math>). Sin embargo, no afectó a la concentración sérica de LDL-C. Al inicio del estudio, los indicadores glucémicos no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos (<math>p &gt; 0,05</math>). Tras 12 semanas de intervención, el extracto de granada provocó una disminución significativa de la glucosa en sangre (<math>p &lt; 0,001</math>) y de los niveles de HOMA-IR (<math>p = 0,02</math>). Sin embargo, no afectó a la insulina sérica. En relación a los resultados de la PAS y la PAD; al inicio del estudio no existía diferencia estadística entre ambos grupos respecto a estas variables; sin embargo, después de 12 semanas, el extracto de granada redujo la PAD (<math>p = .041</math>).</p>
9. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	Si
10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	No (No se evaluaron marcadores de inflamación hepática (como ALT, AST) o esteatosis (grasa en el hígado); tampoco se midieron marcadores de estrés oxidativo (como malondialdehído o capacidad antioxidante total), a pesar de que la granada tiene propiedades antioxidantes)

11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	Si
--	----

### Anexo 5: Evaluación con la herramienta CASPe: Ensayos clínicos

“Effect of Pomegranate Peel Consumption on Liver Enzymes, Lipid Profile, Liver Steatosis, and Hs-CRP in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial”(27)	
1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	Si
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	Si (aunque no detalla el método utilizado)
3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	Si (Hubo una tasa de abandono < 20%, sesgo mínimo)
4. ¿Se mantuvo el cegamiento a: - Los pacientes? - Los clínicos. - El personal del estudio.	Si (enmascaramiento doble ciego)
5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	Si (datos basales comparables)
6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	Si
7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	Si
8. ¿Cuál es la precisión de este efecto?	La cascara de granada redujo significativamente los niveles de enzimas hepáticas ALT y AST en comparación con el placebo ( $p < 0.05$ ), aunque no hubo cambios significativos en ALP. En relación al perfil lipídico hubo disminución significativa en colesterol total y LDL ( $p < 0.05$ ); no se observaron cambios significativos en HDL o TG. En esteatosis hepática (grasa en el hígado) se presentó una mejoría significativa en la reducción de la esteatosis

	evaluada por ecografía ( $p < 0.05$ ). En cuanto al Hs-CRP (marcador de inflamación) se evidencio una reducción significativa en los niveles de Hs-CRP ( $p < 0.05$ ), lo que sugiere un efecto antiinflamatorio.
9. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	Si
10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	Si (pero el estudio fue a corto plazo (8 a 12 semanas), por lo que no evaluó resultados a largo plazo como progresión a fibrosis, cirrosis o eventos cardiovasculares; la muestra fue pequeña)
11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	Si

**Anexo 6: Evaluación con la herramienta CASPE: Revisiones sistémicas y metaanálisis**

<b>“The effects of pomegranate consumption on liver function enzymes in adults: A systematic review and meta-analysis”(28)</b>	
1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si
3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si (Cochrane)
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	No (Hubo heterogeneidad alta; Los estudios incluidos tenían diferentes participantes, incluidos pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), individuos con sobrepeso y cintura aumentada, atletas de resistencia, levantadores de pesas de élite, pacientes con diabetes tipo 2,

	pacientes de hemodiálisis, participantes con sobrepeso y dislipidemia, y pacientes con EHGNA)
6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Los resultados mostraron una disminución significativa de los niveles de ALT en pacientes con intervención a largo plazo (> 8 semanas) o con trastornos metabólicos tras la ingesta de granada. Además, la ingesta o intervención a largo plazo de granada en pacientes con trastornos metabólicos disminuyó la ALT.
7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	Los resultados generales de 12 estudios para AST y 10 estudios para ALT demostraron que la ingesta de granada no modificó significativamente la AST ni la ALT (para AST, DMP: -0,58 UI/L IC del 95 %: -2,58 a 1,42; p = 0,570), (para ALT, DMP: -1,13 UI/L IC del 95 %: -4,18 a 1,91; p = 0,466). Observamos un alto grado de heterogeneidad tanto para AST (I <sup>2</sup> = 92,8 %) como para ALT (I <sup>2</sup> = 87,5 %). La evaluación de los resultados del análisis de subgrupos reveló que la ingesta de granada tuvo un efecto significativo en la reducción de los niveles de AST en pacientes con intervención a largo plazo (> 8 semanas), obesos (IMC ≥ 30) o con trastornos metabólicos. Los resultados combinados del modelo de efectos aleatorios indicaron una reducción significativa de los niveles de GGT (DMP: -5,43 UI/L; IC del 95 %: -7,78 a -3,08; p < 0,001; tras la ingesta de granada. Asimismo, se observó una alta heterogeneidad entre los estudios (I <sup>2</sup> = 73,1 %)
8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	No
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	No, falta ALP (fosfatasa alcalina)
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

**Anexo 7: Evaluación con la herramienta CASPE: Revisiones sistémicas y metaanálisis**

<b>“The effects of pomegranate consumption on obesity indices in adults: A systematic review and meta-analysis”(29)</b>	
1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si
3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si (Cochrane)
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	No
6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	El consumo de granada puede producir un efecto beneficioso en el peso corporal y el IMC en adultos. Sin embargo, no hubo efectos significativos en la circunferencia de la cintura (CC), la masa grasa (MG), la masa libre de grasa (MLG) y el porcentaje de grasa corporal (PGC) por el consumo de granada. Además, el consumo de granada puede reducir el peso corporal, el IMC, la CC y la PGC en adultos obesos.
7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	Los resultados agrupados del modelo de efectos aleatorios mencionaron que el <b>IMC</b> se redujo significativamente después de la ingesta de granada (DMP: -0,48 kg/m <sup>2</sup> IC del 95 %: -0,76 a -0,20; p = ,001; también se informó una heterogeneidad insignificante entre estudios (I <sup>2</sup> = 15,0 %). Los resultados combinados del modelo de efectos aleatorios indicaron una reducción significativa en el <b>peso corporal</b> después de la ingesta de granada

	<p>(DMP: -1,97 kg IC del 95 %: -2,91 a -1,03; <math>p \leq 0,001</math>; se observó una heterogeneidad moderada entre los estudios para el peso corporal <math>I^2 = 45,8 \%</math>. La ingesta de granada no tuvo un efecto significativo en la <b>CC</b> (DMP: -0,69 cm; IC del 95 %: -1,56 a 0,17; <math>p = 0,116</math>; además de grado insignificante de heterogeneidad entre los estudios (<math>I^2 = 25,5 \%</math>). La ingesta de granada no tuvo un efecto significativo en la CC (DMP: -0,69 cm; IC del 95 %: -1,56 a 0,17; <math>p = 0,116</math>) y grado insignificante de heterogeneidad entre los estudios (<math>I^2 = 25,5 \%</math>). El consumo de granada no redujo significativamente la <b>masa grasa</b> (DMP: -0,09 kg; IC del 95 %: -0,29 a 0,11; <math>p = 0,374</math>), no se observó heterogeneidad entre los estudios (<math>I^2 = 0,0 \%</math>). La ingesta de granada no alteró significativamente la <b>PBF</b> (DMP: -0,64 %; IC del 95 %: -1,33 a 0,04; <math>p = 0,066</math>; no se observó heterogeneidad entre los estudios (<math>I^2 = 0,0 \%</math>). No hubo cambios significativos en la <b>masa libre de grasa</b> (MLG) tras la ingesta de granada (DMP: -0,12 kg; IC del 95 %: -0,33 a 0,08; <math>p = 0,254</math> y no se observó heterogeneidad entre los estudios (<math>I^2 = 0,0 \%</math>).</p>
<p>8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?</p>	<p>No</p>
<p>9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?</p>	<p>No (no mide marcadores metabólicos como perfil lipídico, resistencia a la insulina, inflamación)</p>
<p>10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?</p>	<p>Si</p>

**Anexo 8: Evaluación con la herramienta CASPE: Revisiones sistémicas y metaanálisis**

<b>“Pomegranate (Punica granatum L.) and Metabolic Syndrome Risk Factors and Outcomes: A Systematic Review of Clinical Studies”(30)</b>	
1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si
3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	No
4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	No (Aunque los autores mencionan haber utilizado herramientas estandarizadas como la escala de Jadad en caso de ensayos clínicos aleatorizados, ECA y los criterios de Newcastle –Ottawa para estudios observacionales, lo que sugiere un enfoque estructurado; en la discusión señalan que algunos estudios incluidos tenían muestras pequeñas, corta duración y falta de aleatorización adecuada lo que afectaría la solidez de las conclusiones. Además no está claro si se usó GRADE que evalúa la certeza de la evidencia)
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	No (La heterogeneidad de los estudios (en diseño población y resultados) puede dificultar una comparación directa, algo que los mismos autores reconocen.)
6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Los estudios incluidos sugieren que la granada puede ser beneficiosa para reducir el peso corporal, la presión arterial, la glucemia, los triglicéridos, el colesterol total y el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL). Además, puede aumentar los niveles de HDL y mejorar la resistencia a la insulina.
7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	Aunque los autores destacan que existen resultados prometedores, la evidencia es limitada y

	heterogénea debido a: la variabilidad en los diseños de los estudios (diferentes dosis, formas de administración y duración de las intervenciones); tamaños de muestra pequeños (muchos de los estudios incluyeron pocos participantes lo que reduce la fuerza de la estadística); inconsistencia en los resultados (algunos estudios reportaron beneficios significativos como reducción de presión arterial, LDL, inflamación, mientras que otros no encontraron efectos concluyentes) y riesgo en el sesgo (algunos ensayos carecían de adecuado enmascaramiento a grupos de control rigurosos).
8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	No (ya que los resultados son heterogéneos y a su vez provienen de estudios pequeños; por ende, la aplicabilidad sería limitada)
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	No (no mide marcadores metabólicos como perfil lipídico, resistencia a la insulina, inflamación)
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

### Anexo 9: Evaluación con la herramienta CASPe: Ensayos clínicos

<b>“Beneficial effects of pomegranate peel extract treatment on anthropometry and body composition of overweight patients with diabetes mellitus type-2: A randomised clinical trial”(31)</b>	
1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	Si
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	Si (aunque no especifica metodología usada para la aleatorización)
3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	Si

4. ¿Se mantuvo el cegamiento a: - Los pacientes? - Los clínicos. - El personal del estudio.	Si
5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	Si (el estudio utilizó randomización para asegurar la homogeneidad inicial entre los grupos.)
6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	Si (ambos grupos fueron tratados de igual modo en términos de manejo clínico y estilo de vida, excepto por la administración del extracto de cascara de granada en el grupo de intervención)
7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	No (Si bien el tratamiento con extracto de cascara de granada mostró efectos estadísticamente significativos y clínicamente relevantes, no se consideran de magnitud grande según los estándares convencionales)
8. ¿Cuál es la precisión de este efecto?	El tratamiento de ocho semanas con Extracto de cascara de granada (PoPEX) resultó en cambios significativos en el IMC (valor medio $\pm$ desviación estándar: $0,18 \pm 0,30$ kg/m <sup>2</sup> ) y la masa corporal ( $0,48 \pm 0,93$ kg). La ingesta de PoPEX produjo una disminución significativa en la circunferencia de la cintura ( $z = -4,613$ , $p < 0,001$ , $r = 0,60$ ) lo que indica un gran tamaño del efecto utilizando la prueba d de Cohen y una disminución no significativa en el nivel de grasa visceral. Los resultados mostraron una reducción no significativa en el porcentaje de masa grasa en el grupo PoPEX ( $-0,58 \pm 2,21$ %, $p = 0,159$ ) en comparación con el grupo placebo ( $0,14 \pm 1,24$ %, $p = 0,546$ ).
9. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	Si
10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	No
11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	Si

### Anexo 10: Evaluación con la herramienta CASPe: Ensayos clínicos

<p><b>“Effects of pomegranate Peel Supplementation on Depression, Anxiety, and Stress Symptoms of Patients with Non-alcoholic Fatty Liver: A Randomized Clinical Trial”(32)</b></p>	
1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	Si
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	Si (el método de aleatorización estratificada por bloques aseguraba un balance entre los grupos en variables clave como la edad y el sexo, lo que contribuye a la comparabilidad inicial entre los grupos de estudio)
3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	Si (Aunque presento un 0% de tasa de abandono, la falta de una mención explícita al uso del principio de "intención de tratar" se considera un punto que podría mejorarse en la transparencia del reporte metodológico)
4. ¿Se mantuvo el cegamiento a: - Los pacientes? - Los clínicos. - El personal del estudio.	No se Aaunque el diseño del estudio parece haber incorporado procedimientos adecuados para el cegamiento, la falta de verificación explícita de su mantenimiento debilita ligeramente la validez interna en cuanto al control de sesgos de detección y desempeño)
5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	Si (La aleatorización fue efectiva para crear grupos comparables en la mayoría de los aspectos críticos)
6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	Si
7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	No (Ya que no se puede afirmar que el efecto del tratamiento sea "muy grande". Serían necesarios más estudios que utilicen medidas de tamaño del efecto y que desvinculen el impacto de la suplementación del de la pérdida de peso para confirmar y cuantificar mejor su utilidad clínica)

<p>8. ¿Cuál es la precisión de este efecto?</p>	<p>El estudio reporta que la suplementación con cáscara de granada durante 8 semanas produjo mejoras estadísticamente significativas en los síntomas de depresión (<math>p=0.002</math>) y estrés (<math>p=0.05</math>), pero no en la ansiedad (<math>p=0.1</math>), en pacientes con hígado graso no alcohólico (HGNA). Sin embargo, el artículo no reporta intervalos de confianza (IC) ni tamaños del efecto (como <math>d</math> de Cohen o <math>\eta^2</math>) para cuantificar la magnitud real de estas mejoras. Si bien los efectos son estadísticamente significativos en depresión y estrés, la precisión de estos efectos no puede ser evaluada adecuadamente debido a la ausencia de intervalos de confianza o medidas de tamaño del efecto.</p>
<p>9. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?</p>	<p>Si</p>
<p>10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?</p>	<p>Si (El estudio reporta los resultados primarios predefinidos (DASS-21, elastografía, peso), lo cual es un punto fuerte. Sin embargo, no se contextualizan adecuadamente en términos de relevancia clínica práctica, ni se exploran a fondo los mecanismos subyacentes o las implicaciones de los resultados negativos. Se recomendaría, en futuras publicaciones, incluir análisis de tamaños del efecto, medidas de calidad de vida y una discusión más profunda sobre la aplicabilidad clínica de las mejoras observadas.)</p>
<p>11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?</p>	<p>Si (los beneficios significativos y multifacéticos obtenidos con la suplementación de cáscara de granada justifican plenamente los riesgos, que fueron mínimos y controlados, y los costes asociados a la intervención. La cáscara de granada se perfila como una estrategia coadyuvante prometedora, segura y potencialmente económica dentro del manejo integral del paciente con NAFLD.</p>




# 8% Similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para ca...

## Filtrado desde el informe

- ▶ Bibliografía
- ▶ Texto citado
- ▶ Texto mencionado
- ▶ Coincidencias menores (menos de 10 palabras)

## Fuentes principales

- 6%  Fuentes de Internet
- 2%  Publicaciones
- 6%  Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

## Marcas de integridad

### N.º de alertas de integridad para revisión

No se han detectado manipulaciones de texto sospechosas.

Los algoritmos de nuestro sistema analizan un documento en profundidad para buscar inconsistencias que permitirían distinguirlo de una entrega normal. Si advertimos algo extraño, lo marcamos como una alerta para que pueda revisarlo.

Una marca de alerta no es necesariamente un indicador de problemas. Sin embargo, recomendamos que preste atención y la revise.

## Fuentes principales

- 6% Fuentes de Internet
- 2% Publicaciones
- 6% Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

## Fuentes principales

Las fuentes con el mayor número de coincidencias dentro de la entrega. Las fuentes superpuestas no se mostrarán.

1	Internet	repositorio.uwiener.edu.pe	2%
2	Publicación	Echin Leimei Ma Duarte, Gabriel Aníbal Hugo Merino. "Enfermedad hepática met...	<1%
3	Internet	hdl.handle.net	<1%
4	Internet	diabetes.org.ar	<1%
5	Trabajos entregados	Universidad de Alicante on 2025-05-12	<1%
6	Trabajos entregados	Universidad Tecnologica del Peru on 2025-07-22	<1%
7	Internet	www.coursehero.com	<1%
8	Trabajos entregados	Facultad Latinoamericana de Ciencias Sociales (FLACSO) - Sede Ecuador on 2018-0...	<1%
9	Trabajos entregados	Universidad Wiener on 2023-05-27	<1%
10	Internet	www.portalfruticola.com	<1%
11	Publicación	Sanaz Pourreza, Pouria Sefidmooye Azar, Sarvin Sanaie, Nooshin Noshadi et al. "T...	<1%