

PUNICALAGINA

- ANTIOXIDANTE NATURAL DE LA GRANADA -

PROPIEDADES Y BENEFICIOS PARA LA SALUD



UNIVERSITAS
Miguel
Hernández

Edición 2017

Dr. Ángel A. Carbonell Barrachina y Grad. Marina Cano Lamadrid
Grupo Calidad y Seguridad Alimentaria, Departamento Tecnología Agroalimentaria

ÍNDICE

1. Introducción.....	1
1.1. Historia del cultivo del granado.....	1
1.2. Importancia económica en el Sureste Español.....	2
1.3. Denominación de Origen Protegida “Granada Mollar de Elche”.....	3
2. La química funcional de la granada y sus derivados.....	4
2.1. Composición química de la granada.....	5
2.2. Compuestos fenólicos.....	6
2.2.1. Compuestos fenólicos de bajo peso molecular.....	7
2.2.2. Compuesto fenólicos de alto peso molecular.....	7
2.3. La granada como alimento funcional.....	7
2.4. Las bondades de la punicalagina.....	9
2.5. Oxidación Vs Antioxidación.....	9
3. Granada y beneficios para la salud.....	12
3.1. Propiedades antimutagénicas, anticancerígenas y antitumorales.....	13
3.2. Frente a enfermedades cardiovasculares.....	15
3.3. Propiedades antiinflamatorias.....	17
3.4. Efecto sobre el deterioro oxidativo.....	18
3.5. Anti-envejecimiento y protección de la piel.....	19
3.6. Propiedades contra la diabetes.....	20
3.7. Relación entre la granada y obesidad.....	21
3.8. Otras propiedades de la granada.....	23
3.8.1. Propiedades antihelmínticas.....	23
3.8.2. Propiedades sobre la salud bucal.....	23
3.8.3. Propiedades antimicrobianas y antibacterianas.....	24
3.8.4. Efecto antidiarreico de la granada.....	24
3.8.5. Frente a la enfermedad del Alzheimer.....	25
3.8.6. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).....	25
3.8.7. La granada en la calidad del esperma y la disfunción eréctil.....	26
3.9. Diario digital sobre la granada en diferentes idiomas (castellano, inglés, francés, alemán e italiano).....	27
4. Bibliografía.....	33

La Granada y “Calidad y Seguridad Alimentaria, CSA”

La investigación junto con la tecnología, ayudan, sin duda alguna, al desarrollo de un país y en el caso concreto del sector agroalimentario, permite que se generen productos de la máxima calidad y seguridad alimentaria. Para ello, es necesario cuidar y controlar en su totalidad la cadena alimentaria, desde la materia prima y el procesado hasta las necesidades y demandas del consumidor. En la actualidad, la “trazabilidad” es un concepto de máxima importancia en alimentación y debe permitir el seguimiento retroactivo de un alimento desde su punto de venta a su producción y materias primas. España es un país que presenta una tecnología muy desarrollada, y tanto los centros de investigación como las universidades tienen una implicación creciente con las empresas del sector agroalimentario. Esta estrecha y creciente colaboración hace que el futuro de estas empresas sea muy prometedor.

El grupo de investigación “Calidad y Seguridad Alimentaria, CSA” del Departamento de Tecnología Agroalimentaria de la Escuela Politécnica Superior de Orihuela (Universidad Miguel Hernández de Elche) tiene una dilatada experiencia en estudios sobre la granada, tanto a nivel de investigación en la evaluación de la calidad y la funcionalidad de la granada y sus productos derivados, como en el asesoramiento a empresas productoras y comercializadoras de estos productos. Entre los temas investigados para estas empresas se pueden incluir la estimación de la vida útil de los productos, el desarrollo de nuevos productos y la realización de estudios afectivos con consumidores.



El grupo CSA, en colaboración con sus colaboradores nacionales (CEBAS-CSIC) e internacionales como la Kansas State University (USA) y la Wroclaw University of Environmental and Life Sciences (Polonia), se ha convertido en un grupo de referencia en estudios sobre la calidad (nutricional, sensorial y funcional) y la aceptación de los productos de granada en mercados internacionales. Su labor investigadora queda plasmada en más de 20 artículos internacionales sobre esta temática, desde que comenzaron a trabajar con la granada en 2009. Los investigadores de este grupo han impartido conferencias plenarias sobre los beneficios de la granada en multitud de países, por ejemplo, Turquía, Polonia, Eslovaquia, México, y España, entre otros.



CSIC

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS





Variedad “Mollar de Elche”

La variedad de granada Mollar de Elche es, sin duda alguna, la más cultivada en España, y por la que somos conocidos internacionalmente. Los frutos Mollar de Elche tienen dos ventajas principales: **(I)** dulzor intenso y **(II)** parte leñosa del arilo (parte comestible) muy blanda. Sin embargo, presenta también desventajas: **(I)** color poco intenso, que empeora significativamente tras el tratamiento térmico de los zumos y **(II)** perfil sensorial no muy complejo, predominando el dulzor y con notas aromáticas afrutadas, en general, no muy intensas. Por otro lado, es posible afirmar que los frutos de otras variedades no autóctonas, como la Wonderful, son complementarios a los de la variedad Mollar de Elche. Esta complementariedad se basa en que las granadas Wonderful tienen un perfil sensorial complejo y un color rojo granate muy intenso; sin embargo, sus desventajas también son evidentes y es que son extremadamente ácidas y la porción leñosa de sus arilos es muy dura y persistente (Vázquez-Araújo et al., 2014).

Uno de los últimos productos desarrollados por el grupo “CSA” para la empresa “**Antioxidantes Naturales del Mediterráneo**” ha sido un concentrado de granada a partir de una fusión de las variedades Mollar de Elche y Wonderful. Esta combinación ha llevado a la obtención de un producto que se denomina **Concentrado de Granada Fusión**, en el que destacan las bondades de ambas variedades, se neutralizan las desventajas sensoriales de las mismas, y que destaca por un elevado contenido en punicalaginas, ~232 mg de punicalagina en la dosis diaria recomendada (30 mL de producto).



Variedad “Wonderful”

Una de las últimas investigaciones se centró en la comparación del contenido en punicalaginas y polifenoles totales de un total de 22 productos comerciales a base de granada (comercializados en la Unión Europea, incluyendo España). En este estudio se decidió únicamente incluir productos elaborados por empresas no españolas. Los productos bajo estudio se dividieron en dos grandes grupos: **(I) cápsulas, ampollas y extractos**, y **(II) zumos de extracción directa, zumos a base de concentrados y concentrados**. Los contenidos de punicalaginas encontrados en el primero grupo fueron entre los valores siguientes: no detectado - 308 mg punicalaginas por gramo de producto. En cuanto al grupo dos los valores fueron desde la no detección de punicalaginas a 10.4 mg de punicalagina por gramo de producto. Los resultados obtenidos tras el análisis demostraron que los productos “**Granatum Plus**” destacan por su calidad en cuanto a composición en el compuesto mencionado (α - y β -punicalagina).

Las cápsulas y el concentrado de granada Fusión de Granatum Plus, fueron los productos en los que se encontraron elevados contenidos en punicalaginas (308 y 7.76 mg de punicalagina por gramo de producto).

1. Introducción

El propósito de este libro-dossier es dar a conocer a los lectores la gran importancia de este cultivo en España debido tanto a su producción como sus propiedades y beneficios de la granada y sus productos, además de su implicación en la salud del consumidor a través de la dieta. Para ello, se ha realizado una exhaustiva revisión científica de las publicaciones más actuales, ya que éstas son un aval de confianza. El manifiesto de la relación entre la granada, España y la investigación se puede observar en el escudo del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), donde un granado forma parte del mismo (**Figura 1**).



Figura 1. Granado en producción y escudo del Centro Superior de Investigaciones Científicas.

1.1. Historia del Cultivo del Granado

El granado (*Punica granatum* L.) es una especie frutal que fue domesticada en el neolítico, teniendo durante toda la antigüedad una clara relevancia; una prueba de esta importancia es el haber sido mencionado en el Antiguo Testamento, como la vid, el olivo o la palmera. Durante toda la historia, en muchas culturas la granada tenía un simbolismo referido a la fertilidad (**Figura 2**).



El nombre genérico de “Punica” se refiere a los cartagineses, debido a que ellos probablemente introdujeron el granado en el sureste de Europa a través de Asia ya que su origen se sitúa en Yemen, mientras que “granatum”, lleno de granos, alude a sus múltiples semillas. A mediados del s. XIX, el olivar empezó a sustituirse en Elche por huertos de granados y las primeras referencias comerciales datan de 1864 (DOP, 2016). Hoy en día, el cultivo se sitúa en muchas zonas del mundo como México y California, aunque las condiciones mediterráneas son óptimas para su cultivo.

Por otro lado mencionar que el granado (*Punica granatum* L.) es un árbol caduco de pequeñas dimensiones que puede alcanzar como máximo 8 metros de altura en estado salvaje. Es un frutal muy interesante para muchas zonas del mundo como se ha mencionado anteriormente, especialmente aquellas áridas y semiáridas (Melgarejo y Salazar, 2003).



Figura 2. *Simbolismo de la granada en diferentes culturas.*

1.2. Importancia Económica en el Sureste Español

España es el mayor productor europeo de granada (*Punica granatum* L.), con una producción aproximada de 40.000 t en 2013. El cultivo de este fruto está muy localizado en las provincias de Alicante y Murcia; la Comunidad Valenciana, y más en concreto las áreas del Bajo Segura y el Bajo Vinalopó, producen más del 80 % de las granadas españolas (MARM, 2015).

En este sentido, la importancia que ya tiene el cultivo del granado en la economía nacional junto con su rusticidad y resistencia a la sequía, le convierte en un cultivo alternativo para zonas con escasos recursos hídricos. Además, hay que considerar el creciente interés por el consumo de esta fruta, tanto por sus atractivas características organolépticas (color granate intenso y dulzor) como por sus efectos beneficiosos para la salud (Vlachojannis et al 2015). Este elevado interés ha hecho que incluso la demanda internacional supere a la oferta de producto, por lo que los precios de la granada han subido de modo constante en los últimos años. En la actualidad, en la Comunidad Valenciana hay una extensión dedicada al cultivo de la granada de aproximadamente 2.500 ha, con una producción media de 17.000 kg/ha, y con un precio medio de la granada en campo de 0,50 euros/kg (Generalitat Valenciana, 2015). Con estas cifras, el volumen de negocio se cifra en unos 21 millones de euros anuales, suponiendo que toda la producción se comercializa para consumo en fresco.

En España se cultivan esencialmente dos grupos de variedades autóctonas (Mollar y Valenciana), aunque existen otras variedades muy interesantes como Albar de Blanca, Agridulce de Ojós, Borde de Albatera, Borde de Ojós, Casta del Reino, Piñón tierno de Ojós, etc. El grupo varietal Mollar es el más cultivado en España. Sus frutos se cosechan desde finales de septiembre hasta mediados de noviembre. El grupo de variedades denominado Valenciana es mucho más temprano, recolectándose desde primeros de Agosto a mediados de septiembre. Sin embargo, sus frutos tienen una calidad inferior y un menor tamaño. Por otro lado, los agricultores españoles han incrementado el cultivo de la variedad Wonderful, resultando una producción baja en relación a las variedades españolas, aunque con un atractivo color rojo intenso y un sabor agrio que facilita su exportación a algunos países europeos, y Rusia.



1.3. Denominación de Origen Protegida “Granada Mollar de Elche”



La definición de Denominación de Origen Protegida (DOP) se encuentra en el Reglamento (CE) 1151/2012 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 21 de noviembre de 2012, sobre los regímenes de calidad de los productos agrícolas y alimenticios. Es la figura de protección que se aplican a los productos agrícolas y alimenticios.

Así, en dicho Reglamento se define una **DOP** como, “Un nombre que identifica un producto, originario de un lugar determinado, una región o, excepcionalmente, un país, cuya calidad o características se deben fundamental o exclusivamente a un medio geográfico particular, con los factores naturales y humanos inherentes a él, y cuyas fases de producción tengan lugar en su totalidad en la zona geográfica definida.”

Por tanto, el caso que nos ocupa:

DOP “Granada Mollar de Elche”/“Granada de Elche” se define como, “Fruto de la especie *Punica Granatum* L., procedente de la variedad Mollar, de las categorías Extra y I definidas en la Norma del Codex para la granada, la zona de producción agrícola está constituida por los términos municipales pertenecientes a las comarcas de Bajo Vinalopó, Alacantí y Bajo Segura situadas en la provincia de Alicante (Comunidad Valenciana). El fruto tiene forma redonda, dividida interiormente en varios lóbulos, dentro de los cuales se encuentran las semillas (arilos). Corteza fina a media, lisa y brillante, fases específicas que deben llevarse a cabo en la zona geográfica definida: Producción, acondicionamiento y envasado del producto.



Las características más importantes de las granadas Mollar de Elche (**Figura 3**) son las siguientes:

- **Frutos de tamaño grande o muy grande.**
- **Equilibrio entre acidez y azúcares.**
- **Coloración exterior del amarillo crema al rojo.**
- **Árbol muy vigoroso, de rápido desarrollo.**
- **Fruto de tamaño grande.**
- **Grano grueso, rojo oscuro y semilla muy reducida y blanda.**
- **Madura entre octubre y noviembre.**
- **Es de mayor calidad, de mayor calibre y más productiva que las del grupo de las Valencianas, que ocupan el segundo lugar en la producción española.**

2. La Química Funcional de la Granada y sus derivados

En los últimos años la cantidad de publicaciones científicas sobre los compuestos de la granada y sus productos ha sido de elevada relevancia tanto para el sector agrario e industrial, como para el sector de la investigación. Mediante la investigación se ha comprobado que estos productos contienen números componentes que pueden servir para la prevención o para el tratamiento de determinadas enfermedades.



Por otro lado se ha de mencionar que la EFSA (European Food Safety Authority) es el organismo encargado de evaluar si una declaración de propiedades saludables (“cualquier representación que declara, sugiere o implica que existe una relación entre la comida o un constituyente de dicho alimento y la salud”) está objetivamente apoyada por una investigación producto. Como se observará más adelante, hay una gran cantidad de artículos referidos a las propiedades de la granada y sus productos pero aún no está autorizado su declaración en los productos alimenticios (UE, 2016).

Los productos industrializados de la granada de mayor importancia son:

Zumos y concentrados

Vinos, vinagres y licores

Zumos en polvo

Arilos deshidratados

Arilos IV gama

Productos nutracéuticos: cápsulas

Mermeladas

Cosméticos: cremas, aceites, geles

2.1. Composición química de la granada

La granada presenta una gran cantidad de compuestos orgánicos de alto valor biológico. Dependiendo de la parte del fruto (corteza o piel, membranas carpelares, arilos y semillas) en la que nos centremos, la composición varía de forma considerable (Figura 4). Alrededor del 50 % de peso total de la granada corresponde a la corteza y a las membranas carpelares, el otro 50 % consiste en el conjunto de los arilos (80 % parte carnosa donde se encuentra el zumo y 20 % semilla o parte leñosa).

Según la base de datos de información nutricional de Estados Unidos (USDA, 2007) y la base de datos José Mataix (Mataix 2009), la composición nutricional del fruto de la granada actualizada se observa en la Tabla 1. Podemos observar una pequeña variación de su tabla nutricional debido a la posible diferente de las variedades.



Tabla 1. Composición nutricional de la granada

Nutriente	Unidad	Valor por cada 100 g	
		USDA	
Agua	g	78	
Energía	Kcal	83	
Proteína	g	1.7	
Lípido Totales	g	1.2	
Hidratos de Carbono	g	18.7	
Azúcares Totales	g	14	
Fibra Dietética	g	4.0	

Por otra parte, se ha de mencionar que la granada presenta vitaminas hidrosolubles y liposolubles tales como Vitamina C, Vitamina A, Vitamina E, Vitamina B6 y Vitamina K.

El zumo de granada es una fuente rica de minerales como podemos observar en la Tabla 2. Los datos que se muestran corresponden a la concentración mínima y máxima de una serie de zumos comerciales analizados recientemente por un grupo de investigadores (Akpınar-Bayizit, 2010). Actualmente el elevado contenido de compuestos bioactivos, hace que la ingesta de frutas y hortalizas tales como la granada garantice un elevado valor nutricional.

Tabla 2. Composición mineral de la granada y del zumo de granada.

Mineral	Unidad	Mínimo	Máximo
Macronutrientes			
Calcio	mg/L	60.3	172
Magnesio	mg/L	35.2	97.4
Potasio	mg/L	708	1735
Sodio	mg/L	51.3	209
Micronutrientes			
Hierro	mg/L	1.0	2.7
Cobre	mg/L	0.0	0.2
Manganeso	mg/L	0.3	1.7
Zinc	mg/L	0.0	0.2

La semilla de los arilos es una importante fuente de ácidos grasos, principalmente de ácido puníco (C18:3), alrededor de un 70-80 % (Aruna et al 2016), siendo un compuesto de gran interés para la industria farmacéutica y nutracéutica. Por otra parte, Álcara-Mármol et al 2015 establecieron el perfil lipídico de 20 cultivares de granada, provenientes de las semillas. En el caso de Mollar de Elche se enumeran los siguientes porcentajes de ácidos grasos: palmítico (≈4%), linoleico (≈5%), oleico (≈5%), esteárico (≈1%), puníco (≈67%), linolénico conjugado (≈10%), araquidónico (≈1%), entre otros de menor importancia (Álcara-Mármol et al 2015).

2.2. Compuestos Fenólicos



Los «compuestos fenólicos» se refieren a todas aquellas sustancias que poseen varios grupos fenol unidos a estructuras aromáticas. Los compuestos fenólicos tienen su origen en el mundo vegetal y son los principales metabolitos secundarios de las plantas, que destacan por sus propiedades antioxidantes. Se pueden dividir en moléculas simples (de bajo peso molecular) y polímeros de estas (de mayor peso molecular).

2.2.1 Compuestos fenólicos de bajo peso molecular.

El subgrupo más importante de este tipo de compuestos son los flavonoides siendo los antocianos los compuestos más representativos y responsables del color característico de la granada. Por otro lado, se encuentra otro subgrupo de elevada importancia en el caso que nos ocupa, los ácidos fenólicos, destacando dentro de este el ácido gálico y el ácido elágico (Figura 5).

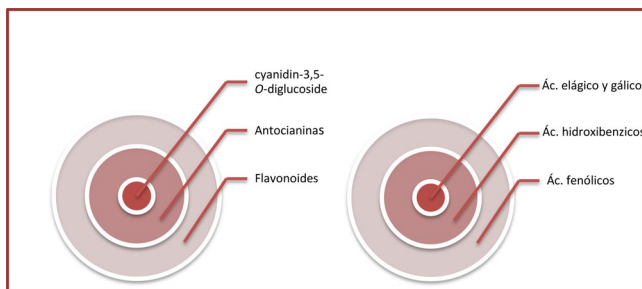


Figura 5. *Compuestos fenólicos de bajo peso molecular.*

2.2.2. Compuestos fenólicos de alto peso molecular

Los taninos son el grupo de polifenoles de alto peso molecular más característicos en la granada sobre todo en la piel, rica en taninos hidrolizables, principalmente punicalina, pedunculagina y punicalagina (**Figura 6**).

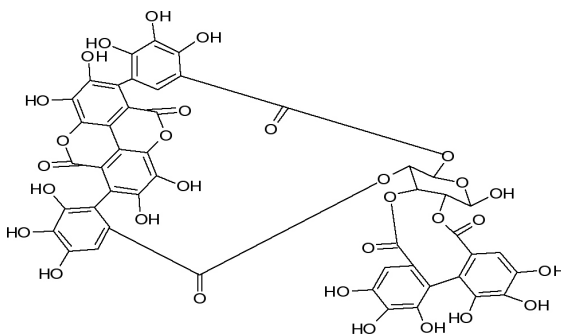


Figura 6. *Estructura molecular de la punicalagina*

2.3. La Granada como Alimento Funcional

El concepto de “Alimento funcional” nació en Japón en los años 80. Para generar una mayor esperanza de vida de los ancianos y por tanto controlar los gastos sanitarios, era necesario garantizar la calidad de vida. Es por ello que se introdujo un nuevo concepto de alimentos, los alimentos funcionales, desarrollados específicamente para mejorar la salud y reducir el riesgo de contraer enfermedades (EUFIC, 2016). Debido a la elevada oleada de interés sobre este tipo de alimentos, han aparecido nuevos productos y ahora es necesario establecer normas y directrices que regulen el desarrollo y la publicidad de dichos alimentos.

El concepto de alimento funcional es complejo y se puede referirse tanto a si sus componentes son o no nutrientes, si afectan o no de manera positiva sobre el organismo, o si promueven un efecto fisiológico o psicológico más allá del meramente nutricional (Viuda-Martos et al 2011).



Entre los alimentos funcionales destacan:

(I) los que contienen determinados minerales, vitaminas, ácidos grasos, antioxidantes o fibra alimentaria, (II) los alimentos a los que se han añadido sustancias biológicamente activas, como fitoquímicos u otros antioxidantes, y (III) los probióticos que contienen cultivos vivos de microorganismos beneficiosos.

Las investigaciones realizadas sobre la composición nutricional y compuestos bioactivos de la granada y de los efectos sobre la salud de estos componentes, podemos considerar a la granada y sus productos como un alimento funcional ya que posee principalmente ácidos grasos funcionales (ácido punícico) y compuestos polifenólicos (taninos, punicalagina, ácido elágico), entre otros.

Ácidos grasos funcionales:

Los ácidos grasos que se encuentran en la granada provienen de la semilla del arilo. El perfil lipídico de la semilla es muy interesante ya que más del 90 % de su contenido son ácidos grasos poli-insaturados (Alcaraz et al 2015). Además se encuentran ácidos grasos esenciales muy importantes para la nuestra alimentación como son: linoléico, linolénico y araquidónico. El ácido graso característico de la granada es el ácido punícico ($\approx 70\%$), como el resto de los ácidos grasos poli-insaturados, juega un papel muy importante como compuestos preventivos de enfermedades cardiovasculares y de algunos otros problemas de corazón, debido a que este tipo de ácidos grasos reducen considerablemente los niveles de HDL-colesterol (colesterol malo).

Compuestos polifenólicos:

La importancia de estos compuestos fenólicos viene dada por su acción antioxidante que protege frente a los radicales libres y retrasa el proceso de envejecimiento de las células. En el caso de la granada, el color rojo que presenta se debe a la elevada presencia de antocianos. Además de proporcionar características organolépticas adecuadas nos asegura una elevada captación de radicales libres, siendo la capacidad antioxidante del zumo de granada tres veces mayor a la del vino tinto y a la del té verde (Gil et al 2000). Esta actividad antioxidante de los compuestos polifenólicos, en concreto los flavonoides, ha sido demostrada desde hace años por los investigadores, por ejemplo, en zumos de granada pasteurizados se ha observado una relación lineal entre la capacidad de absorción de radicales de oxígeno (ORAC) y antocianinas monoméricas totales, lo que sugiere que contribuyeron en gran medida a la capacidad antioxidante (Vergara et al 2013). Por otro lado, desde principios del siglo XXI se conoce que la punicalagina es el polifenol de mayor peso molecular que se hidroliza en ácido elágico, presentando la mayor capacidad antioxidante responsable, aproximadamente el 50 % de esta actividad en el zumo de granada, seguida de otros taninos hidrolizables (33 % de la actividad total), y en menor medida del ácido elágico (3 %) (Gil et al 2000).



2.4. Las bondades de la Punicalagina

Como hemos comentado anteriormente, la punicalagina es el compuesto más importante de la granada debido a su contenido y a las propiedades funcionales que presenta. Por ello, existen determinados productos nutracéuticos a base de este compuesto como pueden ser cápsulas, ampollas y concentrados, entre otros.

Las principales bondades de la punicalagina descritas en investigaciones científicas recientes se enumeran a continuación:



- **Actividad antimutagénica** (*Zahin et al 2014; Cano-Lamadrid et al 2016*)
- **Actividad antimicrobiana** (*Li et al 2014; Rosas-Burgos et al 2016*)
- **Actividad antiviral** (*Liu et al 2016; Howell et al 2013; Yang et al 2012*)
- **Efecto antioxidante** (*Seeram et al 2008*)
- **Actividad antiproliferativa** (*Aqil et al 2012*)
- **Actividad anticancerígena** (*Kasimsetty et al 2010*)
- **Protección cardiovascular** (*Aviram et al 2013; El-Missiry et al 2015*)
- **Efecto neuroprotectivo** (*Yaidikar et al 2014, 2015; Olajide et al 2014*)
- **Capacidad antiteratogénica** (*Chunmei et al 2015*)
- **Efecto ante la diabetes** (*El-Missiry et al 2011*)
- **Propiedad antiinflamatoria** (*Jean-Guilles et al 2013*)

2.5. Oxidación Vs Antioxidación

Los organismos vivos necesitan energía y esta la obtienen de los principios inmediatos (carbohidratos, lípidos y proteínas). Esta energía se puede conseguir con reacciones químicas que impliquen el oxígeno (metabolismo aerobio) o no (metabolismo anaerobio). La obtención de energía por parte de la célula es mayor si la base de su metabolismo es el oxígeno, ya que se consigue más ATP (20 % más) desde los principios nutritivos (hidratos de carbono, lípidos y proteínas).

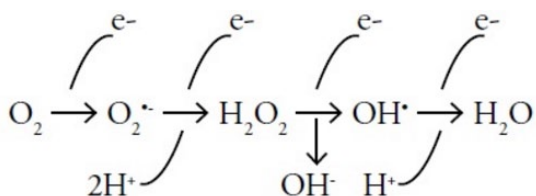


Estas reacciones oxidativas tiene lugar en las mitocondrias, estructuras presentes en el citoplasma de las células donde la molécula de glucosa (6 átomos de carbono), se divide en dos moléculas de piruvato (3 de átomos de carbono), convirtiéndose posteriormente en acetil-CoA. Una vez entre esta última molécula en el ciclo de Krebs, se liberarán electrones y protones que aceptará finalmente el oxígeno convirtiéndose en agua, dióxido de carbono y almacenando energía en forma de enlaces tri-fosfato (ATP).

Las moléculas provenientes de la oxidación de la glucosa, continúan oxidándose y el oxígeno va reduciéndose pues va absorbiendo los electrones y protones; cada molécula de oxígeno acepta cuatro electrones y cuatro protones, formando así 2 moléculas de agua. Es lo que se llama una tetra-reducción del oxígeno.



Alrededor de un 5 % de estas reacciones son mono y bi-reducciones, por lo que no además agua, se generan especies reactivas de oxígeno (ROS) que son nocivas para el organismo ya que no se eliminan fácilmente por las vías naturales de secreción (orina, sudor). Los ROS que se producen en las células incluyen el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el radical oxhidrilo ($-\text{OH}$) y el radical superóxido (O_2^-):



Los ROS son perjudiciales para la salud pues perpetúan la oxidación de nuestros tejidos sanos causando daños. Digamos que este 5 % es como el “hollín” de las “chimenea metabólica”, que si no lo eliminamos, o neutralizamos, con el tiempo puede dar lugar a enfermedades o a un envejecimiento precoz. Los sistemas más atacados son el aparato circulatorio, nervioso o del sistema defensivo o inmune.

Los organismos vivos desarrollaron un sistema para protegerse de estas especies nocivas, generando compuestos antioxidantes. La supervivencia de los organismos está relacionada con el desarrollo de este sistema. Las plantas deben defenderse frente a un estrés como por ejemplo condiciones de alta intensidad lumínica o una sequía prolongada que provoca oxidaciones. Para tal función la planta genera compuestos bioactivos como son los carotenoides, flavonoides y otras sustancias que protegen a los vegetales de las oxidaciones generadas.

¿Qué es la oxidación?

La oxidación se define como el “robo” de electrones de las ultimas capas electrónicas de átomos o moléculas convirtiéndolas en iones con carga (**Figura 7**).

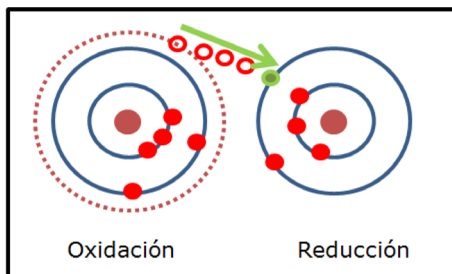


Figura 7. Oxidación-Reducción

Para que una sustancia pierda un electrón, se oxide, debe captarlo otra sustancia (oxidante), el cual se reduce. Los compuestos “oxidados” se denominan radicales libres si no son neutralizados por otro elemento que le ofrezca sus propios electrones o protones (H^+). La oxidación “descontrolada” acontecida en los tejidos de nuestro organismo implica envejecimiento, degeneración y, como no, enfermedad. Se debe actuar contra ella si queremos prolongar el bienestar de nuestro organismo.

El control del exceso ROS generados por nuestro propio organismo corresponde al normal funcionamiento de nuestro sistema enzimático antioxidante celular: Superóxido dismutasa (SOD), Catalasa (CAT) y Glutatión peroxidasa (GPx), entre otros. Estas tres enzimas forman la mayor defensa en las células contra los radicales libres. Debemos tener en cuenta que, un exceso de radicales libre (oxidantes) o un fallo en nuestra defensa enzimática, incapaz de oponerse al exceso trae como consecuencia el desarrollo de múltiples procesos patológicos, fundamentalmente las enfermedades de carácter degenerativo: Alzheimer, Parkinson, Artrosis, etc (**Figura 8**). El envejecimiento no es más que un desbalance a favor de los mecanismos de oxidación debido a que los sistemas antioxidantes de defensa están débiles o ineficientes.

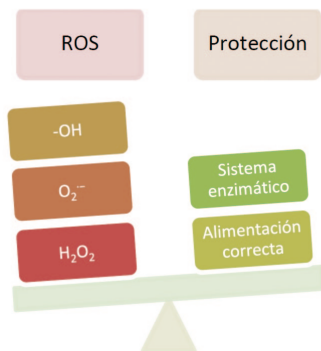


Figura 8. Equilibrio ROS y Sistema de protección.

Hoy en día, debemos de sumar a los factor intrínsecos de nuestro organismo y metabolismo, una serie de factores extrínsecos, nos referimos a que la contaminación, el tabaco, las radiaciones, una mala alimentación debida al ritmo de vida, etc...

La solución para poder apoyar la lucha antioxidativa es la alimentación, la ingesta de sustancias bio-activas como antioxidantes ayuda a potenciar nuestro sistema antioxidante reduciendo el llamado "stress" oxidativo. Nos referimos a ciertas vitaminas hidrosolubles (Vitaminas B1, B6, B12, C,) y liposolubles (Vitamina E, A), biocarotenoides y compuestos polifenólicos.



La ayuda anti-oxidativa es siempre necesaria, en especial cuando nuestro organismo está atravesando una etapa comprometida con el metabolismo como pueda ser un sobreesfuerzo físico (embarazo, crecimiento, competiciones etc.) o tenga que superar una infección, un postoperatorio o simplemente esté entrando en cierta "etapa" involutiva (meno o andropausia).

Por tanto, hemos mencionado anteriormente que las plantas sintetizan compuestos bio-activos debido a un estrés externo por ejemplo exceso de energía lumínica proveniente del sol. Es por ello por lo que la búsqueda de nutrientes anti-oxidativos se centra en las que provienen de frutas y hortalizas. Una vez sean consumidas, el organismo tendrá una ayuda para la defensa del estrés oxidativo.

Los colores llamativos y atractivos son el gran referente de la alta concentración de sustancias con poder antioxidantes como son carotenos, polifenoles, resveratroles y antocianos, entre otros.

3. Granada y Beneficios para la Salud

Anteriormente hemos mencionado que la granada es una rica fuente de compuestos biológicamente activos que presentan propiedades terapéuticas que ayudan a mantener o mejorar la salud de nuestro organismo.

En la **Figura 9** podemos observar la gran cantidad de usos terapéuticos con base científica de la granada y sus productos.

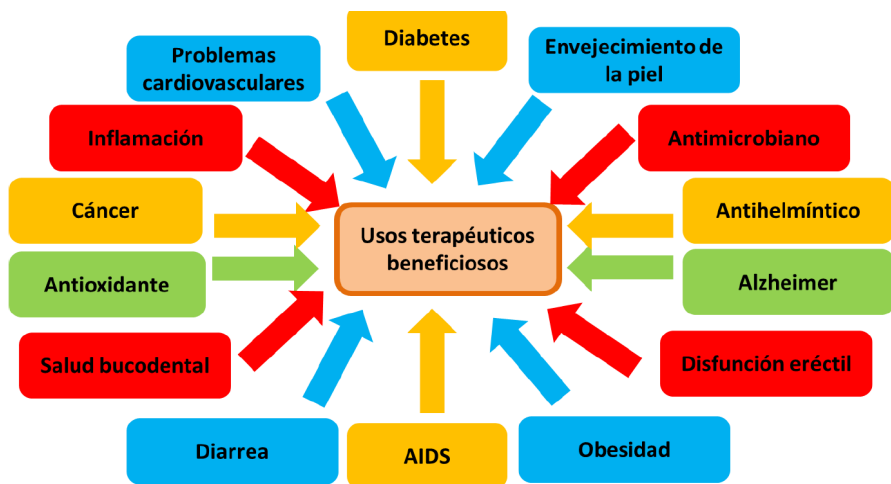


Figura 9. *Usos terapéuticos de la Granada y sus productos.*

A continuación, se va a profundizar en cada una de las propiedades mencionadas en la figura anterior.

3.1. Propiedades antimutagénicas, anticancerígenas y antitumorales

Desde hace más de una década, existen elevadas evidencias científicas sobre la actividad antiproliferativa, antimutagénica, anticancerígena y antitumoral asociada a la granada y derivados tanto en estudios *in vitro* como *in vivo* (Adhami et al 2012; Orgil et al 2014; Zahin et al 2014; Masci et al 2016; Cano-Lamadrid et al 2016; Les et al 2015; Orgil et al 2016).

Adhami et al 2012 demostraron en un estudio *in vivo* con animales que la suplementación con extracto de granada inhibió la metástasis aumentando el promedio de supervivencia. Los investigadores Orgil et al 2014 examinaron la capacidad de inhibir la proliferación de células de cáncer de próstata y de mama, y la posible relación de esta inhibición con el contenido de fenoles totales, diversos compuestos polifenólicos (punicalaginas y ácido elágico, entre otros) y su actividad antioxidante de diferentes partes de la granada no comestibles. Los resultados mostraron que estos tejidos de la granada tienen una relación positiva entre los altos niveles de TPC, compuestos polifenólicos y su actividad antioxidante, y su actividad inhibidora de las células de proliferación. Se observó que las partes no comestibles de la granada como la piel tuvieron niveles significativamente más altos de estos compuestos que las partes comestibles, acompañados de actividades anti-proliferativas más altas. Las raíces, cortezas y brotes presentaron niveles más altos que las flores, ramas y hojas. Estos resultados dan a conocer científicamente que existe una correlación entre los compuestos bioactivos y su beneficio potencial para la salud de los tejidos no comestibles de la granada, las cuales se utilizaban desde la antigüedad.

Zahin et al 2014 concluyeron que compuestos bioactivos tales como la punicalagina y el ácido elágico procedente de la granada presentaron actividad antimutagénica (frente a compuestos mutágenos como azida de sodio y benzo(a)pireno) y antiproliferativa frente a células cancerígenas al igual que una inhibición de aductos de ADN inducido por benzo(a)pireno.

El objetivo del trabajo Masci et al 2016 fue la obtención de extractos enriquecidos en polifenoles y su actividad antioxidante, además de conocer la actividad antiproliferativa en células T24 de cáncer de vejiga humana. El ensayo demostró que la capacidad antioxidante se debe al contenido del mix de polifenoles. En cuanto a la actividad antiproliferativa fue atribuible principalmente a ácido elágico.



Cano-Lamadrid et al 2016 demostraron in vitro que los zumos comerciales de granada tanto ecológicos como convencionales tienen propiedades antimutagénicas frente a mutágenos tan peligrosos como la Aflatoxina B1 (toxina producida por hongos en alimentos no conservados correctamente como cereales, semillas y frutos deshidratados). También se demostró la correlación positiva de esta actividad antimutagénica con el contenido de punicalagina y de la actividad antioxidante de los zumos comerciales. Otros investigadores, Les et al 2016 también observaron una elevada actividad antiproliferativa del zumo de granada frente a células cancerígenas HeLa y PC3.



Por otra parte, hemos mencionado anteriormente que la parte no comestible de la granada (50 % en peso del fruto), es una rica fuente de compuestos bioactivos aprovechable para la industria alimentaria o farmacéutica. Recientemente, Orgil et al 2016 observaron que la piel de granada presenta mucha mayor actividad anti-proliferativa frente a células cancerígenas de pulmón y de próstata que el zumo o los arilos.

IMPORTANTE: Todos los casos mencionados son evidencias científicas estudiadas en las que se habla de prevención y tratamiento. En ningún momento se habla de una cura del cáncer o de los tumores. Debido a los compuestos bioactivos de la granada y sus productos derivados, son productos muy recomendables para la prevención y el tratamiento del cáncer.

3.2. Frente a enfermedades cardiovasculares

La dislipidemia, caracterizada por niveles elevados de colesterol total, triglicéridos y colesterol de baja densidad (LDL), y/o niveles bajos del colesterol de alta densidad (HDL), es uno de los factores de riesgo más importantes para la enfermedad cardiovascular (Fodor 2011).



El colesterol se divide en dos tipos:



El colesterol de baja densidad (LDL, o colesterol malo): se acumula en las paredes de las arterias, formando una placa que dificulta la circulación de la sangre que llega al corazón. Por eso si se tiene demasiado alto el colesterol LDL aumenta el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares.

Las lipoproteínas de densidad alta (HDL, o colesterol bueno): se llama “bueno” ya que se cree que ayuda a reducir el nivel de colesterol en la sangre; el colesterol de alta densidad lo produce de forma natural el propio organismo y elimina el colesterol de las paredes de las arterias y lo devuelve al hígado.

Los estudios sobre los efectos de la granada y de sus componentes en la salud humana son esperanzadores ya que se ha demostrado su efecto contra las enfermedades cardiovasculares (Aviram et al 2004; Esmailzadeh et al 2006; Aviram et al 2008; Viuda-Martos et al 2010; Alissa et al 2012). Los investigadores Esmailzadeh et al 2006 y Aviram et al 2004 demostraron que el consumo de zumo de granada tiene efecto reductor sobre la presión arterial, los niveles séricos de colesterol total y LDL en humanos. Posteriormente, Aviram et al 2008 publicaron que los polifenoles de la cáscara de granada como punicalagina, punicalina, ácido gálico y ácido elágico tiene efecto beneficioso sobre los niveles de lípidos en suero y las propiedades aterogénicas de los macrófagos.



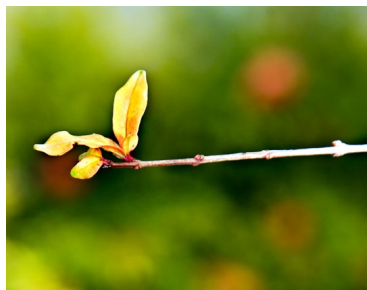
Por otro lado, Lynn et al 2012 llevaron a cabo un ensayo aleatorio controlado con consumo de placebo o zumo de granada con sujetos sanos durante 6 semanas, resultando en una disminución significativa de la presión arterial en comparación con los grupos de control.

En el 2014, Hamoud et al estudiaron la influencia de extracto de granada junto con la medicación simvastatin recetada para pacientes con hipercolesterolemia. El estudio consistió en la toma de la medicación simvastatin junto con un placebo o bien con una cápsula de extracto de granada durante 1-2 meses. Los resultados tras dos meses indicaron que: **I)** Ambos tratamientos redujeron los niveles de especies reactivas de oxígeno en un 18% y 30%, con placebo y cápsula de granada, respectivamente, **II)** La dosificación con granada redujo la cantidad de triglicéridos, mientras que en el caso del placebo no hubo variación, y **III)** En cuanto a los niveles de colesterol, la terapia con granada disminuyó un 44 % mientras que con placebo un 33 %.



Por otro lado, Roseblat et al 2015 suministraron zumo de granada a dos grupos de ratas (grandes y malos corredores). Demostraron que la capacidad aeróbica intrínseca, junto con el consumo de antioxidante nutricional (granada) proporciona beneficios para la salud contra los principales mecanismos de acción aterogénica (estrés oxidativo y el metabolismo de los lípidos) y sus consiguientes efectos cardiovasculares.

Los datos existentes de estudios en animales y en humanos apoyan la hipótesis de que la granada y especialmente su cáscara pueden tener efectos hipo-lipídicos y antihipertensivos. Recientemente, Haghighian et al 2016 han investigado



los efectos potenciales de las cáscaras de granada en el ser humano. El estudio consistió en treinta y ocho mujeres obesas ($30 < \text{índice de masa corporal (IMC)} < 35 \text{ kg/m}^2$) con dislipidemia. Se dividió en dos grupos, uno de ellos recibía 500 mg extracto de piel de granada al día ($n=19$) y el otro era placebo ($n=19$) durante 8 semanas. Se midieron diferentes parámetros como colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos para conocer el perfil lipídico del suero y la presión arterial, entre otros. Los resultados fueron muy prometedores ya que se observó una disminución de colesterol total, LDL y triglicéridos y un aumento de HDL, respecto al placebo.

Como conclusión los autores de este estudio mencionaron que la adición de granada a la terapia de simvastatina en pacientes hipercolesterolémicos mejoró el estrés oxidativo y el estado de los lípidos en el suero del paciente. Además, estos efectos anti-aterogénicos podrían reducir el riesgo para el desarrollo de la aterosclerosis.



Por ello, se puede concluir que el extracto de cáscara de granada contribuye positivamente en la mejora de los factores de riesgo cardiovascular en mujeres obesas con dislipidemia.

Como conclusión se cita al Dr. Aviram quien recientemente concluye en su trabajo del 2013 (Aviram et al 2013) que los efectos antioxidantes y anti-aterogénico de los polifenoles de la granada han sido claramente demostrados in vivo, en humanos (pacientes sanos, pacientes con problemas cardiovasculares y pacientes con diabetes. La mejor forma de consumir la granada en términos de potencial biológico y por tanto por sus beneficios saludables es el zumo de granada a partir del fruto entero (incluyendo la corteza).

3.3. Propiedades antiinflamatorias

La inflamación es el primer sistema de defensa fisiológico en el cuerpo humano, pudiendo proteger contra las lesiones. Este sistema de defensa, también llamado inflamación a corto plazo, puede llegar a mantener las funciones fisiológicas normales. Sin embargo, a largo plazo puede causar disfunciones en la fisiología normal (Lee et al 2010).



Existen dos importantes mediadores de la inflamación: las prostaglandinas y los leucotrienos. La ciclooxigenasa es un enzima muy importante en la conversión de ácido araquidónico en prostaglandinas, y la lipooxigenasa media en la transformación del araquidónico en leucotrienos (Nworu et al 2015). Por tanto, es importante conocer el posible efecto que puede tener el consumo de granada o derivados sobre las enzimas mencionadas para que

no se formen los mediadores de la inflamación. La ingesta de semillas prensadas en frío inhibieron la acción de los enzimas ciclooxigenasa y lipooxigenasa in vitro, los mediadores de la inflamación (Tomás-Barberán, 2010).

Se han realizado estudios in vivo con animales realizados en el fruto, zumo, piel, semillas y flores de la granada, en los que se muestra la actividad anti-ulcerosa y el efecto antiinflamatorio en el intestino. En este caso se considera que el ácido elágico es el principal responsable, aunque otros elagitaninos individuales podrían contribuir a la actividad biológica (Colombo et al 2013). Talaat et al 2014 realizaron un estudio in vivo con ratas como en el caso anterior en el que descubrieron que los extractos de piel de granada en determinadas dosis poseía propiedades anti-ulcerosas debido a su actividad antiinflamatoria disminuyendo mediadores tal como la ciclo-oxigenasa.



Actualmente no se han encontrado estudios clínicos en humanos con dosis de ingesta de extractos de granada, pero se consideran necesarios para aclarar los efectos beneficiosos de la granada en el tracto gastrointestinal.

3.4. Efecto sobre el deterioro oxidativo



El estrés oxidativo se define como el desequilibrio entre los pro-oxidantes y antioxidantes, en favor de los primeros. Numerosos estudios han demostrado que el estrés oxidativo contribuye significativamente al desarrollo y la progresión de la amplia variedad de enfermedades.

La actividad antioxidante de los componentes de la granada ha sido objeto de muchos estudios (Hmid et al 2016; Legua et al 2016; Nuncio-Jáuregui et al 2015a; Nuncio-Jáuregui et al 2015b; Nuncio-Jáuregui et al 2014). Esta actividad está relacionada con los compuestos fenólicos presentes incluyendo isómeros punicalagina, derivados de ácido elágico, y antocianinas. Sin embargo, algunos autores sugieren la punicalagina procedente de la piel de granada es uno de los principales fitoquímicos que contribuyen a la capacidad antioxidante total de jugo de granada. Todos estos compuestos son conocidos por sus propiedades para la eliminación de los radicales libres y para inhibir la oxidación de los lípidos.



Un estudio reciente publicado en la revista científica *Food Chemistry* con elevado factor de impacto explica que los ensayos antiproliferativos y antioxidativos demostraron que la capacidad antioxidante de la granada está directamente relacionada con el contenido fenólico (Masci et al 2016). Otros autores indican que existe una relación lineal entre la capacidad de absorción de especies reactivas de oxígeno con el contenido total de antocianinas, lo que sugiere que éstas contribuyen fuertemente a la capacidad antioxidante en zumos comerciales (Vergara et al 2013).



El efecto de la digestión gastrointestinal en la recuperación, bioaccesibilidad y en la estabilidad de los compuestos polifenólicos y los cambios en la actividad antioxidante de harina de piel de granada fueron estudiados por Gullón et al 2015. Al final del proceso de digestión, la bioaccesibilidad de compuestos fenólicos y flavonoides fue de 35,90 y 64,02%, respectivamente. Los compuestos polifenólicos disminuyeron después de la digestión, excepto en el caso del ácido elágico, que aumentó. El proceso de digestión aumentó el poder actividad quelante y el poder de reducción, por lo que aumentó la actividad antioxidante según los métodos utilizados. Como conclusión mencionan que la harina de piel de granada promovieron los beneficios para la salud.

3.5. Anti-envejecimiento y protección de la piel

La sobreexposición a la radiación ultravioleta (UV) del sol juega un papel importante en el desarrollo de cánceres de piel y envejecimiento de la piel. Durante la última década, se ha producido un aumento del conocimiento sobre el mecanismo por el que UV daña la piel. Esta toma de conciencia es reflejada ya que se desarrollan nuevas formulaciones de protector solar. Hay novedosas investigaciones sobre las propiedades de la granada en cuanto al potencial contra los daños provocados por el sol en nuestra piel.



Baccarin et al 2015 estudiaron la foto-protección proporcionada por una nano-emulsión de aceite de semilla de granada, rica en polifenoles, contra el daño en el ADN inducido por UVB en los queratinocitos, células predominantes (90%) de la epidermis, la capa más superficial de la piel. Los resultados mostraron una foto-protección de este extracto frente al sol, siendo interesante su inclusión en la formulación de cremas solares.

En cuanto a la protección solar de cremas a base de aceite de granada, los valores del factor de protección está por encima de 20 (Badea et al 2015).

La catequina y el ácido elágico, antioxidantes polifenólicos del aceite de semilla de granada, muestran inhibición en los daños en la piel inducidos por rayos ultravioletas en fibroblastos de piel humana (Melo et al 2014).



Además del posible daño provocado por el sol anteriormente mencionado, la piel puede sufrir mediante heridas, cirugía, contaminación... es por ello, que existen investigaciones que se centran en este tema. En el 2011, se realizó un estudio del potencial de recuperación del extracto de la piel de granada tanto in vitro (actividad antioxidante y antimicrobiana contra diversos patógenos de la herida) como in vivo de una determinada herida (potencial curativo de un ungüento al 5 %) (Hachoui et al 2011).



Los resultados mostraron que la pomada formulada podría tener un uso como agente de reparación de la piel sin peligro para la salud humana (Aslam et al 2006). Por otra parte, la cicatrización de heridas es el proceso por el cual la piel procede a la reparación tras una herida. Recientemente, Mo et al 2014a han estudiado el potencial in vivo de curación de heridas de un extracto de piel de granada estandarizado, sobre heridas dérmicas en ratas. La conclusión fue

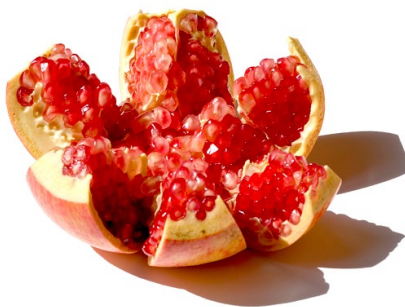
muy interesante ya que se observó un aumento de colágeno, es decir, una buena cicatrización al utilizar extractos al 5 y al 2.5 % de piel de granada.

El mismo grupo de investigadores (Mo et al 2014b), obtuvieron resultados positivos tras la aplicación tópica de extracto de piel de granada y ácido elágico para el uso de trastornos inflamatorios de la piel, dermatitis.

3.6. Propiedades contra la diabetes

La diabetes es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. La insulina es una hormona que regula el azúcar en la sangre (WHO 1999).

El efecto de la diabetes no controlada es la hiperglucemia (aumento del azúcar en la sangre), que con el tiempo daña gravemente muchos órganos y sistemas, especialmente los nervios y los vasos sanguíneos. En 2014, el 9% de los adultos (>18 años) tenía diabetes. En 2012 fallecieron 1,5 millones de personas como consecuencia directa de la diabetes. Más del 80% de las muertes por diabetes se registra en países de ingresos bajos y medios (WHO 2015).



Recientemente se ha publicado un artículo científico en la que se hace una recopilación de las investigaciones que relacionan la granada con la diabetes (Banihani et al 2013). De forma general los estudios actuales se centran en estudios clínicos tanto in vitro como in vivo en animales y en humanos. Existen efectos de las fracciones de la granada (piel, flores y semillas) y algunos de sus componentes activos sobre las variables bioquímicas y metabólicas asociadas con los marcadores patológicos de diabetes tipo 2. Por otro lado, se considera que el mecanismo clave por el cual

los extractos de granada afectan a la condición de diabético tipo 2 es al reducir el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica. Se conoce que los niveles de glucosa en sangre se reducen significativamente por el ácido punícico, extracto de semilla y de piel de granada. La punicalagina y el ácido elágico de la granada se han identificado en varias ocasiones como antidiabéticos. Recientemente, Bekir et al 2016 han demostrado la actividad anti-hiper-glucemia in vitro de extractos de flores de diferentes variedades de granada. Hay evidencia científica de la actividad antidiabética de la granada, concretamente para la diabetes tipo 2.

3.7. Relación entre la granada y la obesidad

La prevalencia de la obesidad y el sobrepeso está aumentando exponencialmente en todo el mundo debido al crecimiento demográfico, la urbanización, hábitos alimentarios y el aumento del sedentarismo (Jen et al 2010).

Hay numerosos estudios que apoyan el efecto beneficioso de la granada en la reducción del riesgo para las personas con el sobrepeso y la obesidad (Figura 10) (Almuammar et al 2012). Recientemente se han realizado determinados estudios tanto in vivo como in vitro para estudiar tanto la fruta de la granada como sus productos como suplementos, zumos o extractos.

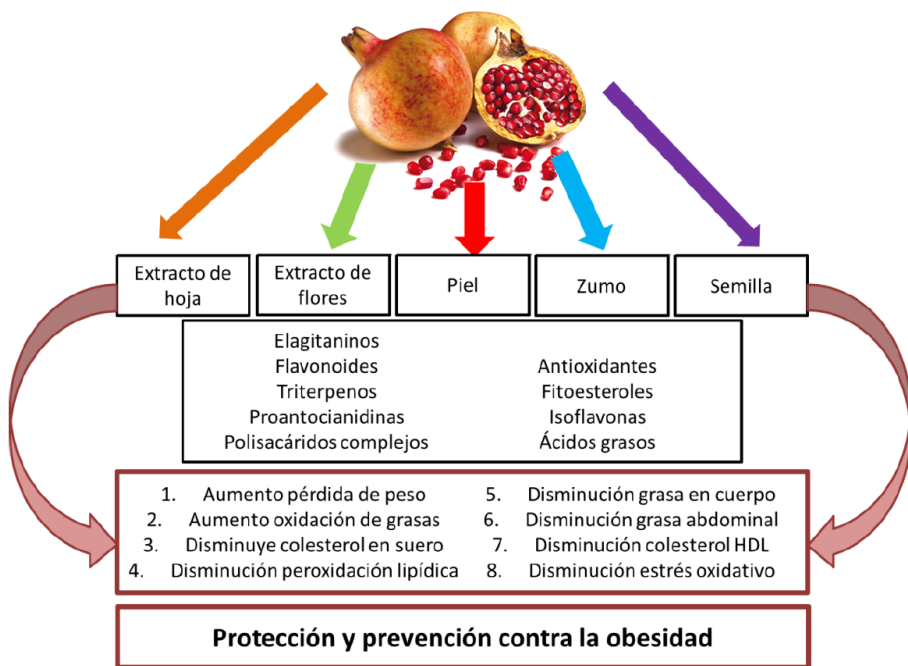


Figura 10. Relación entre la granada y la obesidad (Almuammar et al 2012)

En el 2014, Park et al estudiaron el efecto antiobesidad de consumo de vinagre de granada concluyendo que podría tener un efecto en positivo en la adiposidad en mujeres obesas. Por otra parte, recientemente, Hosseini et al 2016 concluyeron que la suplementación de extracto de granada reduce los problemas ocasionados por la obesidad ya que además de ser una gran fuente de antioxidantes, afecta beneficiosamente al peso corporal, glucosa en suero, insulina, triglicéridos, colesterol total, LDL y HDL. El estudio se basó en dos grupos con un total de 48 personas voluntarias con problemas de peso. Un grupo fue asignado el tratamiento placebo y el otro grupo recibieron 1000 mg de extracto de granada durante 30 días.



3.8. Otras propiedades de la granada

3.8.1. Propiedades anti-helmínticas



Las infecciones por helmintos son de las infecciones más comunes en el hombre afectando a una gran parte de la población. La medicación para luchar contra esta patología es muy costosa por lo que hay un elevado interés por la búsqueda de nuevos compuestos con propiedades anti-helmínticas. Recientemente, Swarnakar et al 2013 y Shah et al 2012 concluyeron que la parte no comestible de la granada tuvo potencial antihelmíntico necesario para combatir contra *Pheretima posthuma* (lombrices).

Esta actividad es realizada por los compuestos llamados alcaloides presentes en determinadas partes de la granada como la piel, hojas, raíces y corteza de tronco. Los principales alcaloides responsables presentes en la granada son la pelletirina, piperidina y pirolidina, entre otros (Al-Shahwany et al 2013; Sreekumar et al 2014).

3.8.2. Propiedades sobre la salud bucal

Las plantas medicinales representan importantes recursos terapéuticos para la mantener la salud bucal. La granada (*Punica granatum* L.) ha sido utilizada por varias poblaciones en el tratamiento de enfermedades orales (Oliveira et al 2007; Michelin et al 2005; Machado et al 2003). Recientemente, el objetivo de un ensayo clínico realizado por Batista et al 2014 publicado en la revista científica "Complementary Therapies in Clinical Practice" fue la evaluación de la eficacia de enjuague bucal contra la gingivitis y la periodontitis crónica utilizando extractos de granada y manzanilla, comparándose con la clorhexidina al 0,12 %. Los resultados fueron positivos ya que el enjuague bucal con los productos mencionados fueron eficaces, mostrando propiedades antimicrobianas y antiinflamatorias similares a la clorhexidina 0.12 %.



3.8.3. Propiedades antimicrobianas y antibacterianas

Tanto las propiedades antimicrobianas como antibacterianas son tan importantes para la salud del consumidor como las otras que se citan en el libro. Aunque este efecto se centra más en la industria agroalimentaria, la importancia viene dada en que es necesario consumir productos inocuos para el organismo. Para ello, se han de añadir determinados agentes conservantes para que se mantenga el producto, como nitratos y nitritos en productos cárnicos, los cuales se trans-



forman en nitrosaminas, cancerígenas para el ser humano. Uno de los objetivos de la industria es la búsqueda de agentes antimicrobianos y antibacterianos a partir de las plantas. En el caso de granada, hay diversos estudios que apoyan esta actividad (Rosas-Burgos et al 2016; Gullón et al 2016).

Pagliarulo et al 2016 estudiaron tras la extracción y caracterización de los polifenoles de la piel y del zumo, su actividad antimicrobiana. Aunque la actividad antibacteriana y antimicrobiana de los polifenoles de la granada ya ha sido demostrado, la novedad de este estudio consistió en someter a ensayo la extractos de granada contra bacterias aisladas clínicas de *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* patógenos. Los resultados indicaron que tanto los extractos de zumo y piel



de granada tienen una actividad antimicrobiana eficaz, además de un efecto inhibitor sobre el crecimiento bacteriano de dos patógenos humanos importantes, incluyendo *S. aureus* y *E. coli*, que a menudo están implicados en enfermedades transmitidas por alimentos. Esta investigación es apoyada por otras publicadas en los últimos años en la que demuestran la actividad antimicrobiana y antibacteriana de la granada y sus productos (Devatkal et al 2016; Betanzos-Cabrera et al 2015; Howell et al 2013).

3.8.4. Efecto antidiarreico de la granada

Tras la revisión bibliográfica, únicamente existen hoy en día dos estudios científicos fiables sobre la prevención de la diarrea utilizando extractos de piel de granada. Estos estudios se realizaron en ratas de laboratorio en los que tras la aplicación del extracto de piel de granada se redujo tanto el número como el volumen de las defecaciones (Qnais et al 2007; Olapour et al 2009). La estimación de la dosis calculada recomendable en estos estudios fue de 400 mg/kg de peso corporal.

3.8.5. Frente a la enfermedad de Alzheimer

La granada muestra efecto neuroprotector contra la enfermedad de Alzheimer demostrados por varios estudios científicos en animales (Subash et al 2015; Hartman et al 2006). Un estudio realizado por Yuan et al 2016 publicado en ACS Chem Neurosci saca a la luz que las posibles responsables que contribuyen a los efectos contra la enfermedad de Alzheimer son las urolitinas, metabolitos formados por la flora bacteriana de los humanos al consumir elagitaninos presentes en determinadas frutas, concretamente como hemos mencionado anteriormente, la granada es una rica fuente de elagitaninos (**Figura 11**).

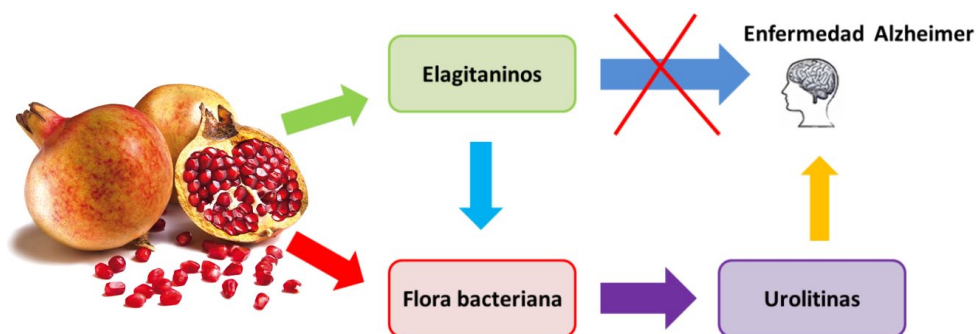


Figura 11. Mecanismo de acción contra la enfermedad del Alzheimer (Yuan et al 2016)

3.8.6. Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA)

En ausencia de las vacunas aplicables a los programas mundiales de inmunización durante muchos años, es necesario otras estrategias de prevención. Uno de los métodos, son las barreras químicas, los microbicidas, formulaciones tópicas diseñadas para bloquear la infección por VIH-1 (además de otras enfermedades de transmisión sexual) cuando se aplica por vía vaginal (o por vía rectal) antes del coito.



En 2005, Neurath et al investigó la actividad frente al virus del zumo de granada. Los resultados fueron esperanzadores ya que hubo una inhibición del virus en fase primaria subtipo A a G y el grupo O. Es por ello que los investigadores dieron importancia al potencial de producir microbicidas ante el VIH-1 a partir de alimentos seguros como la granada.

3.8.7. La granada en la calidad del espermatozoides y la disfunción eréctil.

El objetivo del semen es la reproducción, pues actúa como un "vehículo" para transportar los espermatozoides al tracto reproductor femenino. Aunque la eyaculación de semen acompaña al orgasmo y al placer sexual, la erección y el orgasmo son controlados por mecanismos independientes, por lo que la emisión de semen no es esencial para el disfrute del sexo.



La administración de extracto de granada en ratas mostró un aumento de la concentración de espermatozoides y un aumento de la movilidad acompañado de una disminución de la cantidad de espermatozoides anormales. El mecanismo de acción podría ser: **I)** la modificación de las características del espermatozoides, creando una protección extra en los daños de la membrana lipídica de los espermatozoides, y **II)** efecto positivo en el eje hipotálamo-hipófisis-testicular, quien controla la función testicular (Mansour et al 2013).

Esta investigación es apoyada por previos estudios en los que se indica que el consumo del zumo de granada produce un incremento de la concentración de espermatozoides, mayor movilidad y mayor densidad de células espermatozoides; además, se reduce la cantidad de espermatozoides de mala calidad en comparación con el grupo referencia o control (Türk et al 2008), pudiendo deberse a la cantidad de ácido elágico presente Türk et al 2010).



En cuanto a la disfunción eréctil o impotencia eréctil, que es la incapacidad repetida de lograr o mantener una erección lo suficientemente firme como para tener una relación sexual satisfactoria, en un estudio llevado a cabo por Forest et al (2007) se determinó que tras cuatro semanas de consumo de zumo de granada los pacientes mostraban una mejor actividad eréctil que otros pacientes a los que se les había suministrado un placebo. Se ha asociado en algunos casos que la disfunción eréctil está relacionada con la diabetes, Onal et al (2016) obtuvieron resultados satisfactorios al observar una disminución de la disfunción eréctil y diabetes en ratas con este problemas al tener un consumo controlado de zumo de granada (100 mg de zumo de granada al día durante 10 semanas) respecto al placebo control.

3.9. Diario digital sobre la granada en diferentes idiomas (castellano, inglés, francés, alemán e italiano)

Como se ha observado durante todo el libro, los estudios de granada son imparables en todo el mundo. Existe un blog en el que se recopila la gran cantidad de publicaciones interesantes sobre granada que aparecen en revistas con elevado rigor científico: <http://www.zumodegranada.com>

The screenshot displays the homepage of the website www.zumodegranada.com. The top navigation bar includes links for INICIO, ZUMO DE GRANADA, EXTRACTO DE GRANADA, PUNICALAGINA, and POLIFENOLES, along with a search icon. The main content area features three large article thumbnails: 1) 'Punicalagina, efectos neuroprotectores contra la isquemia cerebral' (15/02/2017) with a pomegranate image; 2) 'Alzheimer : Punicalagina candidato para el tratamiento de esta enfermedad' with a pomegranate image; 3) 'La granada en la prevención y tratamiento Cánceres' with a pomegranate image. Below these, there is a section titled 'Zumo de Granada' with a search bar and a 'Buscar' button. This section contains three smaller article thumbnails: 1) 'La granada en la prevención y tratamiento Cánceres' (10/02/2017) with a pomegranate image; 2) 'Tratamiento zumo de granada Cáncer de Médula' (04/10/2016) with a pomegranate image; 3) 'Zumo de Granada efectos en humanos con obesidad' (16/09/2016) with a pomegranate image. To the right of these thumbnails is a large section titled '5 cosas que debe saber' with a pomegranate image.

En esta web y gracias a la Universidad Miguel Hernández de Elche recopilamos y traducimos los más de 1000 artículos nuevos que aparecen semanalmente en internet y los publicamos en los diferentes idiomas. En esta se publica tanto información que sea entendible por el consumidor como aspectos más técnicos adjuntando los ficheros de la mayoría de investigaciones para que expertos realicen sus valoraciones.

A continuación se muestra una serie de publicaciones de la granada en el formato en el que lo podemos encontrar en el diario digital mencionado, complementando a lo que se ha explicado durante el libro:

La Granada y el polifenol punicalagina, sus propiedades bioactivas

Las propiedades bioactivas de los polifenoles vegetales han sido profundamente estudiadas y se ha concluido numerosas veces que pueden ser utilizados para la protección contra enfermedades. Por lo tanto, el objetivo fue investigar las actividades bioactivas de un compuesto polifenol tanino de la granada, la punicalagina. En particular, se estudió el efecto antioxidante, antihipertensiva y mecanismos anticancerígenos. Los resultados obtenidos de las investigaciones indicaron que la punicalagina tiene tanto actividad antioxidante como propiedad antihipertensiva y anticancerígena (Omar et al 2014).



Título: The bioactive properties of pomegranate polyphenol (Punicalagin). **Publicado en:** The British Library Board; Fecha: 2014

La Granada y el envejecimiento sus compuestos pueden prevenir y tratar enfermedades relacionadas con la edad



Los productos finales de glicación avanzada (AGEs) son un grupo heterogéneo de moléculas en la que su acumulación juega un papel importante en la patología de las enfermedades humanas crónicas como la diabetes tipo 2 y la enfermedad de Alzheimer. Estas enfermedades podrían ser manejadas utilizando inhibidores naturales de AGEs, como son los compuestos fenólicos. En este estudio se centró en la granada ya que es rica en estos compuestos. El estudio

sugiere que la granada puede ofrecer una estrategia dietética interesante para la prevención y tratamiento de las enfermedades relacionadas con la edad como la diabetes tipo 2 y la enfermedad de Alzheimer (Liu et al 2014).

Título: Pomegranate phenolics inhibit formation of advanced glycation endproducts by scavenging reactive carbonyl species. **Publicado en:** Food & Function; Fecha: 2014

La actividad antifúngica de extracto de piel de la granada sobre dermatofitos presentes en la epidermis

Las especies de dermatofitos (capaces de parasitar la piel, pelo y uñas en el hombre y los animales) infectan la epidermis, a menudo con graves consecuencias sociales y de salud económica. Tras el estudio de actividad antifúngica de extractos hidroalcohólicos de la piel de la granada y de la punicalagina aislada de este material vegetal frente a varios dermatofitos, los investigadores concluyeron que los resultados fueron interesantes y positivos frente a estos hongos que pueden ocasionar problemas en la piel (Foss et al 2014).



Título: Antifungal activity of pomegranate peel extract and isolated compound punicalagin against dermatophytes. **Publicado en:** Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials; Fecha: 2014 Actividad antifúngica de extracto de piel de granada sobre dermatofitos presentes en la epidermis.

Protección del zumo de granada de la radioterapia

El zumo de granada mostró una potente actividad antioxidante y puede proteger el intestino delgado del daño oxidativo en la radiación (Eltahawy 2012).

Título: Effectiveness of Punica granatum Juice in Ameliorating Oxidative Damage and Ultrastructural Changes in Paneth Cells of Rat Intestine. **Publicado en:** Journal of Pharmacy and Biological Sciences; Fecha: 2013



Actividad antiulcerosa de la granada

Este estudio mostró que el extracto de piel de granada, tiene potencial curativo y antiulceroso, posiblemente debido a su alta actividad antioxidante (Moghaddam et al 2013).

Título: Anti-Ulcerogenic Activity of the Pomegranate Peel (Punica granatum) Methanol Extract. **Publicado en:** Food and Nutrition Sciences; Fecha: 2013

La fruta granada una fuente potencial de ingredientes funcionales

Este estudio mostró que las partes no comestibles de la granada, que generalmente se desechan, son ricas en compuestos bioactivos con propiedades curativas frente a enfermedades, interesante para la industria farmacéutica además de para la industria alimentaria (Nawraj et al 2013).

Título: Bioactivity of Nonedible Parts of Punica granatum L.: A Potential Source of Functional Ingredients. **Publicado en:** International Journal of Food Science; Fecha: 2013

Compuestos Inhibidores de hepatitis C a partir de la granada

El estudio se basa en el uso potencial de los elagitaninos principales antivirales y no tóxicos de la granada en la prevención y el control de las complicaciones inducidas por Hepatitis C. Los resultados fueron positivos y prometedores (Reddy et al 2014).



Título: Small molecule inhibitors of HCV replication from Pomegranate. **Publicado en:** Scientific Reports; Fecha: 2014

Efecto de la suplementación con zumo de granada después de un ejercicio intenso en varones jóvenes sanos

Se concluyó tras el estudio de que el consumo regular de zumo de granada modula significativamente metaloproteinasas y los niveles séricos al igual que algunos factores inflamatorios. Por lo tanto su consumo protege contra daño oxidativo inducido por el ejercicio intenso en varones jóvenes sanos (Mazani et al 2014).

Título: Effect of pomegranate juice supplementation on matrix metalloproteinases 2 and 9 following exhaustive exercise in young healthy males. **Publicado en:** Journal Of Pakistan Medical Association; Fecha: 2014

Beneficios saludables de la granada y diferentes frutas de hueso

Las granadas constituyen una fuente dietética importante de antioxidantes, fibra, vitaminas y minerales. Estos constituyentes pueden ayudar a disminuir el riesgo de algunas enfermedades asociadas a la oxidación, como es el caso de las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades neurodegenerativas y el cáncer.

En este capítulo se resume el estado del arte de la investigación sobre los efectos en la salud, compuestos bioactivos y los cambios con el procesamiento y almacenamiento de las principales fitoquímicos presentes en las granadas y en frutas de hueso (Tomás-Barberán et al 2013).

Título: Health Benefits from Pomegranates and Stone Fruit, Including Plums, Peaches, Apricots and Cherries. **Publicado en:** Bioactives in Fruit: Health Benefits and Functional Foods; Fecha: 2013.

Efecto del extracto de granada como agente para tratar el cáncer

El estudio demostró que el extracto de la fruta granada es anti-angiogénico y puede ser incluido en los estudios para el desarrollo de nuevos medicamentos para tratar el cáncer como un agente anti-angiogénico (Khan et al 2013).



Título: Effect Of Punica Granatum (Pomegranate) Fruit Extract On Angiogenesis. **Publicado en:** Journal of Applied Pharmacy; Fecha: 2013

Extracto de granada punicalagina potencial en la prevención y el tratamiento de la obesidad.

La Punicalagina y el ácido elágico inhibe el ácido graso sintasa (FAS), éstos presentan un papel clave en la ruta de biosíntesis de ácido graso, estos hallazgos sugieren que el extracto de cáscara de granada, punicalagina y ácido elágico tienen un potencial en la prevención y el tratamiento de la obesidad (Wu et al 2013).



Título: Pomegranate husk extract, punicalagin and ellagic acid inhibit fatty acid synthase and adipogenesis of 3T3-L1 adipocyte. **Publicado en:** Journal of Functional Foods; Fecha: 2013.

Efectos terapéuticos de la punicalagina de la granada frente al cáncer de ovario

El principal objetivo de esta investigación fue conocer los efectos de la punicalagina, un polifenol aislado de la granada en células cancerígenas de ovario humanas in vitro. Los resultados fueron prometedores ya que la punicalagina mostró ser un agente quimiopreventivo contra el cáncer de ovario humano a través de la inhibición de la [beta] –catenina (Tang et al 2016).

Título: Therapeutic Effects of Punicalagin Against Ovarian Carcinoma Cells in Association With [beta]-Catenin Signaling Inhibition. **Publicado en:** International Journal of Gynecological Cancer; Fecha: 2016

La punicalagina de la granada frente a la infertilidad masculina

El estudio concluyó que la punicalagina podría desempeñar un papel importante en el tratamiento de la infertilidad masculina, especialmente en el tipo de infertilidad inducida por el estrés oxidativo del plomo (Rao et al 2016)



Título: Punicalagin Mollifies Lead Acetate-Induced Oxidative Imbalance in Male Reproductive System. **Publicado en:** International Journal of Molecular Sciences; Fecha: 2016

Los Extractos de la Fruta Granada protegen del Arsénico

Polifenoles de la granada se sabe que poseen notables propiedades antioxidantes y son capaces de proteger las células normales de diferentes estrés y toxicidad oxidativa-estímulos inducida. Por primera vez, se ha mapeado las posibles vías de señalización asociadas con la hepatotoxicidad inducida por el arsénico y su rescate por los polifenoles de la granada (Choudhury et al 2016).



Título: Pomegranate protects against arsenic-induced p53-dependent ROS-mediated inflammation and apoptosis in liver cells. **Publicado en:** The Journal of Nutritional Biochemistry; Fecha: 2016.



4. Bibliografía

- Adhami VM, Siddiqui IA, Syed DN, Lall RK & Mukhtar H (2012) "Oral infusion of pomegranate fruit extract inhibits prostate carcinogenesis in the TRAMP model," *Carcinogenesis*, vol. 33, no. 3, pp. 644–651
- Akpınar-Bayazit A (2010) Analysis of Mineral Content in Pomegranate JuiCe ICP-OES. *Asian Journal of Chemistry* 22(8):6542-6546
- Alcaraz-Mármol F, Nuncio-Jáuregui N, Calín-Sánchez Á, Carbonell-Barrachina ÁA, Martínez JJ & Hernández F (2015) Determination of fatty acid composition in arils of 20 pomegranates cultivars grown in Spain. *Scientia Horticulturae*. 197: 712-718.
- Alissa ME & Ferns AG (2012) Functional foods and nutraceuticals in the primary prevention of cardiovascular diseases. *J. Nutr. Metabol.* doi: 10.1155/2012/569486
- Al-Muammar MN & Khan F (2012). Obesity: the preventive role of pomegranate (*Punica granatum*). *Nutrition* 28:595-604.
- Al-Shahwany A, Al-Hemiri AAA & Abed KM (2013) Comparative evaluation of alkaloids extraction methods from the Root Bark of *Punica Granatum* Linn. *Advances in BioResearch*. 4 (1): 33- 39
- Aruna P, Venkataramanamma D, Singh AK & Singh RP (2016) Health Benefits of Punicic Acid: A Review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 15 (1): 16-27
- Aslam MN, Lansky EP & Varani J (2006) Pomegranate as a cosmeceutical source: pomegranate fractions promote proliferation and procollagen synthesis and inhibit matrix metalloproteinase-1 production in human skin cells. *Journal of Ethnopharmacology* 103:311-318.
- Aviram M, Rosenblat M, Gaitini D, Nitecki S, Hoffman A, Dornfeld L, et al (2004) Pomegranate juice consumption for 3 years by patients with carotid artery stenosis reduces common carotid intima-media thickness, blood pressure and LDL oxidation, *Clin. Nutr.* 23
- Aviram M, Volkova N, Coleman R, Dreher M, Kesava Reddy M, Ferreira D, et al (2008) Pomegranate phenolics from the peels, arils, and flowers are anti atherogenic: studies in vivo in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient (E) mice and in vitro in cultured macrophages and lipoproteins, *J. Agric. Food Chem.* 56: 1148–1157
- Baccarin T, Mitjans M, Ramos D, Lemos-Senna E & Vinardell MP (2015). Photoprotection by *Punica granatum* seed oil nanoemulsion entrapping polyphenol-rich ethyl acetate fraction against UVB-induced DNA damage in human keratinocyte (HaCaT) cell line. *J Photochem Photobiol B* 153:127-136
- Badea G, Lacatusu I, Badea N, Ott C & Meghea A (2015). Use of various vegetable oils in designing photoprotective nanostructures formulations for UV protection and antioxidant activity. *Industrial crops and products* 67: 18-24
- Banihani S, Swedan S & Alguraan Z (2013) Pomegranate and type 2 diabetes. *Nutr Res* 33(5): 341-348
- Batista AL, Lins RD, de Souza Coelho R, do Nascimento Barbosa D, Moura Belém N & Alves Celestino FJ (2014). Clinical efficacy analysis of the mouth rinsing with pomegranate and chamomile plant extracts in gingival bleeding reduction. *Complement Ther Clin Pract* 20 (1): 93-98
- Bekir J, Cazaux S, Mars M & Bouajila J (2016) In vitro anti-cholinesterase and anti-hyperglycemic activities of flowers extracts from seven pomegranate varieties. *Industrial Crops and Products* 81:176-179

- Betanzos-Cabrera G, Montes-Rubio P & Cancino-Diaz JC (2015) Antibacterial activity of fresh pomegranate juice against clinical strains of *Staphylococcus epidermidis*. *Food Nutr Res* 59. doi:10.3402/fnr.v59.27620.
- Cano-Lamadrid M., Marhuenda-Egea FC, Hernández F, Rosas-Burgos EC, Burgos-Hernández A & Carbonell-Barrachina AA (2016) Biological Activity of Conventional and Organic Pomegranate Juices: antioxidant and antimutagenic potential. *Plant Foods for Human Nutrition*. doi:10.1007/s11130-016-0569-y
- Cano-Lamadrid M, Hernández F, Corell M, Burló F, Legua P, Moriana A, Carbonell-Barrachina AA (2016) Antioxidant capacity, fatty acids profile, and descriptive sensory analysis of table olives as affected by deficit irrigation. *J Sci Food Agric*. doi: 10.1002/jsfa.7744.
- Carbonell-Barrachina AA, Memmi H, Noguera-Artiaga L, Gijón-López MC, Ciapa R & Pérez-López D (2015) Quality Attributes of Pistachio Nuts as Affected by Rootstock and Deficit Irrigation. *J Sci Food Agric*. DOI: 10.1002/jsfa.7027.
- Chen LBA, Hu J & Wang SQ (2012) The role of antioxidant in photoprotection: a critical review. *J Am Acad Dermatol* 67: 5
- Choudhury S, Ghosh S, Mukherjee S, Gupta P, Bhattacharya S, Adhikary A & Chattopadhyay. 2016. Pomegranate protects against arsenic-induced p53-dependent ROS-mediated inflammation and apoptosis in liver cells. *The Journal of nutritional biochemistry* 38.
- Colombo E, Sangiovanni E & Dell'Agli M (2013) AA review on the anti-inflammatory activity of pomegranate in the Gastrointestinal Tract. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013:247145
- Chunmei L, Jung-Min Y, Beom JL, Jong-Koo K, Young WY & Sang-Yoon N (2015) Punicalagin improves chorioallantoic and yolk sac vasculogenesis and teratogenesis of embryos induced by nicotine exposure *Journal of Functional Foods*, Volume 18 (A): 617-630, ISSN 1756-4646
- Devatkal SK, Jaiswal P, Jha SN, Bharadwaj R & Viswas KN (2016) Antibacterial activity of aqueous extract of pomegranate peel against *Pseudomonas stutzeri* isolated from poultry meat. *Journal of Food Science and Technology*. 50(3): 555-560. Denominación de Origen "Granada Mollar de Elche". Disponible en: <http://www.granadaselche.com/granada>
- El-Missiry MA, Amer MA, Hemieda FAE, Othman AI, Sakr DA & Abdulhadi HA (2015) Cardioameliorative effect of punicalagin against streptozotocin-induced apoptosis, redox imbalance, metabolic changes and inflammation. *Egyptian Journal of Basic and Applied Science* 2(4):247-260.
- Esmailzadeh A, Tahbaz F, Gaieni I, Alavi-Majd H & Azadbakht L (2006) Cholesterol-lowering effect of concentrated pomegranate juice consumption in type II diabetic patients with hyperlipidemia. *J. Vitam. Nutr. Res.* 76: 147–151
- Eltahawy NA (2012). Effectiveness of *Punica granatum* Juice in Ameliorating Oxidative Damage and Ultrastructural Changes in Paneth Cells of Rat Intestine. *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences* 4(2):25-31
- EUFIC 2016. The European Food Information Council. Disponible en: <http://www.eufic.org/article/es/expid/basics-alimentos-funcionales/>
- Fodor G (2011) Primary prevention of CVD: treating dyslipidemia, *Am. Fam. Phys.* 83: 1207–1208.
- Foss ST, Nakamura CV, Ueda-Nakamura T, Cortez DA, Endo EH & Dias Filho BP. 2014. Antifungal activity of pomegranate peel extract and isolated compound punicalagin against dermatophytes. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 5:13:32
- Galindo A, Rodríguez P, Collado-González J, Calín A, Cruz ZN, Corell M, Moriana A, Cano-Lamadrid M, Medina S, Gil-Izquierdo A, Carbonell-Barrachina A, Hernández F & Torrecillas A (2016) El granado. Un cultivo resistente a la sequía y fuente natural de salud, *Revista de Fruticultura*, 46, 6-18.

- Generalitat Valenciana (GV). 2015. Precios agrarios. Generalitat Valenciana, Valencia. Disponible en: http://www.agricultura.gva.es/web/agricultura/la-conselleria/estadisticas/precios/precios-agrarios/-/documentos/fZDRD65CKrMe/folder/161486569;jsessionid=654AA21990ACECB725246DFBF6BA0B35.node1?p_auth=o8lqoXyW
- Gil MI, Tomás-Barberán FA, Hess-Pierce B, Holcroft DM & Kader AA (2000) Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing. *J Agric Food Chem* 48: 4581-4589.
- Gullón B, Pintado M, Pérez-Álvarez JA & Viuda-Martos M (2016) Assessment of polyphenolic profile and antibacterial activity of pomegranate peel (*Punica granatum*) flour obtained from co-product of juice extraction. *Food Control* 59. DOI: 10.1016/j.foodcont.2015.05.025
- Gullón B, Pintado M, Fernández-López J, Pérez-Álvarez JA & Viuda-Martos M (2015) In vitro gastrointestinal digestion of pomegranate peel (*Punica granatum*) flour obtained from co-products: Changes in the antioxidant potential and bioactive compounds stability. *Journal of Functional Foods* 19(A):617-628.
- Haghighian MK, Raftar M, Moghaddam A, Hemmati S, Jafarabadi MA & Gargari BP (2016). Pomegranate (*Punica granatum* L.) peel hydro alcoholic extract ameliorates cardiovascular risk factors in obese women with dyslipidemia: A double blind, randomized, placebo controlled pilot study. *European Journal of Integrative Medicine*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eujim.2016.06.010>
- Hamoud S, Harek T, Volkova N, Attias J, Moscoviz D, Rosenblat M & Aviram M (2014) Pomegranate extract (POMx) decreases the atherogenicity of serum and of human monocyte-derived macrophages (HMDM) in simvastatin-treated hypercholesterolemic patients: A double-blinded, placebo-controlled, randomized, prospective pilot study. *Atherosclerosis* 232(1): 204-210
- Hartman RE, Shah A, Fagan AM, Schwetye KE, Parsadanian M, Schulman RN, Finn MB & Holtzman DM (2006). Pomegranate juice decreases amyloid load and improves behavior in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease* 24(3): 506-515
- Hayouni EA, Miled K, Boubaker S, Bellasfar Z, Abedraba M, Iwaski H, Oku H, Matsui T, Limanjim F & Hamdi M (2011). Hydroalcoholic extract based ointment from *Punica granatum* L peels with enhanced in vivo healing potential on dermal wounds. *Phytomedicine* 18:976-984
- Hmid I, Hanine H, Elotmani D & Oukabli A (2016) The physico-chemical characteristics of Moroccan pomegranate and evaluation of the antioxidant activity for their juices. *Journal of the Saudi Society of Agricultural Sciences* DOI: doi.org/10.1016/j.jssas.2016.06.002
- Hosseini B, Saedisomeolia A, Wood L, Yaseri M & Tavasoli S (2016) Effects of pomegranate extract supplementation on inflammation in overweight and obese individuals: A randomized controlled clinical trial. *Complementary Therapies in Clinical Practice* 22:44-50
- Howell AB & D'Souza DH (2013) The Pomegranate: Effects on Bacteria and Viruses that influence human health. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* Volumen 13, ID 606212.
- Jean-Gilles D, Li L, Vaidyanathan VG, King R, Cho B, Worthen DR, Chichester CO 3rd & Seeram NP (2013) Inhibitory effects of polyphenol punicalagin on type-II collagen degradation in vitro and inflammation in vivo. *Chem Biol Interact*. 205(2): 90-99
- Jen HC, DR, Shew SB, Maggard MA, Slusser WM & Dutson EP (2010) Trends and outcomes of adolescent bariatric surgery in California, 2005-2007, *Pediatrics* 126: 746-753
- Khan GJ, Omer MO, Ashraf M, Rehman HU & Khan ZUD (2013). Effect of *Punica granatum* (Pomegranate) fruit extract on angiogenesis. *J App Pharm* 5(3): 764-780
- Legua P, Forner-Giner MA, Nuncio-Jáuregui N & Hernández F (2016) Polyphenolic compounds, anthocyanins and antioxidant activity of nineteen pomegranate fruits: a rich source of bioactive compounds. *Journal of Functional Foods* 23:628-636

- Les F, Prieto JM, Arbonés-Mainar JM, Valero MS & López V (2015) Bioactive properties of commercialised pomegranate (*Punica granatum*) juice: antioxidant, antiproliferative and enzyme inhibiting activities. *Food Funct* 6:2049–2057
- Li G, Yan C & Xia X (2014) Punicalagin inhibits *Salmonella* Virulence Factors and Has Anti-Quorum-Sensing Potential. *Appl Environ Microbiol* 80(19):6204–6211
- Liu W, Ma H, Frost L, Yuan T, Dain JA & Seeram NP (2014). Pomegranate phenolics inhibit formation of advanced glycation endproducts by scavenging reactive carbonyl species. *Food Function* 11. Doi: 10.1039/C4FO00538D
- Liu C, Cai D, Zhang L, Tang W, Yan R, Guo H & Chen C (2016) Identification Of hydrolysable tannins (punicalagin, punicalin and geraniin) as novel inhibitors of hepatitis B virus covalently closed circular DNA. *Antiviral Research*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.08.026>
- Londhe JS, Devasagayam TPA, Foo LY, Shastry P & Ghaskadbi SS (2012) Geraniin and amariin, ellagitannins from *Phyllanthus amarus*, protect liver cells against ethanol induced cytotoxicity. *Fitoterapia* 83(8):1562–1568
- Lynn A, Hamadeh H, Leung WC, Russell JM & Barker ME (2012) Effects of pomegranate juice supplementation on pulse wave velocity and blood pressure in healthy young and middle-aged men and women. *Plants Foods Hum Nutr* 67(3): 309–314
- Machado TB, Pinto AV, Pinto MCFR, Leal ICR, Silva MG, Amara CF et al (2003). In vitro activity of Brazilian medicinal plants, naturally occurring naphthoquinones and their analogues, against methicilin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents* 21:279–284
- Mansour SW, Sangi S, Harsha, Khaleel MA & Ibrahim ARN (2015) Sensibility of male rats fertility against olive oil, *Nigella sativa* oil and pomegranate extract. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 3(7):563–568
- MARM, 2015. Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente. 2015. Anuario de Estadística. MAGRAMA, Madrid. Disponible en: <http://www.magrama.gob.es/es/estadistica/temas/publicaciones/anuario-de-estadistica/>
- Masci A, Coccia A, Lendero E, Mosca L, Paolicelli P & Cesa S (2016) Evaluation of different extraction methods from pomegranate whole fruit or peels and the antioxidant and antiproliferative activity of the polyphenolic fraction. *Food Chemistry* 22: 59–69
- Mataix, 2009. Tabla Composición de Alimentos 5 Ed. Universidad de Granada.
- Mazani M, Fard AS, Baghi AN, Nemati A & Mogadam RA (2014). Effect of pomegranate juice supplementation on matrix metalloproteinases 2 and 9 following exhaustive exercise in young healthy males. *J Pak Med Assoc*. 2014 Jul;64(7):785–90.
- Melgarejo P & Salazar DM. 2003. Tratado de Fruticultura para zonas áridas y semiáridas, (Mundi-Prensa, Madrid)
- Melo ILP, Carvalho EBT & Mancini-Filho J (2014) Pomegranate Seed Oil (*Punica Granatum* L.): a source of punicic acid (conjugated-linolenic acid). *J.Human Nutr. Food Sci*. 2: 1024.
- Michelin DC, Moreschi PE, Lima AC, Nascimento GGF, Paganelli MA & Chaud MV (2005) Avaliação da atividade antimicrobiana de extratos vegetais. *Rev Bras Farmacogn*. 15: 316–320
- Mo J, Panichayupakaranant P, Kaewnopparat N, Nitruangjaras A & Reanmongkol W (2014a). Wound healing activities of standardized pomegranate rind extract and its major antioxidant ellagic acid in rat dermal wounds. *J Nat Med* 68(2): 377–386

- Mo J, Panichayupakaranant P, Kaewnopparat N, Songkro S & Reanmongkol W (2014b). Topical anti-inflammatory potential of standardized pomegranate rind extract and ellagic acid in contact dermatitis. *Phytotherapy Research* 28(4): 629-632
- Moghaddam G, Sharifzadeh M, Hassanzadeh G, Khanavi M & Hajimahmoodi M (2013). Anti-ulcerogenic Activity of the Pomegranate Peel (*Punica granatum*) Methanol Extract. *Scientific Research* 4(10a):43-48
- Nawraj Rummun, Jhoti Somanah, Srishti Ramsaha, Theeshan Bahorun, and Vidushi S. Neergheen-Bhujun (2013) Bioactivity of Nonedible Parts of *Punica granatum* L.: A Potential Source of Functional Ingredients. *International Journal of Food Science*, vol. 2013:12.
- Neurath R, Strick N, Li YY & Debnath AK (2005) *Punica granatum* (pomegranate) juice provides an HIV-1 entry inhibitor and candidate topical microbicide. *Natural Products and Molecular Therapy*. New York Academy of Sciences. Kotwal GJ Lahiri DK Eds. 1056:311–327
- Nuncio-Jáuregui N, Nowicka P, Munera-Picazo S, Hernandez F, Carbonell-Barrachina AA & Wondjolo A (2015a) Identification and quantification of major derivatives of ellagic acid and antioxidant properties of thinning and ripe Spanish pomegranate. *Journal of Functional Food* 12:354-364
- Nuncio-Jáuregui, N, Calín-Sánchez A, Vázquez-Araújo L, Pérez-López JP, Frutos-Fernández MJ & Carbonell-Barrachina AA (2015b) Processing Pomegranates for juice and impact on bioactive components. *Processing and impact on active components in Food*, 2015:329-636
- Nuncio-Jáuregui, N, Calín-Sánchez A, Carbonell-Barrachina AA & Hernández F (2014). Changes in quality parameters, proline, antioxidant activity and color of pomegranate (*Punica granatum* L.) as affected by fruit position within tree, cultivar and ripening stage. 165:181-189.
- Nwory CS & Akah PA (2015) Anti-inflammatory medicinal plants and the molecular mechanisms underlying their activities. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines* 12(S1) 52-61
- Olajide OA, Kumar A, Velagapudi R, Okorji UP & Fiebich BL (2015) Punicalagin inhibits neuroinflammation in LPS-activated rat primary microglia. *Mol Nutr Food Res* 58(9): 1843-1851
- Olapour S, Mousavi E, Sheikhzade M, Hoseininezhad O & Najafzadeh H (2009) Evaluation anti-diarrheal effects of pomegranate peel extract. *J. Iran Chem Soc.* 6: 115-143
- Oliveira FQ, Gobira B, Guimarães C, Batista J, Barreto M & Souza M (2007) Espécies vegetais indicadas na odontologia *Rev Bras Farmacologia* 17: 466–476
- Omar, Ulfat Mohammed (2014) The bioactive properties of pomegranate polyphenol (Punicalagin) Doctoral thesis, University of Surrey
- Onal E, Yilmaz D, Kaya E, Bastaskin T, Bayatti N & Gur S (2016). Pomegranate juice causes a partial improvement through lowering oxidative stress for erectile dysfunction in streptozotocin-diabetic rat. *International Journal of Impotence Research*. DOI: 10.1038/ijir.2016.34
- Orgil O, Schwartz E, Baruch L, Matityahu I, Mahajna J & Amir R (2014) The antioxidative and anti-proliferative potential of nonedible organs of the pomegranate fruit and tree. *LWT - Food Sci Technol* 58(2):571–577
- Pagliarulo C, De Vito V, Picariello G, Colicchio R, Pastore G, Salvatore P & Volpe MG (2016) Inhibitory effect of pomegranate (*Punica granatum* L.) polyphenol extracts on the bacterial growth and survival of clinical isolates of pathogenic *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Food Chemistry* 190: 824-831

- Pellati F, Bruni R, Righi D, Grandini A, Tognolini M, Pio Prencipe F, Poli F, Benvenuti S, Del Rio D & Rossi D (2013) Metabolite profiling of polyphenols in a *Terminalia chebula* Retzius ayurvedic decoction and evaluation of its chemopreventive activity. *J Ethnopharm* 147:277–285
- Park JE, Kim JY, Kim J, Kim MJ, Kwon SW & Kwon O (2014). Pomegranatevinegar beverage reduces visceral fat accumulation in association with AMPK activation in overweight women: a double-blind, randomized, and placebo-controlled trial. *Journal of Functional Foods* 8: 274-281.
- Qnais EY, Elokda AS, Abu Ghalyun YY & Abdulla FA (2007) Antidiarrheal activity of the aqueous extract of *Punica granatum*. (Pomegranate) peels. *Pharmaceutical Biology* 45(9): 715-720
- Rao F, Zhai Y & Sun F (2016). Punicalagin Mollifies Lead Acetate-Induced Oxidative Imbalance in Male Reproductive System. *Int J Mol Sci*. 2016 Aug 11;17(8)
- Reddy BU, Mullick R, Kumar A, Sudha G, Srinivasan & Das S (2014) Smaill molecule inhibitors of HCV replication from Pomegranate. *Scientific Reports* 4:5411
- Rosas-Burgos EM, Burgos-Hernández A, Noguera-Artiaga L, Kačaniová M, Hernández F, Cárdenas-López JL & Carbonell-Barrachina AA (2016) Antimicrobial activity of pomegranate peel extracts as affected by cultivar. *Journal of the Science of Food and Agriculture* doi:10.1002/jsfa.7799
- Rosenblat M, Volkova N, Abassi Z, Britton SL, Koch LG & Aviram M (2015) High intrinsic aerobic and pomegranate juice are protective against macrophage atherogenicity: studies in high vs. low-capacity runner (HCR vs LCR) rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 26(10):1015-1021
- Subash S, Braidly N, Essa MM, Zayana A, Ragini V, Al-Adawi S, Al-Asmi A & Guillemin J (2015). Long-term (15 mo) dietary supplementation with pomegranates from Oman attenuates cognitive and behavioral deficits in a transgenic mice model of Alzheimer's disease. *Nutrition* 31(1):223-229
- Seeram NP, Aviram M, Zhang Y, Henning SM, Feng L, Dreher M & Heber D (2008) Comparison of antioxidant potency of commonly consumed polyphenol-rich beverages in the United States. *Journal of Agriculture and Food Chemistry* 56: 1451-1422
- Shah D, Shyale SS, Kadam S, Landge D, Katare YY & Pandarkar A (2012) Pharmacological study for investigation of antihelmintic activity of *Punica Granatum* pulp against adult indian earthworm *Pgeritima* posthuman. *Asian J Pharm Clin Res* 5(4), 151-153
- Sreekumar S, Sithul H, Muraleedharan P, Azeez JM & Sreeharshan S (2014) Pomegranate Fruit as a Rich Source of Biologically Active Compounds. *BioMed Research International* 2014, article ID 686921
- Swarnakar Y, Shroff M, Jha AK, Sahu D & Dhurandhar K (2013) Evaluation of Anthelmintic Potential in Fruit Peel of *Punica granatum* Linn (Pomegranate). *Internation Journal of pharmaceutical and chemical Sciences* 2(1)
- Talaat RM, Abdel-Hakem NE, El-Toumy SA, Samaka RM, Mohamd AH & Ebeed ME (2014). Anti-angiogenic and anti-inflammatory activity of *Punica granatum* peel on experimental-induced gastric ulcer rats 5(5): 45-56
- Tomás-Barberán FA (2010) Granada y salud: Aspectos farmacológicos y terapéuticos de la granada. En: *I Jornadas nacionales sobre el granado*, 7-27 Octubre 2010, Elche, España (CD-ROM)
- Tomás-Barberán, F. A., Ruiz, D., Valero, D., Rivera, D., Obón, C., Sánchez-Roca, C. and Gil, M. I. (2013) Health Benefits from Pomegranates and Stone Fruit, Including Plums, Peaches, Apricots and Cherries, in *Bioactives in Fruit: Health Benefits and Functional Foods* (eds M. Skinner and D. Hunter), John Wiley & Sons, Ltd, Oxford, UK.

- Türk G, Sönmez M, Aydın M, Yüce A, Gür S, Yüksel M, Aksu EH & Aksoy H (2008) Effects of pomegranate juice consumption on sperm quality, spermatogenic cell density, antioxidant activity and testosterone level in male rats. *Clin Nut* 27(2): 289–296.
- Türk G, Sönmez M, Ceribasi AO, Yüce A & Atessahin A (2010) Attenuation of cyclosporine A-induced testicular and spermatozoal damages associated with oxidative stress by ellagic acid. *Int Immunopharmacol* 10(2): 177–182. UE 2016. EU register of nutrition and health claims made on foods. Disponible en: <http://ec.europa.eu/nuhclaims/>
- USDA (United States Department of Agriculture) (2007) Nutrient data laboratory. <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/search>
- Vergara S, Mena P, Marti N, Saura D & Valero M (2013) Approaches to understanding the contribution of anthocyanins to the antioxidant capacity of pasteurized pomegranate juices. *Food Chemistry* 141(3): 467465
- Viuda-Martos M, Fernandez-Lopez J & Perez-Alvarez JA (2010) Pomegranate and its many functional components as related to human health: a review, *Compr. Rev. Food. Sci. Food. Saf.* 9: 635–654
- Viuda-Martos M, Ruiz-Navajas Y, Fernández-López J & Pérez-Álvarez JA (2011) Spices as functional foods: a review. *Crit Rev Food Sci Nut* 51(1): 13-28.
- Vlachojannis C, Zimmermann BF & Chrubasik-Hausmann S (2015) Efficacy and Safety of Pomegranate Medicinal Products for Cancer. *J. Evid. Based Complementary Altern. Med.* Article ID 258598.
- WHO (1999) Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, World Health Organization (WHO/NCD/NCS/99.2)
- WHO (2015) Diabetes Nota Descriptiva N° 312. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/> (Visitada en Septiembre 2016).
- Wu D, Ma X & Tian W (2013). Pomegranate husk extract, punicalagin and ellagic acid inhibit fatty acid synthase and adipogenesis of 3T3-L1 adipocyte. *Journal of Functional Foods.* 5(2):633-641
- Yaidikar L, Byna B & Thakur SR (2014) Neuroprotective effect of punicalagin against cerebral ischemia reperfusion-induced oxidative brain injury in rats. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 23(10): 2869-78
- Yaidikar L & Thakur SR (2015) Punicalagin attenuated cerebral ischemia-reperfusion insult via inhibition of proinflammatory cytokines, up-regulation of Bcl-2, down-regulation of Bax, and caspase-3. *Mol Cell Biochem* 402(1-2):141-148
- Yang Y, Xiu J, Zhang L, Qin C & Liu J (2012) Antiviral activity activity of punicalagin toward human enterovirus 71 in vitro and in vivo. *Phytomedicine* 20(1):67-70
- Yuan T, Ma H, Liu W, Niesen DB, Shah N, Crews R, Rose KN, Vatter DA & Seeram NP (2016). Pomegranate's Neuroprotective Effects against Alzheimer's Disease are mediated by Urolithins, its ellagitannin-gut microbial derived metabolites. *ACS Chem Neurosci* 7(1):26-33
- Zahin M, Ahmad I, Gupta RC & Aqil F (2014) Punicalagin and ellagic acid demonstrate antimutagenic activity and inhibition of benzo[a]pyrene induced DNA adducts. *Biomed Res Int* 467465

Hay muchos mundos
dentro de mí



conocerlos depende
de ti