



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS Y DE LA SALUD

TESIS

**EVALUACIÓN DEL MICROENCAPSULADO DE
JUGO DE GRANADA COMO ANTIHIPERTENSIVO
EN EL POSTPRANDIO EN PACIENTES CON
HIPERTENSIÓN LEVE**

Para obtener el título de
Maestra en Ciencias Biomédicas y de la Salud

PRESENTA

LTF. Perfecta Cabrera Garcia

Director (a)

Dr. Gabriel Betanzos Cabrera

Codirector (a)

Dra. Deyanira Ojeda Ramírez

Comité tutorial

Dr. José Alberto Ariza Ortega
Dra. Jeannett Alejandra Izquierdo Vega
Dr. Tomas Eduardo Fernández Martínez

Pachuca de Soto, Hidalgo., agosto, 2023



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
Instituto de Ciencias de la Salud
School of Medical Sciences
Área Académica de Medicina
Department of Medicine

11/07/2023

Asunto: Autorización de impresión

Mtra. Ojuky del Rocío Islas Maldonado
Directora de Administración Escolar
Presente.

El Comité Tutorial de la **TESIS** del programa educativo de posgrado titulada **"Evaluación del microencapsulado de jugo de granada como antihipertensivo en el postprandio en pacientes con hipertensión leve"**, realizado por la sustentante **Perfecta Cabrera García** con número de cuenta Y00478 perteneciente al programa de **Maestría en Ciencias Biomédicas y de la Salud**, una vez que ha revisado, analizado y evaluado el documento recepcional de acuerdo a lo estipulado en el Artículo 110 del Reglamento de Estudios de Posgrado, tiene a bien extender la presente:

AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN

Por lo que la sustentante deberá cumplir los requisitos del Reglamento de Estudios de Posgrado y con lo establecido en el proceso de grado vigente.

Atentamente

"Amor, Orden y Progreso"

Pachuca, Hidalgo a 11 de julio de 2023

El Comité Tutorial

Gabriel Betanzos Cabrera
Director



Deyanira Ojeda Ramírez
Co-directora

Jeannett Alejandra Izquierdo Vega
Miembro del comité

Tomás Eduardo Fernández Martínez
Miembro del comité

ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA

José Alberto Ariza Ortega
Miembro del comité

Circuito ex-Hacienda La Concepción s/n Carretera
Pachuca Actopan, San Agustín Tlaxiaca, Hidalgo,
México. C.P. 42160
Teléfono: 52 (771) 71 720 00 Ext. 4308, 2361, 4346, 4310
medicina@uaeh.edu.mx



www.uaeh.edu.mx

Durante el desarrollo de estos estudios, se contó con una beca de manutención otorgada por el Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCyT), número de beca 771994, con número de CVU 986264.

Agradezco a la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo por la oportunidad de formar parte de la comunidad de alumnos egresados de la Maestría en Ciencias Biomédicas y de la Salud.

Agradezco a la Secretaría de Salud por la oportunidad y apoyo para llevar a cabo el proyecto de investigación en sus instalaciones, así como contar con el apoyo del personal de enfermería en los Centro de Salud Jesús del Rosal a cargo de la M.C. Tamara Pérez Téllez y el Centro de Salud el Paraíso a cargo del C.D. Marvin Gustavo Germán López.

Este trabajo obtuvo un reconocimiento de tercer lugar en la categoría de Innovación de Alimentos, al trabajo presentado y titulado “Evaluación del microencapsulado de jugo de granada como antihipertensivo en el postprandial en pacientes con hipertensión leve” por la Universidad Iberoamericana de México, el 09 de septiembre de 2022, en la Ciudad de México, con motivo del 50 aniversario de la Lic. en Nutrición y Ciencias de la Alimentación.

Este trabajo, fue acreedor de una estancia de investigación en Alemania, a través de la convocatoria Mujeres con Ciencia, el pasado 11 de junio de 2022.

Asimismo, obtuvo un reconocimiento de participación en el concurso de carteles sobre Salud Pública, con motivo del Segundo Congreso de Salud Pública “Salud Mental para todos”, presentado y titulado “Evaluación del microencapsulado de jugo de granada como antihipertensivo en el postprandial en pacientes con hipertensión leve” por la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Instituto de Ciencias de la Salud, el 11 de mayo de 2023, en San Agustín, Tlaxiaca, Hidalgo.

Agradecimientos

A mis padres, gracias por haberme enseñado a seguir en la lucha de mis metas, aspiraciones y propósitos, por hacerme saber que todo es posible, que debo prepararme cada día y nunca dejar de aprender.

A Gabriel Betanzos Cabrera del Área Académica de Nutrición y Dra. Deyanira Ojeda Ramírez del Instituto de Ciencias Agropecuarias, muchas gracias por su enseñanza, sabiduría y experiencia compartida, sin su apoyo este logro no habría sido posible, gracias por su guía y paciencia.

Dr. Néstor Alonso Sánchez Ortiz del Instituto Nacional de Salud Pública y M.C.A. Héctor Enrique Fabela Illescas de la Jurisdicción Sanitaria II de Tulancingo, gracias por colaborar en la orientación de este trabajo.

Gracias a mis docentes por su conocimiento compartido para que mi formación educativa fuera objetiva, gracias a mi comité tutorial por sus revisiones y observaciones, fueron parte elemental en la escritura de este trabajo.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL	i
ÍNDICE DE FIGURAS	vi
ÍNDICE DE TABLAS	vii
ABREVIATURAS	ix
RESUMEN	
ABSTRACT	
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	2
2.1 <i>Generalidades</i> -----	2
2.1.1 <i>Hipertensión arterial</i> -----	2
2.1.2 <i>Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)</i> -----	5
2.1.3 <i>Plantas con actividad antihipertensiva</i> -----	9
2.1.4 <i>Granada (Punica granatum L.)</i> -----	10
2.1.5 <i>Microencapsulación</i> -----	14
2.2 <i>Antecedentes del problema</i> -----	21
2.2.1 <i>Efecto del jugo de granada sobre la ECA</i> -----	21
2.3 <i>Planteamiento del problema</i> -----	22
III. JUSTIFICACIÓN	24
IV. HIPÓTESIS	25
V. OBJETIVOS	25
5.1 <i>Objetivo General</i> -----	25
5.2. <i>Objetivos Específicos</i> -----	25
VI. MATERIALES Y MÉTODOS	26
6.1 <i>Tipo y diseño de estudio</i> -----	26
6.2 <i>Obtención del fruto y extracción del jugo</i> -----	26
6.3 <i>Cuantificación de fenoles totales, flavonoides y antocianinas</i> -----	26
6.3.1 <i>Fenoles Totales</i> -----	26
6.3.2 <i>Flavonoides</i> -----	27
6.3.3 <i>Antocianinas Totales</i> -----	27
6.4 <i>Determinación de la actividad antioxidante por ABTS^{•+} y DPPH[•]</i> -----	28
6.4.1 <i>Determinación de la actividad antioxidante por ABTS^{•+}</i> -----	29

6.4.2 .Determinación de la capacidad antioxidante por DPPH• -----	29
6.5. Obtención del microencapsulado de granada-----	30
6.6 Evaluación del microencapsulado de jugo de granada como antihipertensivo en pacientes con HTA leve-----	30
6.6.1 Tamaño de la muestra y muestreo -----	30
6.6.2 Selección de la población-----	32
6.6.3 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación -----	32
6.6.4 Desayuno proporcionado para el estudio postprandial-----	32
6.6.5 Diseño Experimental-----	33
6.6.6 Definición operacional de variables -----	34
6.7 Prueba (Principio y procedimiento)-----	35
6.7.1 Toma y registro de presión arterial -----	35
6.7.2 Microencapsulado-----	36
6.7.3 Procedimiento general -----	37
6.8 Análisis estadístico -----	37
VII. RESULTADOS	38
7.1 Determinación de contenidos totales de fenoles, flavonoides, antocianinas en MEG y JG--	38
7.2 Determinación de la capacidad antioxidante en MEG y JG por ABTS•+ y DPPH• -----	39
7.3 Ensayo postprandial con pacientes con HTA leve-----	40
7.4 Efecto de la intervención en cada paciente del grupo tratado con AG en postprandio -----	41
7.5 Efecto de la intervención en cada paciente del grupo tratado con PL en postprandio-----	42
7.6 Efecto de la intervención en el grupo con ministración de FA postprandio -----	43
7.7 Efecto de la intervención en el grupo con ministración de JG postprandio -----	44
7.8 Efecto de la intervención en el grupo con ministración de MEG postprandio -----	45
7.9 Efecto postprandio según el grupo y producto ministrado de PAS y PAD-----	46
7.10 Efecto postprandio según el grupo y producto ministrado al tiempo 0 y 120-----	47
VIII. DISCUSIÓN	48
IX. CONCLUSIONES	56

X. RECOMENDACIONES	56
XI. REFERENCIAS	57
XII. ANEXOS	70
<i>12.1 Carta de consentimiento informado</i> -----	70
<i>12.2 Reporte nutrimental promedio del desayuno.</i> -----	72
<i>12.3 Encuesta verbal</i> -----	73
<i>12.4 Oficio de aprobación por el comité de ética en investigación de ICSSa</i> -----	74
<i>12.5 Oficio de aprobación por el comité de ética SSA</i> -----	75
<i>12.6 Oficio de aprobación por el comité de investigación SSA</i> -----	76

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Regulación de la presión arterial, Sistema SRAA.	8
Figura 2. Partículas del Sistema Reservorio.....	15
Figura 3. Morfología de los diferentes tipos de microcápsulas del sistema matricial.	16
Figura 4. Diseño experimental	33
Figura 5. Resultados de los valores de la PAS y PAD de los pacientes con ministración de AG.41	
Figura 6. Resultados de los valores de la PAS y PAD de los pacientes con ministración de PL. 42	
Figura 7. Resultados de los valores de la PAS y PAD de los pacientes con ministración de FA. 43	
Figura 8. Resultados de los valores de la PAS y PAD de los pacientes con ministración de JG..44	
Figura 9. Resultados de los valores de la PAS y PAD de los pacientes con ministración de MEG.	45
Figura 10. Resultados de los valores de PAS y PAD de los pacientes en T0 y T120, según el grupo de ministración correspondiente.	47

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de hipertensión según la Organización Panamericana de la Salud (OPS) / Séptimo Informe del Comité Nacional (JNC-7).	2
Tabla 2. Antihipertensivos orales de acuerdo con el Séptimo Comité Nacional de Unión.	4
Tabla 3. Flor, fruto o verdura con propiedades antihipertensivas.	9
Tabla 4. Posición Estatal en la producción de granada en el año 2021.....	11
Tabla 5. Nutrimientos presentes en la Granada. Contenido en 100 g de porción comestible.....	12
Tabla 6. Principales compuestos presentes en las diversas partes del árbol de granada y su fruto.	13
Tabla 7. Tecnologías de microencapsulación según el método que utilizan	18
Tabla 8. Materiales de microencapsulación según su origen	19
Tabla 9. Definición conceptual y definición operacional de las variables.....	34
Tabla 10. Contenido de fenoles, flavonoides, antocianinas, MEG y JG.....	38
Tabla 11. Determinación de la capacidad antioxidante en el MEG y JG, con las técnicas ABTS ^{•+} y DPPH [•] en liofilizado.....	39
Tabla 12. Datos basales de los pacientes representados con la media, + DE, según cada grupo experimental.	40
Tabla 13. Porcentaje de cambio y disminución de unidades de mmHg en PAS y PAD.....	46

ABREVIATURAS

AE	Ácido eláxico
ECA	Enzima convertidora de angiotensina
ETs	Elagitaninos
EO	Estrés oxidativo
EROs	Especies Reactivas de Oxígeno
FAPGG	N-[3-(2-furil)acriloil]-L-fenilalanilglicilglicina
FAP	Furilacriloilfenilalanina
g	Gramo
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
HTA	Hipertensión arterial
IC	Concentración inhibitoria
ICAp	Instituto de Ciencias Agropecuarias
ICSA	Instituto de Ciencias de la Salud
JG	Jugo de granada
MEG	Microencapsulado de Granada
mg	Miligramo
min	Minutos
mL	Mililitro
mm	Milímetro
mmHg	Milímetros de mercurio
MS	Muestra de suero sanguíneo
nm	Nanómetro
NO	Óxido nítrico
NOS III	Óxido nítrico sintasa endotelial
PA	Presión Arterial
PAS	Presión Arterial Sistólica
PAD	Presión Arterial Diastólica
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
SIAP	Servicio de Información Agroalimentaria y Pesquera
SSH	Secretaría de Salud de Hidalgo
μL	Microlitro
μm	Micrómetro
μg	Microgramo

RESUMEN

La hipertensión arterial (HTA) predispone el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. El presente trabajo evaluó un microencapsulado de jugo de granada (MEG) como antihipertensivo en pacientes con HTA leve (140-159 / 90-99 mmHg). Primeramente, se determinó la cantidad de fenoles, flavonoides, antocianinas y la actividad antioxidante que se encontraba en jugo fresco de granada (JG) y MEG. Posteriormente, se evaluó el efecto antihipertensivo postprandial. Se reclutaron sujetos, que consumieron un desayuno de 2000 kcal., se formaron 5 grupos con 5 pacientes cada uno, organizados como sigue: JG: 150 mL de jugo fresco, MEG: 20 g de microencapsulado, placebo (PL): 20 g de maltodextrina, fármaco habitual (FA) y agua (AG): 150 mL de H₂O. La presión arterial (PA) se tomó antes y después del desayuno (30, 60, 90 y 120 min). La diferencia en los valores de PA en función del tiempo se analizó mediante un modelo de regresión lineal binaria. El MEG obtuvo el mayor contenido de fenoles (14.84 ± 0.03 mg de equivalente de ácido gálico / g liofilizado) y flavonoides (9.20 ± 0.50 mg de equivalente de quercetina/g liofilizado) respecto al JG, éste último obtuvo un mayor contenido en antocianinas (3.06 ± 0.009 mg de 3-glucósido de Cianidina/g liofilizado) y capacidad antioxidante (ABTS^{•+} 3 ± 0.05 / DPPH[•] 3.74 ± 0.04 mg de equivalente de trolox / g de liofilizado). En la presión sistólica, únicamente FA mostró significancia en los minutos 90 y 120 (0.0 y 0.01), mientras que, en la presión diastólica hubo diversas diferencias estadísticamente significativas. MEG a partir de tiempos 30 - 120 min, los grupos JG, FA y PL en los tiempos 60 - 120 min, la reacción de JG fue similar a FA, AG únicamente a los 90 min. En general, los resultados sugieren que MEG tuvo un efecto antihipertensivo moderado.

Palabras clave: *antihipertensivo, hipertensión arterial, jugo fresco de granada, microencapsulado de jugo de granada, postprandial.*

ABSTRACT

Arterial hypertension (AHT) predisposes the development of cardiovascular diseases. The present work evaluated microencapsulated pomegranate juice (MEG) as an antihypertensive in patients with mild hypertension (140-159 / 90-99 mmHg). First, was determined the content of phenols, flavonoids, anthocyanins, and antioxidant activity was in fresh pomegranate juice (JG) and MEG. Subsequently, the postprandial antihypertensive effect was evaluated. subjects were recruited, who consumed a breakfast of 2000 kcal. Five groups were formed with 5 patients each, organized as follows: JG: 150 mL of fresh juice, MEG: 20 g of microencapsulation, placebo (PL): 20 g of maltodextrin, usual drug (FA) and water (AG): 150 mL of H₂O. Each subject's blood pressure (BP) was taken before and after breakfast (30, 60, 90, and 120 min). The difference in BP values as a function of time was analyzed using a binary linear regression model. The MEG obtained the highest content of phenols (14.84 ± 0.03 mg of gallic acid equivalent/g lyophilized) and flavonoids (9.20 ± 0.50 mg of quercetin equivalent/g lyophilized) compared to JG, the latter obtained a higher content of anthocyanins (3.06 ± 0.009 mg Cyanidin 3-glucoside / g lyophilized) and antioxidant capacity (ABTS●+ 3 ± 0.05 / DPPH● 3.74 ± 0.04 mg trolox equivalent / g lyophilized); in systolic pressure, only AF showed significance at minutes 90 and 120 (0.0 and 0.01), while in diastolic pressure there were various statistically significant differences. MEG from times 30 - 120 min, the JG, FA, and PL groups at 60 - 120 min, the JG reaction was similar to FA, AG only at 90 min. Overall, the results suggest that MEG had a moderate antihypertensive effect.

Keywords: *hypertensive, Arterial hypertension, fresh pomegranate juice, microencapsulated pomegranate juice, postprandial.*

I. INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial es una enfermedad con serios problemas de salud pública, debido a que predispone al desarrollo de enfermedades cardiovasculares que ponen en riesgo la vida de los individuos. En la actualidad existe la búsqueda de compuestos naturales como son los frutos o las plantas con actividad antihipertensiva. El fruto de granada ha demostrado propiedad antihipertensiva. Más adelante en el marco teórico se describe la composición del fruto de granada y la descripción de los estudios que apoyan la actividad antihipertensiva de la granada.

En otras secciones se exponen los elementos correspondientes al objetivo general y objetivos específicos, la justificación e hipótesis. La tercera sección muestra los métodos y materiales que fueron necesarios para poder llevar a cabo este proyecto de investigación. En la metodología se describe la determinación del contenido de fenoles, flavonoides y antocianinas, la determinación de la capacidad antioxidante por ABTS●+ y DPPH● contenidas en el JG y MEG. Para el ensayo clínico, se requirió de una población con características específicas determinadas por los criterios de inclusión, exclusión y eliminación, se menciona el diseño experimental, la definición operacional de las variables y los aspectos éticos.

La cuarta sección muestra los resultados obtenidos en la parte experimental, la discusión, y la conclusión a la cual se ha podido llegar de acuerdo con los datos obtenidos, así como las recomendaciones que se han determinado pueden ser benéficas para los pacientes con hipertensión.

La quinta sección corresponde a la enumeración de las referencias bibliográficas que fueron consultadas y utilizadas en el presente trabajo, para sustentar su desarrollo. Finalmente se muestra el apartado de anexos, en dónde se encuentra la carta de consentimiento informado para cada uno de los sujetos de estudio, la tabla de aporte calórico del desayuno para el ensayo clínico, encuesta verbal, y los oficios de aprobación por el comité de ética e investigación de la SSA.

II. ANTECEDENTES

2.1 Generalidades

2.1.1 Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) o presión arterial elevada, se caracteriza por el aumento sostenido de la presión arterial (PA) que es la presión que ejerce la sangre en las paredes de los vasos sanguíneos, ya sea sistólica (≥ 140 mmHg) o diastólica (≥ 90 mmHg) o de ambas. Su etiología es variable y es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. (1) La HTA está asociada con cambios estructurales cardiovasculares que implican un riesgo incrementado de morbilidad y mortalidad. (2)

2.1.1.1 Clasificación de la HTA.

Con base en los valores de presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD), la HTA se clasifica en grados según la Organización Panamericana de la Salud (OPS) / Séptimo Comité Nacional de unión, JNC-7 por sus siglas en inglés (The Eighth Joint National Committee),

Tabla 1. (3)

Tabla 1. Clasificación de hipertensión según la Organización Panamericana de la Salud (OPS) / Séptimo Informe del Comité Nacional (JNC-7).

Categoría	Sistólica	Diastólica
Prehipertensión	120 - 139 mmHg	80 - 89 mmHg
Hipertensión grado 1 (leve)	140 - 159 mmHg	90 - 99 mmHg
Hipertensión grado 2	≥ 160 mmHg	≥ 100 mmHg

(4)

2.1.1.2 Implicaciones de la hipertensión en la salud

La HTA, es el principal factor de riesgo mundial de desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Aún con los programas preventivos de concientización, tratamiento y control de la hipertensión, el número de pacientes con hipertensión es alto. (5) Los pacientes con hipertensión tienen un riesgo mayor más elevado de infarto de miocardio u otro evento coronario y por lo tanto tener un riesgo de alcanzar la muerte. (2) El aporte de oxígeno al miocardio en los pacientes con hipertensión se puede limitar por la enfermedad arterial mientras que las demandas de oxígeno están a menudo aumentadas debido al incremento de impedancia en la eyección del ventrículo izquierdo y la presencia frecuente de la hipertrofia ventricular izquierda. (6) Los principales órganos que son sensibles a los efectos dañinos de la HTA son el corazón, los riñones, el cerebro, los ojos y los vasos de la red arterial sistémica que suministra sangre a esos órganos. (7) El progreso de la HTA está fuertemente asociado con anomalías cardíacas y vasculares funcionales y estructurales que dañan el corazón, los riñones, el cerebro, la vascularización y otros órganos, además conducen a morbilidad y muerte prematuras. (5)

2.1.1.3 Tratamiento farmacológico de la HTA

Los procesos de remodelación de tejidos y órganos inducidos por la hipertensión pueden afectar la fisiología y la estructura del corazón, las arterias, los riñones y el cerebro. (8,9) Así, la presentación de complicaciones de órganos diana en pacientes hipertensos puede reflejar diferentes anomalías fisiopatológicas. (10) Por tanto, cada caso debe analizarse en forma individual y no se debe considerar que los pacientes en grado I solo requieren tratamiento no farmacológico; por el contrario, se debe intensificar la búsqueda de daños en órganos diana, como retinopatía o microalbuminuria, o datos compatibles con hipertrofia ventricular, que obliguen al tratamiento farmacológico. (8) Cuando la monoterapia en dosis adecuadas falla en el control de la presión, los pacientes requieren iniciar la terapia con dos o más medicamentos antihipertensivos para obtener cifras por debajo de 140 / 90 mmHg en presentaciones farmacológicas separadas o en combinaciones en dosis fijas, (2,11) de acuerdo con el JNC-7 se debería iniciar la terapia con dos medicamentos, como la combinación de un tiazídico asociado a Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina, Bloqueadores de los Receptores de Angiotensina II, calcio-antagonista o β bloqueador. (11,12,13) Existen diversos medicamentos que son utilizados en el

tratamiento de la HTA, la **Tabla 2**, muestra aquellos usados en inhibir la enzima convertidora de angiotensina (ECA).

Esta enzima es clave en regular la presión sanguínea, ya que participa en la conversión de angiotensina I en angiotensina II, y los fármacos suelen estar dirigidos para evitar que se genere la angiotensina II, mediante el bloqueo de la ECA.

Tabla 2. Antihipertensivos orales de acuerdo con el Séptimo Comité Nacional de Unión.

Clase	Medicamento	Dosis usual. Rango de dosis en mg / día	Frecuencia diaria usual
Diuréticos tiazídicos	Clorotiazida	125-500	1-2
	Clortalidona	12.5-25	1
	Hidroclorotiazida	12.5-50	1
	Polítiazida	2-4	1
	Indapamida	1.25-2.5	1
	Metolazona	0.5-1.0	1
	Metolazona	2.5-5	1
Diuréticos de asa	Bumetanida	0.5-2	2
	Furosemida	20-80	2
	Torasemida	2.5-10	1
Diuréticos ahorradores de potasio	Amilorida	5-10	1-2
	Triamtereno	50-100	1-2
Bloqueadores de los receptores de aldosterona	Eplerenona	50-100	1
	Espironolactona	25-50	1
Beta bloqueadores (BBs)	Atenolol	25-100	1
	Betaxolol	5-20	1
	Bisoprolol	2.5-10	1
	Metoprolol	50-100	1-2
	Metoprolol de liberación prolongada	50-100	1
	Nadolol	40-120	1
	Propranolol	40-160	2
	Propranolol de acción prolongada	60-180	1
	Timolol	20-40	2
BBs con actividad simpaticomimética intrínseca	Acebutolol	200-800	2
	Penbutolol	10-40	1
	Pindolol	10-40	2
Alfa y BBs combinados	Carvedilol	12.5-50	2
	Labetalol	200-800	2
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs)	Benazepril	10-40	1
	Captopril	25-100	2
	Enalapril	5-40	1-2
	Fosinopril	10-40	1
	Lisinopril	10-40	1
	Moexipril	7.5-30	1
	Perindopril	4-8	1
	Quinapril	10-80	1
	Ramipril	2.5-20	1
	Trandolapril	1-4	1
Antagonistas de receptores de la angiotensina II (ARA II)	Candesartan	8-32	1
	Eprosartan	400-800	1-2

	Irbesartan	150-300	1
	Losartan	25-100	1-2
	Olmesartan	20-40	1
	Telmisartan	20-80	1
	Valsartan	80-320	1-2
Bloqueadores de los canales del calcio (BCC) no dihidropiridínicos	Diltiazem de liberación prolongada	180-420	1
	Diltiazem liberación prolongada	120-540	1
	Verapamilo liberación inmediata	80-320	2
	Verapamilo acción prolongada	120-480	1-2
	Verapamilo	120-360	1
Bloqueadores de los canales del calcio (BCC) dihidropiridínicos	Amlodipino	2.5-10	1
	Felodipino	2.5-20	1
	Isradipino	2.5-10	2
	Nicardipino de liberación sostenida	60-120	2
	Nifedipina de acción prolongada	30-60	1
	Nisoldipina	10-40	1
Alfa I bloqueadores	Doxazosin	1-16	1
	Prazosin	2-20	2-3
	Terazosin	1-20	1-2
Alfa 2 agonistas centrales y otras drogas que actúan centralmente	Clonidina	0.1-0.8	2
	Clonidina en parche	0.1-0.3	1
	Metildona	250-1,000	2
	Reserpina	0.1-0.25	1
	Guanfacina	0.5-2	1
Vasodilatadores directos	Hidralazina	25 -100	2
	Minoxidil	2.5 -80	1-2

(11)

2.1.2 Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

El SRAA es un regulador de las funciones cardiovascular y renal, es uno de los sistemas vasoactivos endocrino, paracrino, e intracrino más importantes en la regulación fisiológica de la PA cardiovascular, la función renal, y por tanto el desarrollo de de este tipo. (14)

La renina es una enzima peptídica de la superfamilia de las aspartil-proteasas, se almacena en gránulos secretores en el interior de las células yuxtaglomerulares, de donde puede salir a la circulación en forma intacta o procesada como renina, secretada de una manera regulada. (15) El angiotensinógeno: es un péptido secretado por el hígado, que circula en la fracción 1–2 globulina del plasma, activado por la renina para producir angiotensina I (AI), sin mayor actividad biológica. AI es transformada en angiotensina II (AII), a través de la actividad de la ECA, cuando el nivel de angiotensinógeno aumenta, se incrementa la conversión tanto a AI como a AII. La producción hepática de angiotensinógeno es estimulada por los glucocorticoides, los estrógenos, la tiroxina, y la misma AII, este aumento de la producción de angiotensinógeno contribuye a la hipertensión.

(14)

La angiotensina II estimula la producción de endotelinas, (16) es un vasoconstrictor muy potente de la circulación, es el resultante de la acción de la ECA sobre AI. (17) La ECA es una metaloproteasa que requiere la presencia de zinc en el sitio activo, y participa en la degradación de péptidos. Las acciones de la AII incluyen la inducción de la contracción de músculo liso vascular, la estimulación de la síntesis y secreción de aldosterona en la zona glomerular de la corteza suprarrenal, la facilitación de la liberación de noradrenalina en las fibras terminales adrenérgicas y la modulación del transporte de sodio a nivel de las células tubulares renales. AII aumenta asimismo el estrés oxidativo al activar las oxidasas NADH y NADPH. (8)

2.1.2.1 Activación del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)

El SRAA es una cascada hormonal que se inicia a través de la síntesis de renina en el aparato yuxtglomerular, la angiotensina I es un decapeptido inactivo al que la ECA convierte en angiotensina II, péptido biológicamente activo. La angiotensina II ejerce la mayoría de sus funciones, como la vasoconstricción y la reabsorción de sodio en el túbulo renal, a través del receptor de la angiotensina II. En contraste, al receptor de la angiotensina II se le atribuyen los efectos opuestos, entre ellos, vasodilatadores y antiproliferativos. (18) El receptor AT-1 de la angiotensina pertenece a la familia de las siete proteínas G de recubrimiento transmembranal.

El SRAA, se localiza primariamente en las glándulas suprarrenales, el músculo liso vascular, el riñón y en el corazón. En el cerebro se localiza en áreas específicas implicadas con la acción de la AGII, la liberación de vasopresina y el control neurogénico de la PA como son las regiones circunventriculares, el hipotálamo, el núcleo supraquiasmático y el núcleo del conducto solitario. La estimulación del receptor AT-1 produce la activación de la fosfolipasa C y la movilización de calcio, como la activación de la cinasa de proteínas C y cinasa MAP, además produce la estimulación de la transcripción génica y la actividad de la oxidasa de NADH / NADPH con lo cual se genera la formación de ion superóxido y peróxido de hidrógeno en cuestión de horas. (18) La distribución de enzima convertidora de angiotensina II es más restringida que la de ECA, se ubica preferentemente en el corazón y riñón. (19)

2.1.2.2 Regulación

El SRAA consiste en una secuencia de reacciones diseñadas para ayudar a regular la PA, cuando esta baja, los riñones liberan la enzima renina en el torrente sanguíneo, para interactuar como primer fragmento con la proteína angiotensina I, para ser dividida por la ECA, el segundo fragmento corresponde a la angiotensina II, (8) es una hormona que provoca la vasoconstricción de las paredes musculares de las arteriolas para aumentar la presión arterial, además de colaborar para liberar la hormona aldosterona por las glándulas suprarrenales y la vasopresina que es una hormona antidiurética, la aldosterona y vasopresina retienen sodio y potasio, esto necesita de la participación de los riñones, provocando la retención de agua, lo que aumenta el nivel del volumen sanguíneo y por tanto la PA, el SRRA es importante para regular la PA, contribuyendo a la salud. La primera producción, a partir de angiotensinógeno o sustrato de la renina (una alfa 2 globulina de origen hepático), es la angiotensina I, esta se convierte en el octapéptido angiotensina II (A II), pero también puede formarse una angiotensina 1-7 (A1-7) de actividad vasodepresora. La reacción de AI a AII es catalizada por la ECA, localizada en los capilares pulmonares, la membrana luminal de las células endoteliales, el glomérulo y otros órganos. (20) La secreción de renina por las células yuxtglomerulares está controlada por señales intrarrenales tales como la presión de perfusión renal y la composición del líquido tubular y extrarrenales, debidas a cambios en la ingesta de sodio, potasio o calcio y por el sistema nervioso simpático. La secreción de renina refleja la influencia de estas numerosas señales, integradas por las células yuxtglomerulares a través de diversos mensajeros secundarios intracelulares, tales como el AMP cíclico y el calcio citosólico. (8)

Las células yuxtglomerulares están localizadas en la arteriola aferente del glomérulo y captan los cambios o variaciones de la presión de perfusión: ante una presión reducida se aumenta la secreción y ante un aumento de la presión de perfusión se inhibe la secreción de la renina. (8)

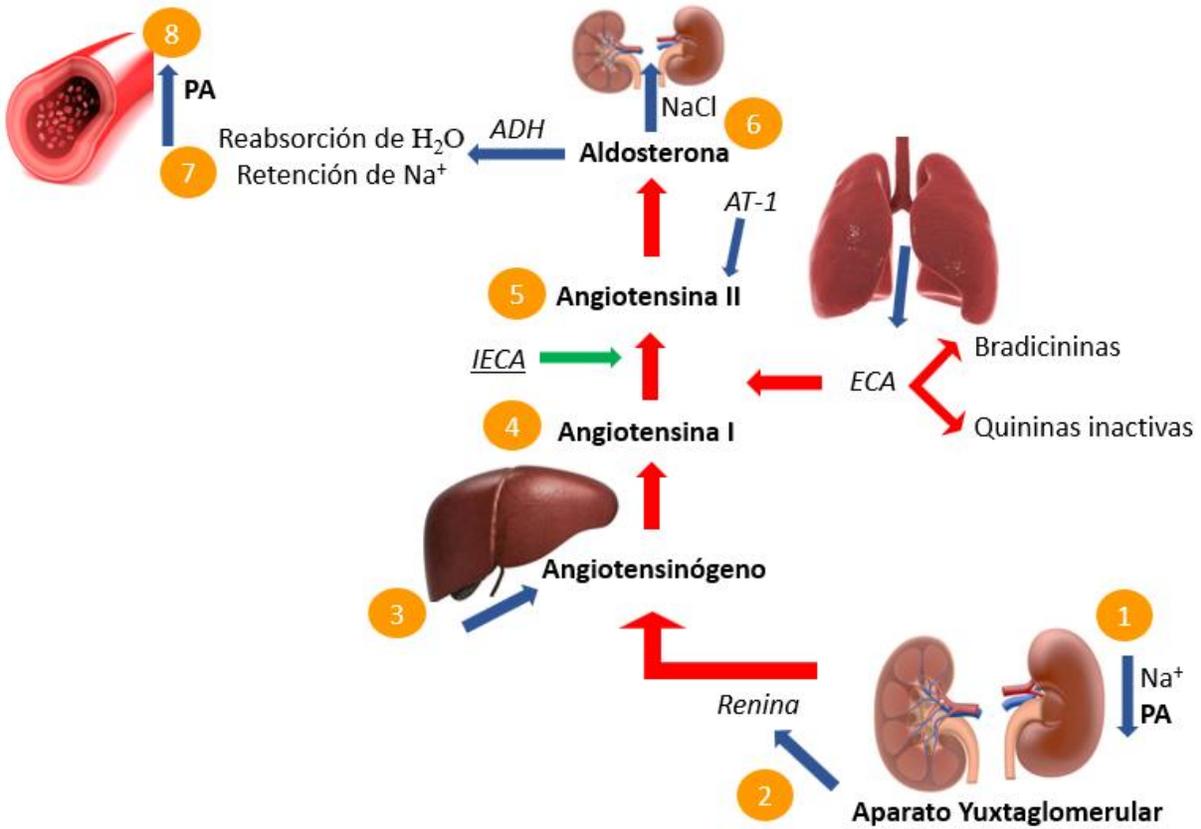


Figura 1. Regulación de la presión arterial, Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA). 1) El aparato yuxtaglomerular se activa al identificar una disminución de PA, hipovolemia o disminución de sodio (Na⁺), por lo tanto 2) secreta renina, esta enzima convertirá 3) al angiotensinógeno proveniente del hígado, 4) en angiotensina I, ésta deberá ser transformada en 5) angiotensina II en el endotelio del pulmón, debido a la ECA, así mismo, la angiotensina II actúa en los receptores de AT-1 del músculo liso, para generar una vasoconstricción y aumentar la PA, mientras que la glándula suprarrenal 6) promueve la liberación de aldosterona, para retener agua y sodio, secretando hidrógeno y potasio, por lo que, las células principales del túbulo colector mediante canales de sodio reabsorberán agua y sodio para aumentar el volumen sanguíneo 7) donde se lleva a cabo la reabsorción de agua y retención de sodio, 8) finalmente aumenta la PA. ADH (hormona antidiurética), NaCl (cloruro de sodio) AT-1 (receptor de angiotensina tipo 1). (Creación propia, 2022).

2.1.2.3 Bloqueo del sistema y sus consecuencias fisiopatológicas

El SRAA está especialmente implicado en la producción y mantenimiento del daño vascular y renal del paciente. Está establecido que la A II, actúa en receptores AT1 y a través de la aldosterona ejerce diferentes efectos: como inducir la vasoconstricción, aumenta la reabsorción de sodio y el estrés oxidativo, promoviendo la secreción cardiovascular y renal de citocinas entre otros. (21) El mecanismo de renoprotección por agentes que bloquean la acción de la angiotensina II puede ser complejo, involucrando factores hemodinámicos que disminuyen la presión intraglomerular. (22)

2.1.3 Plantas con actividad antihipertensiva

El jugo de algunas frutas, poseen propiedades con efectos antihipertensivos, anti ateroscleróticos, antienvejecimiento, así como potentes características antioxidantes, gracias a sus contenidos de fenoles, taninos, flavonoides, catequinas, etc. (1,14,23) La **Tabla 3** muestra algunos vegetales con propiedades asociadas a la disminución de la PA.

Tabla 3. Flor, fruta o verdura con propiedades antihipertensivas.

Flor, fruta o verdura	Propiedades asociadas a la PA	Referencias
Jamaica (<i>Hibiscus sabdariffa</i> L.)	La jamaica posee efectos antihipertensivos e hipocolesterolémicos debido a las antocianinas. La acción antihipertensiva se da como antagonista de la aldosterona e inhibidor de la ECA. Los polifenoles poseen efectos antioxidantes de la inhibición de la oxidación del LDL-C por parte de las antocianinas.	(24,25)
Jitomate (<i>Solanum lycopersicum</i>) Sandía (<i>Citrillus lanatus</i>) Papaya (<i>Cearica papaya</i>) Guayaba agria (<i>Psidium araca</i>)	El licopeno es un carotenoide lipofílico insaturado, que se encuentra en la sandía, papaya, guayaba agria, y jitomate, este puede mejorar la función vascular, por lo tanto, contribuye a la prevención de los trastornos cardiovasculares, debido a efectos endoteliales anti ateroscleróticos, antioxidantes y antihipertensivos.	(26-29)
Granada (<i>Punica granatum</i> L.)	El JG posee efecto inhibitorio sobre la actividad de la ECA debido a sus propiedades antioxidantes.	(30)

2.1.4 Granada (*Punica granatum L.*)

La granada, es un fruto que tiene su origen en Irán y en áreas circundantes del cercano oriente, (31) lugar donde se diseminó a diferentes regiones del mundo. El fruto de granada es producido por un árbol conocido como granado, es una especie de la familia Lythraceae, es una planta cuyo fruto posee propiedades terapéuticas. (32) El granado generalmente se adapta a climas del tipo mediterráneo, generando un fruto sumamente jugoso. Es un arbusto de follaje abundante que posee tronco de ramas torcidas y levemente espinosas, las hojas son de color verde, alargadas, con superficie lisa y brillante, levemente onduladas, poseen una flor acampanada y está conformada por entre 5 y 8 pétalos color naranja brillante. La granada se caracteriza por ser un fruto de forma globosa de aproximadamente 6 a 12 cm de diámetro, con un cáliz en forma de corona, su corteza es de color amarillo con rojizo y verde con zonas rojizas e inclusive al rojo escarlata, es delgada y correosa, recubre una gran cantidad de arilos distribuidos de forma ordenada los cuales contienen al jugo y a la semilla con un sabor que va desde agridulce a dulce. Los arilos son separados por una membrana conocido como pericarpio con sabor astringente, cada arilo contiene una semilla blanquecina de estructura firme, con una dureza variable. (23) Las partes comestibles del fruto de granada (aproximadamente el 50 % del peso total del fruto) lo componen el jugo (80 %) y las semillas (20 %). (33)

2.1.4.1 Producción de granada en México

De acuerdo con los datos reportados en el 2021 por la base de datos del Servicio de Información Agroalimentaria y Pesquera (SIAP), Hidalgo está dentro de los principales estados productores de este fruto, ocupando el segundo lugar (**Tabla 4**). (34)

Tabla 4. Posición Estatal en la producción de granada en el año 2021.

Orden	Estado	Producción obtenida (toneladas)
1	Morelos	1,622.30
2	Hidalgo	1,466.99
3	Guanajuato	1,155.23
4	Jalisco	708.80
5	Chihuahua	333.11
6	Durango	298.90
7	México	182.40
8	Coahuila	128.25
9	Sonora	95.01
10	Baja California	51.03

(34)

2.1.4.2 Producción de granada en Hidalgo

Del cultivo de granada, viven cerca de 250 familias originarios del municipio de Chilcuautila, quienes cuentan con alrededor de 150 mil plantas adultas en producción, volviéndose un puntal económico. De acuerdo con los datos reportados por la base de datos del Servicio de Información Agroalimentaria y Pesquera (SIAP) en el 2021, en el estado de Hidalgo los tres principales municipios con un número considerable de toneladas en producción fueron Tasquillo con 552 toneladas, el segundo lugar fue ocupado por Chilcuautila con 494.88 toneladas y por último se ubicó el municipio de Ixmiquilpan con 247.50 toneladas. (34)

2.1.4.3 Composición nutrimental de granada

El fruto de granada contiene una parte comestible que posee arilos y semillas, y una parte no comestible que corresponde a la cáscara. La cáscara es una fuente importante de compuestos fenólicos, minerales, y polisacáridos complejos, mientras que los arilos, además del agua (85 %), contienen azúcares, pectina, ácidos orgánicos, y compuestos fenólicos (principalmente antocianinas). Además, las semillas contienen proteínas, fibra, vitaminas, minerales, pectina, azúcares, polifenoles, isoflavonas, y el aceite que se deriva de ellas (12 % - 20 %) se caracteriza por poseer un alto contenido de ácidos grasos poli-insaturados como los ácidos linolénico y linoleico, así como otros lípidos como el ácido punícico, el ácido oleico, el ácido esteárico y el ácido palmítico. (35) En la **Tabla 5**, podemos observar los nutrientes presentes en la Granada.

Tabla 5. Nutrientes presentes en la Granada. Contenido en 100 g de porción comestible.

Constituyente	Concentración
Agua (g)	82.5
Fibra alimentaria (g)	3.1
Proteínas (g)	0.7
Lípidos (g)	0.6
Hidratos de carbono (g)	16.7
Glucosa	7.2
Fructosa	7.9
Sacarosa	1.0
Minerales (mg)	
Sodio	7.0
Potasio	290.0
Calcio	80.0
Magnesio	3.0
Fósforo	17.0
Hierro	0.5
Vitaminas (mg)	
Tiamina (vitamina B1)	0.05
Riboflavina (vitamina B2)	0.02
Ácido ascórbico (vitamina C)	7.0
Nicotinamida (niocina)	0.3
Ácidos orgánicos (g)	0.77
Ac. málico	0.1
Ac. Cítrico	0.5

(36)

2.1.4.4 Compuestos bioactivos de la granada

La **Tabla 6** muestra los principales constituyentes de la granada. El JG contiene 1.5 % de pectina, antioxidantes como ácido ascórbico, y polifenoles. El contenido de polifenoles solubles cambia dentro del 0.2 % al 1.0 % según la variedad, químicamente se encuentra constituido por antocianinas (3-glucósido de cianidina, 3,3-diglucósido de cianidina, y 3-glucósido de delphinidina) y antoxantinas (catequinas, taninos elágicos, ácidos gálico y elágico). (33) La punicalagina es el elagitanino principal en el JG, (33) y es el responsable de su alta actividad antioxidante.

Tabla 6. Principales compuestos presentes en las diversas partes del árbol de granada y su fruto.

Componente	Compuestos químicos
Jugo	Antocianinas, glucosa, ácido ascórbico, ácido cafeico, ácido gálico, ácido cafeico, quercetina, ácido elágico, catequina, hierro, aminoácidos y galato de epigallocatequina.
Aceite de granada	Ácido púnicico, ácido gálico y esteroides.
Cáscara de granada	Punicalaginas fenólicas, galato de epigallocatequina, ácido gálico, catequina, quercetina, flavonoles, flavonas, flavononas y antocianidinas.
Hojas de granada	Taninos (punicalina y punicafolina), glucósidos de flavonas, luteolina y apigenina
Flor de granada	Triterpenos, ácido ursólico, ácido gálico, ácidos maslínico y asiático.
Raíces de granada y corteza	Alcaloides de piperidina

(37)

2.1.4.5 Propiedades funcionales de la granada

El fruto de granada tiene diversas propiedades medicinales. Se ha reportado que la cáscara de la fruta posee efecto antibacteriano, antiinflamatorio, (38,39) y antihipertensivo, (30,33) debido a sus compuestos biológicos. Mientras que el aceite extraído de las semillas tiene un efecto en el metabolismo del colesterol. (40) Por otro lado, un extracto etanólico del fruto posee actividad cicatrizante en la piel. (41) Además, el extracto de hojas y fruto de granada han mostrado ser un importante anticancerígeno y antitumoral. (42) El jugo ha evidenciado tener efectos antioxidantes, (43,44) antiaterogénicos, (45) hipotensoras, (46) efectos en enfermedad cardiovascular, (47) y síndrome metabólico. (48,49)

2.1.4.6 Propiedades terapéuticas del jugo de granada.

En un estudio realizado por Aviram y Dornfeld, 2001, se demostró que el consumo diario de 50 mL de JG durante dos semanas disminuyó la presión arterial en mujeres, el efecto se asoció al contenido de polifenoles y su acción inhibitoria de ECA. (30) Además, el JG redujo la regulación a la baja de las lipoproteínas de baja densidad oxidadas del óxido nítrico sintasa endotelial (NOS III) en las células endoteliales coronarias humanas, por consecuencia el JG tuvo efectos benéficos sobre la evolución de las complicaciones vasculares, enfermedad coronaria y aterogénesis en humanos mejorando la bioactividad de NOS III. (50)

2.1.4.7 Almacenamiento de la granada

El jugo no puede ser conservado de forma fresca durante muchos días, pues sufre de ataque microbiológico a temperatura ambiente, la refrigeración es una opción para la conservación, pero de igual forma, solo se pueden almacenar por un par de meses. (51) Es importante conservar condiciones de óptimo almacenamiento, (52,53) para propiciar un tiempo de vida postcosecha. (52) además de cuidar la temperatura durante el almacenamiento, ya que el aumento de esta podría propiciar el deterioro de los arilos de granada, afectando su calidad. (54) Otro de los factores importantes para el almacenaje de granada es la humedad. (52) Las granadas son muy susceptibles a la pérdida de agua, lo que produce arrugamiento de la cáscara, por otra parte, el uso de ceras permite disminuir estas pérdidas de agua, especialmente en condiciones de poca humedad. (54)

2.1.5 Microencapsulación

La microencapsulación se define como la tecnología de envasado de partículas sólidas, líquidas o gaseosas, recubiertas de material con poliméricos delgados, formando pequeñas cápsulas. (15,55) La microencapsulación es un método útil para proteger del deterioro y mejorar su solubilidad en agua, además puede estabilizar las microcápsulas. (56)

El término microcápsula se usa para describir partículas con diámetros entre 1 y 1000 μm que contienen algún tipo de ingrediente deseado. Las partículas de menos de 1 μm se denominan nanopartículas, las partículas mayores de 1000 μm pueden denominarse microgránulos o microcápsulas. El término para describir el contenido de una microcápsula puede ser llamado como agente o sustancia activa, material del núcleo, relleno o fase interna. El material a partir del

cual se forman las cápsulas recibe diversos nombres: revestimiento, membrana, cubierta o pared, (55) que es una capa delgada de pared que envuelve el material activo. (57)

Existen dos tipos de microcápsulas, según su estructura:

1. *Sistema reservorio o capsular*: el material activo se encuentra incluido en una especie de reservorio, puede ser de naturaleza líquida o sólida, el cual se haya envuelto por una película fina del material de recubrimiento. (58)

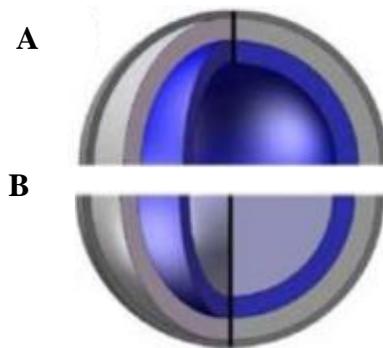


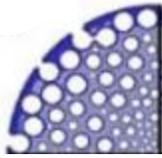
Figura 2. Partículas del Sistema Reservorio.

Cada partícula representa una característica diferente: **A**. Partícula con el interior lleno.

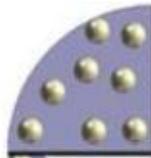
B. Partícula con el interior parcialmente vacío, lo que crea una microcápsula hueca. (58)

2. Sistema matricial: el material activo se encuentra altamente disperso en la matriz polimérica.

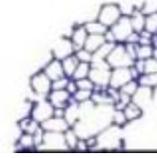
A. Estructura en forma de espuma.



B. Estructura con material activo disperso.



C. Estructura en forma de red.



D. Estructura con microcápsulas dispersas en la matriz.



E. Microcápsula irregular.

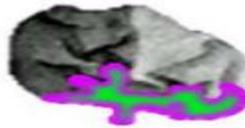


Figura 3. Morfología de los diferentes tipos de microcápsulas del sistema matricial.

A. Estructura en forma de espuma, el material activo se encuentra repartido en toda la microcápsula y la cubierta o bien permanece intacta. **B.** El material activo está disperso en la matriz que sirve como cubierta, se observa como esfera llena. **C.** Estructura abierta en forma de red. **D.** Microcápsulas en las que el material activo está disperso en la matriz, mismo que sirve como cubierta en la periferia. **E.** Microcápsulas en las que el material activo está disperso en la matriz, mismo que sirve como cubierta en la periferia. (58)

2.1.5.1 Microencapsulación de compuestos bioactivos

La microencapsulación tiene numerosas aplicaciones en áreas como la industria farmacéutica, agrícola, médica, y alimentaria, siendo ampliamente utilizado en el encapsulado de aceites esenciales, colorantes, aromatizantes, edulcorantes, microorganismos, entre otros. (40) La tecnología de microencapsulación contribuye potencialmente a los productos alimenticios, debido a los fenómenos de transporte de masa y las propiedades de los materiales de recubrimiento, que brindan protección a los componentes sensibles de los alimentos como los factores ambientales (el agua, la luz, el calor), e incluso a la pérdida de vitaminas, sales y sabores. El microencapsulado ofrece una ventaja, al poder convertir líquidos en polvos o aislar componentes específicos de los alimentos para su almacenamiento, (55) siendo la pared de la microcápsula la encargada de controlar la difusión del componente activo. (59)

La aplicación de la microencapsulación se utiliza en diversos campos:

- Agrícola: se utiliza al formular insecticidas, fungicidas y fertilizantes de liberación lenta.
- Industria alimentaria: las microcápsulas se emplean para mantener la calidad de sustancias grasas, aceites, usos:
 1. Proteger los componentes alimenticios como: harinas, vitaminas y agua.
 2. Mejorar el manejo de líquidos para convertirlos en polvo, e incorporarlos en las comidas.
 3. Aislar algunos componentes específicos de alimentos de otros componentes reactivos.
- Industria cosmetológica: usa microcápsulas con sustancias que liberan el perfume al frotarse tras su aplicación.
- Industria farmacéutica: reducen el efecto irritante causado por algunos medicamentos en la mucosa gástrica. Con la liberación del principio activo a modo de pulsos o a un determinado pH. (59)

Las aplicaciones de la microencapsulación en los alimentos suelen ser para proteger compuestos alimentarios de la degradación del ambiente como el calor, la humedad y el aire, modificar las características físicas, retardar la evaporación o conservar el producto por un largo tiempo, ya que dependiendo los materiales encapsulantes se puede proteger del calor y humedad, permitiendo mantener su estabilidad y viabilidad, pero sobre todo de la oxidación por el medio ambiente. (56,60,) Las microcápsulas, ayudan a que los materiales alimenticios empleados resistan las condiciones de procesamiento y empaquetado mejorando sabor, aroma, estabilidad, valor nutritivo y apariencia de sus productos. La técnica de microencapsulación ha permitido solucionar algunos problemas limitando las aplicaciones de ingredientes y aditivos alimenticios, puesto que puede controlar la eliminación de saborizantes, así como reducir volatilidad, higroscopicidad y reactividad, (36,60) incrementando la estabilidad de productos bajo condiciones ambientales adversas, por lo que es importante su participación en el uso de alimentos.

2.1.5.2 Métodos de microencapsulación

Existen diversos métodos de microencapsulación, según las características del material a encapsular, como el tamaño de partícula, el espesor, la solubilidad del material formador de paredes, y la permeabilidad de la pared, así como la velocidad de liberación y las propiedades físicas de las sustancias. El proceso de microencapsulación, debe considerar propiedades físicas, como la solubilidad y la capacidad del núcleo para estar rodeado por el material de la pared, debido a que el núcleo puede no ser soluble en el disolvente del polímero formador de paredes. (61)

Los procesos de encapsulación se pueden dividir en: fisicoquímicos, químicos y mecánicos, según el autor. A continuación, la **Tabla 7**, muestra las diferentes tecnologías de microencapsulación y el método que utilizan.

Tabla 7. Tecnologías de microencapsulación según el método que utilizan

Métodos	Características
Físicos químicos	<ul style="list-style-type: none">- Coacervación (separación de fases)- Métodos que utilizan la emulsificación- Métodos que utilizan fluido supercrítico- Gelificación térmica
Químicos	<ul style="list-style-type: none">- Policondensación <i>in situ</i> e interfacial- Solidificación- Polimerización
Mecánicos (físicos)	<ul style="list-style-type: none">- Evaporación de disolvente- Secado por aspersion- Flujo de aire o lecho fluidizado- Congelación de gotas- Gelificación de gotas- Extrusión- Centrifugación

(60, 61 y 62)

La estructura formada por el agente microencapsulante alrededor de la sustancia microencapsulada (núcleo) es llamada pared, ésta protege el núcleo contra el deterioro y liberación bajo las condiciones deseadas. (60) Los materiales de microencapsulación, se seleccionan según la aplicación y propiedades físicas del núcleo, en la **Tabla 8** se muestran algunos de los diferentes materiales según su origen microencapsulante.

Tabla 8. Materiales de microencapsulación según su origen

Material	Características
Natural	Goma arábica, agar, agarosa , maltodextrina , alginato de sodio, alginato de calcio, dextrano, grasas y ácidos grasos, alcohol cetílico, sólidos lácteos, gelatina, gluten, albúmina , almidón, caseinatos, estearina , sacarosa y ceras.
Semisintético	Acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa, nitrato de celulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, alcohol miristílico, mono o dipalmitato de glicerol, aceite de ricino hidrogenado mono-, di- o triestearato y glicerol alcohol 12-hidroxiestearílico.
Sintético	Polímeros y copolímeros acrílicos, monoestearato de aluminio, polímeros de carboxivinilo (Carbopol®), poliamidas, poli(metilviniléter anhídrido maleico), policarbonatos, politereftalamida, polivinilacetato ftalato, poliarilsulfonas, poli(metacrilato de metilo), polivinilpirrolidona, polidimetilsiloxano, polioxietileno, poliéster, ácido poliglicólico y copolímeros, ácido poliglutámico, polilisina, poliestireno, poliimididas y alcohol polivinílico .

(61)

2.1.5.3 Microencapsulación mediante secado por aspersión

La encapsulación por el método de secado por aspersión ha sido utilizada en la industria alimentaria desde 1950, para proteger diferentes sustancias de la degradación y oxidación durante los procesos, y así poder convertir líquidos a polvos. (63) El secado por aspersión, es un método común de microencapsulación, mediante el cual un producto en forma de líquido, es esparcido en aire caliente, para así obtener un polvo, el líquido utilizado puede ser una emulsión, una solución o una suspensión, para encapsular principalmente probióticos, lípidos, pigmentos de saborizantes, y moléculas bioactivas. (63-65) La encapsulación es un método económico y efectivo en la protección de materiales, comparado con otras tecnologías. Las temperaturas utilizadas son de 150 a 220 °C, por lo tanto, la evaporación ocurre muy rápido, después la temperatura disminuye a 50-80 °C, obteniendo un producto con un tamaño de 10-50 µm, considerándose un polvo fino, y un tamaño de 2-3 mm se consideran partículas de tamaño grande. (63,65) Por lo tanto, en el secado por aspersión, el producto está expuesto al aire caliente durante tiempos cortos y la evaporación del líquido en la aspersión mantiene la temperatura del producto a un nivel bajo aún en presencia de gases muy calientes, este aire se alimenta a través de un filtro y un calentador, entra por la parte superior de la cámara de secado fluyendo a través de aspersores en paralelo, contracorriente o de

flujo mixto / fuente con las gotas asperjadas que se están secando y a medida que caen las gotas, se evapora la humedad en el gas caliente, dejando el material sólido en forma de partículas, las cuales son arrastradas por el gas hacia separadores de ciclón. (66)

Existen diferentes tipos de materiales para la realización de esta técnica, es recomendable que el material de recubrimiento por aspersión sea una solución de polímero soluble en agua, debido a la rápida evaporación del agua durante la formación de la micropartícula, en algunos casos se utiliza goma arábiga, alginato, quitosán, proteína de suero, proteína de soja, etc., sin embargo, algunos son muy poco solubles en agua, por lo tanto, la cantidad de agua que se debe evaporar es mayor y la cantidad del ingrediente activo se tiene que disminuir. (63) Por otra parte, se ha observado que, si se reduce la cantidad de material encapsulante, se alcanza un efecto positivo en la estabilidad de la sustancia encapsulada. (63,67) El proceso de secado por aspersión es una tecnología novedosa para convertir el extracto de jugo de algún fruto, en forma de polvo, facilitando así el transporte del producto y preservarlo del ataque bacteriano o micológico. (68) Esto involucra el efecto de los aditivos y la encapsulación en la determinación de las propiedades fisicoquímicas del polvo. El secado por aspersión y el recubrimiento preparadas con maltodextrina y caseinato de sodio como pared, dan buena protección y colores vivos durante el almacenamiento. (69)

2.2 Antecedentes del problema

2.2.1 Efecto del jugo de granada sobre la ECA

Aviram y Dornfeld, en 2001, llevaron a cabo un ensayo con 10 pacientes, diagnosticados con HTA media, todos los pacientes recibieron tratamiento farmacológico controlado, ocho pacientes tomaban enalapril o ramipril como inhibidores de la ECA, y los 2 pacientes restantes tomaban bloqueadores de los canales de calcio. Los pacientes consumieron 50 mL de JG que contenía 1.5 mmol de polifenoles por día. La actividad de la ECA, fue determinada en muestras de suero sanguíneo obtenidas antes de iniciar el tratamiento de estudio y dos semanas después del consumo de JG. Al final del tratamiento, la actividad de la ECA se redujo en un 36 % y un 5 % en la PAS en 7 pacientes. (30)

Otro estudio, realizado por Asgary *et al.* en 2014, examinó los efectos de la ingesta de jugo de granada fresco durante 2 semanas sobre la presión arterial, para ello, reclutaron 21 pacientes, divididos en dos grupos, el primero de 11 pacientes, quienes recibieron 150 mL/día de JG, los otros 10 pacientes, recibieron 150 mL/día de agua, ambos grupos recibieron en una sola ocasión el líquido designado, siendo proporcionado entre el almuerzo y la cena. Para ello, se midieron al inicio y al final del ensayo la PAS y PAD, la dilatación mediada por flujo, el perfil de lípidos séricos y las concentraciones de biomarcadores inflamatorios y de función endotelial. El consumo de JG mostró únicamente reducciones significativas en la PAS ($p = 0.002$) y la PAD ($p = 0.038$), y en los niveles séricos de VCAM-1 ($p = 0.008$). Por lo tanto, los resultados mostraron que el consumo de JG fresco durante 2 semanas tiene efectos hipotensores efectivos y que además puede mejorar la función endotelial al disminuir las concentraciones séricas de VCAM-1, (70) por lo que estos hallazgos sugieren que JG es un suplemento cardioprotector beneficioso para sujetos diagnosticados con hipertensión.

2.3 Planteamiento del problema

La HTA es uno de los problemas principales de salud pública entre la población mexicana (30,71), generando un gasto económico en el sector salud para su tratamiento farmacológico; sin embargo, la ministración de este tratamiento puede tener efectos secundarios en los pacientes. Por ejemplo, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden ocasionar tos irritativa, cefalea, mareos, además pueden dar lugar a hiperpotasemia, angioedema, deterioro o insuficiencia renal aguda principalmente con el uso crónico, (72-74) mientras que los bloqueadores del receptor de angiotensina pueden presentar disfunción hepática o angioedema, por su parte los bloqueadores adrenérgicos β pueden causar diarrea, broncoespasmo, bradicardia, hipotensión, trastornos del sueño, prurito cutáneo, hipoglucemia, síndrome de Raynaud, insuficiencia cardíaca, hipoglucemia, hipertrigliceridemia, vértigo y angioedema. (72,75) Los antagonistas o bloqueadores de la entrada de calcio causan vasodilatación, aumento inicial reflejo de la frecuencia cardíaca, alteran la conducción auriculoventricular, por su parte, los fármacos diuréticos pueden causar hipopotasemia, trastornos gastrointestinales, vértigos, debilidad, fatiga, dermatitis, hiperglucemia, gota y calambres. (72,76) Por esta razón es necesario contar con otras alternativas que ayuden a mejorar el estado de salud de las personas diagnosticadas con HTA teniendo los menores efectos secundarios posibles. La granada posee beneficios para la salud, debido a su alto contenido de antioxidantes (77) por lo que el efecto inhibitorio sobre la actividad sérica de la ECA puede atribuirse a las propiedades antioxidantes del JG actuando como antihipertensivo. Sin embargo, debido a que la granada es un fruto de temporada, su consumo se ve limitado a la temporada de cosecha, por lo que es difícil consumirlo de manera fresca durante todo el año, por ello es indispensable contar con una alternativa que proporcione los beneficios como fruto fresco. Por otra parte, el mexicano no incorpora el fruto en su dieta cotidiana.

En trabajos previos, se realizó un MEG por secado de aspersión, el cual pretende tener la disponibilidad de disfrutar de los beneficios que aporta el JG durante todo el año, por lo que este microencapsulado permite conservar las propiedades del JG, sin que la humedad, o factores del medio ambiente influyen en su deterioro. Es importante mencionar que un estudio toxicológico del MEG, demostró que no generó efectos tóxicos en ratas Wistar y ratones CD-1 y células epiteliales, por lo que su consumo se consideró seguro, (78,79), el uso del MEG podría usarse como coadyuvante en el tratamiento farmacológico convencional ya establecido, esto podría

ayudar a disminuir la dosis y los efectos secundarios causados por el tratamiento farmacológico, así como los costos en el tratamiento. Otro estudio realizó una evaluación sobre los efectos del MEG, para determinar si es capaz de revertir las anomalías de lipoproteínas de alta densidad, en este estudio once mujeres con antecedentes de síndrome coronario agudo, se suplementados con 20 g de MEG, diariamente durante 30 días. La suplementación revirtió los efectos negativos de lipoproteínas de alta densidad sobre la función endotelial. Se demostró que el MEG disminuyó la disfunción endotelial y mejoró el perfil lipídico de mujeres con síndrome isquémico coronario, (80) y en conejos blancos de Nueva Zelanda. (81)

Por otra parte, se ha evidenciado que el JG es capaz de disminuir la HTA, (30,40), pero no se ha estudiado el potencial antihipertensivo de este microencapsulado en pacientes diagnosticados con hipertensión arterial leve. De tal manera, que este trabajo se enfocó a saber si el MEG, aunque proveniente del jugo, posee actividad antihipertensiva; por ello, se realizó un ensayo clínico con pacientes con hipertensión leve y durante el postprandio, a fin de saber si el MEG tiene un efecto inmediato.

III. JUSTIFICACIÓN

La HTA es un problema de salud pública, que debe atenderse para disminuir la incidencia. A través de diversos estudios, el JG ha demostrado tener efectos antihipertensivos, estos efectos se han atribuido a su contenido y tipo de compuestos bioactivos especialmente taninos hidrolizables. Debido a que la granada es un fruto de temporada, previamente se elaboró un microencapsulado con la finalidad de tener un producto estable y con mayor vida de anaquel, y con la disponibilidad de tener acceso en cualquier temporada del año.

En este proyecto se contempla el uso de MEG y compararlo con el tratamiento farmacológico y con el jugo. No se pretende sustituir el tratamiento farmacológico de la HTA, pero sugerimos su uso como coadyuvante en el tratamiento para disminuir la dosis farmacológica, e incluso podrían usarse como un tratamiento preventivo en aquellas personas con antecedente familiar de hipertensión, o pacientes con una hipertensión leve. Cabe mencionar que en previos estudios se demostró que el microencapsulado no es tóxico, (66) pero, es necesario demostrar la actividad antihipertensiva postprandial como el JG posee.

Por lo que el proyecto se concentró en determinar si el MEG tenía un efecto antihipertensivo, pero además con acción rápida. Hasta ahora, el MEG no se había probado en pacientes con HTA. De comprobarse su efecto antihipertensivo, se conlleva a un nuevo uso de la microencapsulación de granada.

Debido a sus propiedades, la granada es un fruto que debería ser aprovechado al máximo, pues hay estudios que demuestran diversas propiedades medicinales. Sin embargo, es un fruto poco incorporado en la dieta cotidiana; no obstante, el estado de Hidalgo es considerado como uno de los principales productores de este fruto, su consumo cotidiano no sólo tendría efectos en la salud sino, beneficiaría a los productores de la región, estimulando su cultivo, venta y consumo.

IV. HIPÓTESIS

El microencapsulado de jugo de granada obtenido por secado por aspersión, disminuye la PAS y la PAD postprandial en pacientes diagnosticados con HTA leve (140-159 / 90-99 mmHg).

V. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

Evaluar el efecto antihipertensivo del microencapsulado de granada y compararlo con el de jugo fresco y tratamiento farmacológico, mediante la ministración postprandial a pacientes diagnosticados con HTA leve, para valorar su posible uso terapéutico.

5.2. Objetivos Específicos

1. Comparar el contenido de fenoles totales, flavonoides, y antocianinas en el MEG y jugo fresco de granada mediante los métodos de Folin-Ciocalteu, Zhishen y pH diferencial.
2. Comparar la capacidad antioxidante del MEG y Jugo fresco de granada mediante los métodos de ABTS●+ y DPPH●.
3. Evaluar el MEG como antihipertensivo, midiendo la PAS y PAD, en pacientes diagnosticados con HTA leve en el postprandio.
4. Comparar y evaluar la eficacia del efecto antihipertensivo del MEG, del jugo fresco de granada y el fármaco antihipertensivo, midiendo la PAS y PAD en pacientes diagnosticados con HTA leve en el postprandio.

VI. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 Tipo y diseño de estudio

El estudio presente es de tipo experimental longitudinal. El proyecto fue aprobado antes de realizar la parte experimental por el Comité de Ética e Investigación ICsA, y por el Comité Institucional de Bioética e Investigación de la Secretaría de Salud y Servicios de Hidalgo.

6.2 Obtención del fruto y extracción del jugo

Se utilizó granada de la temporada de agosto de 2021, del municipio de Tasquillo, Hidalgo. El jugo fue extraído fresco en el momento de la ministración utilizando un exprimidor convencional. Para ello, el fruto se seleccionó y posteriormente se lavó y peló para extraer los arilos.

6.3 Cuantificación de fenoles totales, flavonoides y antocianinas

La determinación del contenido de fenoles totales, flavonoides y antocianinas, en el MEG y JG, se realizó por diferentes métodos.

6.3.1 Fenoles Totales

La determinación de fenoles se realizó con el siguiente procedimiento: El fruto fue seleccionado, posteriormente se lavó y corto para extraer los arilos y convertirlos en jugo, para ello, el extracto se extrajo utilizando un exprimidor convencional, y finalmente se liofilizó.

Se disolvieron 0.1 g del liofilizado en 10 mL de etanol puro y posteriormente se centrifugaron por 10 min a 500 rpm.

Se tomaron 0.5 mL de sobrenadante y se vertieron 0.5 mL de solución de Folin-Ciocalteu (1:10 en agua desionizada) se dejaron reposar por 2 min, posterior a eso se agregó 1.5 mL de solución de carbonato de sodio al 7.5 %. Las muestras se agitaron en vórtex y se dejaron reaccionar a temperatura ambiente durante 30 min, posteriormente se realizó la lectura de absorbancia a 765 nm. Los resultados se reportaron como miligramos equivalentes de ácido gálico por 1 g de extracto (mg EAG / g). (82)

6.3.2 Flavonoides

Se utilizó el método de Zhishen para determinar el contenido de flavonoides, de acuerdo con el siguiente procedimiento:

La cantidad de flavonoides se estimó según Zhishen *et al.*, 1999. Se utilizó 0.5 mL de liofilizado de JG o MEG diluidos en etanol con 4 mL de agua destilada, a la solución obtenida se le agregó 0.3 mL de nitrito de sodio al 5%, se dejó reaccionar durante 5 min, transcurrido el tiempo se agregó 0.3 mL de tricloruro de aluminio al 10% y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 6 min, después se agregó 2 mL de hidróxido de sodio 1 M, se aforó con agua destilada a 10 mL. Se leyó la absorbancia a 510 nm. Las lecturas de esta variable fueron leídas en la curva de calibración preparada con quercetina (10 mg/100 mL). Los resultados se expresaron como miligramos equivalentes de quercetina por 1 g de extracto (mg EQ / g). (83)

6.3.3 Antocianinas Totales

Se utilizó el método de pH diferencial para determinar el contenido de antocianinas, de acuerdo con el siguiente procedimiento

El contenido de antocianinas totales se determinó por el método diferencial pH, este es un método espectrofotométrico rápido basado en la transformación estructural de las antocianinas que ocurre con un cambio en el pH (coloreada a pH 1.0 e incolora a pH 4.5). (84,85) Para la determinación de antocianinas se empleó el método de pH diferencial. Las antocianinas sufren transformaciones estructurales reversibles con un cambio en el pH. Este método de pH diferencial se basa en esta reacción y permite la medición precisa y rápida de antocianinas monoméricas, incluso en la presencia de pigmentos degradados, y otros compuestos de interferencia. (85)

Se prepararon reactivos de cloruro de potasio a 0.025 M (pH 1.0) y buffer de acetato de sodio a 0.4 M (pH 4.5). Se tomaron 500 μ L de estrato liofilizado y MEG, y se vertieron en 2 tubos de plástico con capacidad de 15 mL con los reactivos: El tubo No. 1 con 4.5 mL de cloruro de potasio y en tubo 2 con 4.5 mL de acetato de sodio. Posteriormente se agitaron en vórtex para dejarlos en reposo a 25 °C durante 15 min. Se tomaron 200 μ L de cada tubo para su lectura.

La absorbancia se midió a 510 nm y 700 nm en un espectrofotómetro (UV-Vis Mca. Génesis, Mod, Jenway, 6715, EE. UU) para ambos tubos, en donde se empleó la siguiente ecuación para el cálculo de antocianinas:

$$\text{Antocianinas totales (mg / L)} = (A * MW * DF * 10,000) / (\epsilon * T_c)$$

Donde:

A = absorbancia obtenida con cloruro de potasio ($\lambda = 510$ y 700 nm) – absorbancia obtenida con el buffer de acetato de sodio ($\lambda = 510$ y 700 nm)

MW = peso molecular del 3-O-glucósido de cianidina (449.2 g / mol)

DF = factor de dilución (1:100),

ϵ = coeficiente de absorptividad molar (26.900 L / cm / mg), T_c = tamaño de la celda de la microplaca (1 cm).

Los resultados se reportaron como miligramos de cianidina-3-glucósido por 1 g de extracto (mg cianidina-3-glucósido / 1g).

6.4 Determinación de la actividad antioxidante por ABTS^{•+} y DPPH[•]

Para realizar la determinación de la actividad antioxidante en el JG, fue necesario realizar la obtención de jugo fresco, el cual se realizó utilizando el fruto de granada anteriormente descrito para ser exprimido y posteriormente ser liofilizado. Para la determinación se usaron las técnicas, por ABTS^{•+} y DPPH[•] en MEG y JG liofilizado.

6.4.1 Determinación de la actividad antioxidante por ABTS^{•+}

La determinación de actividad antioxidante por ABTS^{•+}, se realizó de acuerdo con el método propuesto por Re *et al.* 1999, la cual implica la reacción entre ABTS^{•+} y el persulfato de potasio produciendo el cromóforo ABTS^{•+} verde-azul. La adición de los antioxidantes al radical preformado lo reduce a ABTS^{•+}.

Se preparó una solución de ABTS^{•+} al 7 mmol / L con persulfato de potasio al 2.45 mmol / L, se dejó reaccionar durante 16 h en completa oscuridad a temperatura ambiente, transcurrido el tiempo, se diluyó en el solvente (proporción 1:15) hasta obtener una absorbancia de 0.7 ± 0.02 . Se realizó una curva estándar, de etanol con trolox (10 mg / 100 mL).

Se tomaron 100 μ L (0.1 mL) de la muestra en viales se le agregó 3.9 mL de solución ABTS^{•+} previamente diluida con agua desionizada, se agitó el vial por vórtex y se dejó reposar durante 7 min, posteriormente se midió la absorbancia a 734 nm en un espectrofotómetro (UV-Vis Mca. Génesis, Mod, Jenway, 6715, EE. UU). Se utilizó etanol como blanco. Los resultados se expresaron como micromol equivalentes de trolox por 1 g de extracto (μ mol ET / g). (86)

6.4.2 Determinación de la capacidad antioxidante por DPPH[•]

Para la determinación de actividad antirradical se empleó el método DPPH[•] según Vázquez-Atanacio *et al.* 2022, el cual, es un radical libre estable que en una solución etanólica presenta una coloración violeta intenso, sí a esta solución se le agrega una sustancia susceptible de atrapar radicales libres (trolox), el electrón no apareado del DPPH[•] se aparea e inmediatamente presenta una decoloración que puede ir hasta un tono amarillo.

Para realizar el procedimiento, 100 mg del extracto liofilizado fueron diluidos en 10 mL de una solución etanólica (70 % *v/v*), el JG se utilizó directo. A continuación, se mezclaron 300 μ L de cada muestra con 2.7 mL de la solución de DPPH[•] ajustado a una absorbancia de 0.7 ± 0.02 , se agitaron en vórtex y se dejaron en reposo a temperatura ambiente durante 60 min, transcurrido el tiempo se realizó la lectura una absorbancia de 517 nm. Se utilizó etanol como blanco. Los resultados se expresaron como μ mol equivalentes de trolox por 1 g de extracto (μ mol ET / g). (87)

6.5. Obtención del microencapsulado de granada

El MEG elaborado por secado por aspersión se realizó por el grupo de investigación como se describe en Estrada-Luna *et al.* 2016. El MEG se elaboró a mediana escala siendo apto para consumo humano por la empresa Granding International S.A. de C.V. México, con ubicación en Jiutepec, Morelos. (80)

6.6 Evaluación del microencapsulado de jugo de granada como antihipertensivo en pacientes con HTA leve

6.6.1 Tamaño de la muestra y muestreo

Se seleccionaron sólo a pacientes con diagnóstico de HTA leve (140-159 mmHg / 90- 99 mmHg), todos los pacientes participaron voluntariamente firmando una carta de consentimiento informado, bajo los siguientes criterios

Para el presente estudio se incluyeron pacientes femeninas, diagnosticadas con HTA leve con valores de 140–159 mmHg sistólica y de 90-99 mmHg diastólica, con edades de 40-80. Las pacientes fueron del Centro de Salud Jesús del Rosal municipio de Pachuca

Se calculó la muestra total de 25 pacientes con HTA, 5 por cada grupo, mediante el método de poder de análisis, utilizando la siguiente fórmula:

El tamaño de la muestra se calculó por la comparación de dos medias mediante la siguiente fórmula

$$n = \frac{[(Z\alpha/2 + Z\beta)^2 \times 2\sigma^2]}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

Donde

Z α /2 Nivel de confianza de 95%, 0.05 (5%) = 1.96

Z β potencia de 80% = 0.80

es la probabilidad de hallar diferencias entre dos tratamientos que realmente son diferentes.

σ : desviación estándar de TA, viene del fenómeno de estudio y el valor de 2.9 viene de nuestra observación en los pacientes con HTA leve, el valor es desviación aproximada.

$\mu_1 - \mu_2$: diferencia entre el valor límite alto de HTA menos 10 unidades que se espera baje con el tratamiento: (140 mmHg - 130 mmHg)

Sustituyendo los valores entonces:

$$n = \frac{[(1.96 + 0.80)^2 \times 2 (2.9)^2]}{(140-130)^2}$$

$$n = \frac{[7.61 \times 16.82]}{(5)^2}$$

$$n = \frac{[7.61 \times 16.82]}{25}$$

$$n = \frac{[128.0]}{25}$$

n=5.12 el cálculo da 5 integrantes por grupo.

6.6.2 Selección de la población

6.6.3 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión:

Pacientes diagnosticadas con HTA leve y pertenecientes al Centro de Salud Jesús del Rosal.

- Pacientes que aceptaron dejar de tomar medicamento antihipertensivo 48 h antes del estudio postprandial.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que estuvieran tomando o tomaran algún producto usado como antihipertensivo antes de 48h.
- Pacientes que tuvieran alergia al fruto de granada.
- Pacientes que no asistieron a consulta en el centro de salud Jesús del Rosal.
- Pacientes diagnosticados con COVID-19.

Criterios de eliminación

- Pacientes que por alguna razón decidieron dejar de participar en el estudio de investigación.
- Pacientes que no cumplieran con las condiciones de seguridad ante COVID-19.

6.6.4 Desayuno proporcionado para el estudio postprandial

El desayuno fue calculado de acuerdo con la ingesta diaria recomendada en una dieta diaria de 2000 kcal, este desayuno aporta 24% de esta ingesta: 2 rebanadas de pan integral, 2 rebanadas de jamón de pavo y cerdo, 30 g de queso panela, 1 rebanada de jitomate, 1 cucharadita de mayonesa, 2 cucharadas de frijoles, 1 taza de leche entera ultra pasteurizada.

Para los adultos: la OMS recomienda consumir menos de 5 gramos de sal por día (2,000 mg de sodio), este desayuno aporta 1,205 mg de sodio (3 g de sal), ya que la OMS refiere que las personas consumen entre 9 a 12 gramos por día en promedio, es decir, dos veces más de la ingesta recomendada. (88-90) La **Tabla 3**, puede ser consultada en anexos, en donde se muestra el aporte nutrimental y contenido del desayuno.

6.6.5 Diseño Experimental

El estudio presente es de tipo experimental longitudinal, se realizó un ensayo clínico en donde se evaluó el MEG y el JG como antihipertensivo, en pacientes hipertensos en postprandial. A continuación, se presenta el diagrama de diseño experimental del proyecto, que describe las actividades que se realizaron (Figura 5).

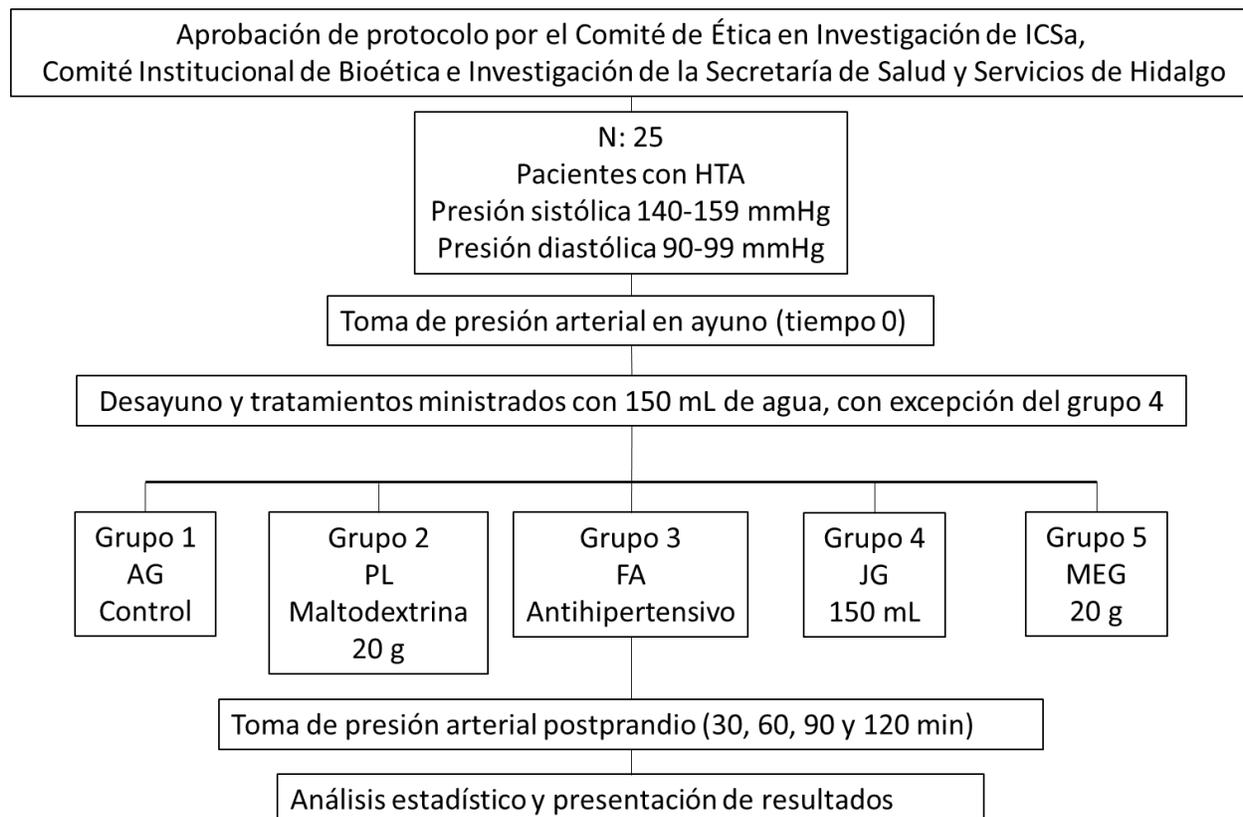


Figura 4. Diseño experimental

A cada grupo se ministró tratamiento con 150 mL de agua, con excepción del grupo 4, que, en lugar de agua, se ministró 150 mL de jugo de granada fresco. Grupo 1: AG (agua), Grupo 2: PL (placebo), Grupo 3: FA (fármaco recomendado o transcrito por el médico tratante (enalapril y losartan)), Grupo 4: JG (jugo de granada), Grupo 5: MEG (microencapsulado de jugo de granada).

6.6.6 Definición operacional de variables

Independiente

- Tiempo

Dependiente

- Presión arterial

Tabla 9. Definición conceptual y definición operacional de las variables.

Variable	Definición conceptual	Definición Operativa	Unidad de medición
Dependientes			
Presión arterial	Fuerza que ejerce la sangre en las paredes de las arterias.	Toma de presión arterial usando baumanómetro	mmHg
Independientes			
Tiempo	Magnitud física que permite ordenar la secuencia de los sucesos	Registro a los 30, 60, 90 y 120 min. postprandial	minutos

6.7 Prueba (Principio y procedimiento)

6.7.1 Toma y registro de presión arterial

Principio

Medir la presión que ejerce la sangre en las paredes de los vasos, utilizando un baumanómetro previamente calibrado. (91)

Procedimiento

1. La presión arterial se tomó tras cinco minutos de que el paciente se encontró sentado en reposo.
2. La persona estaba relajada y sin prisa.
3. Tampoco debió haber comido o bebido sustancias excitantes (café, té) ni fumado durante la media hora previa a la medición.
4. La persona permaneció sentada, con la espalda bien apoyada en el respaldo de la silla, las piernas tocando el suelo, sin cruzarlas, y la mano relajada, sin apretar y en posición de descanso.
5. El brazo de referencia o dominante se apoyó más o menos a la altura del corazón, con la mano relajada. (El brazo dominante es aquel en el que la PA es más alta).
6. El manguito se colocó en contacto con la piel.
7. Una vez posicionada la persona, se colocó el manguito en el borde inferior del brazalete, a 2-3 cm por encima del pliegue del codo, dejando libre la fosa ante cubital. Se adaptó al diámetro del brazo (pequeño, normal, grande).
8. Una vez ajustado el manguito se presionó el botón start para conectar el tensiómetro.
9. Mientras el manguito se infla, el paciente no habla, evitando afectar los valores marcados.
10. Por ningún motivo se redondearon las cifras.

6.7.2 *Microencapsulado*

Principio

El MEG por secado por aspersión del extracto de JG está expuesto al aire caliente durante tiempos cortos, la evaporación del líquido en la aspersión deja el material sólido en forma de partículas. (66,80)

Procedimiento

- Se obtuvieron los arilos frescos del fruto de granada, para ser molidos y tamizados usando un molino de laboratorio.
- El líquido resultante del tamizado se secó a 50 °C, hasta obtener un polvo fino.
- Posteriormente, se realizó una extracción con etanol: agua en una relación 1:1 (v / p).
- El extracto se filtró mediante un filtro de papel de microfibra.
- El extracto filtrado, fue evaporado a 50 °C para eliminar el etanol.
- Se usó maltodextrina y dextrosa como componentes encapsulantes, ambas se dispersaron separadamente en agua, hasta alcanzar 10% de contenido sólido.
- Para la solución de recubrimiento, se mezcló maltodextrina y goma arábica en proporción 4:1 (v / v) relación, esta solución fue combinada con el extracto de JG y homogeneizada 10 min a 8000 rpm, a 60 °C en un agitador.
- El homogeneizado se secó por atomización, con una temperatura de entrada de 110 °C y un flujo de bomba de 600 mL / min. (80)
- El MEG se elaboró a mediana escala siendo apto para consumo humano por la empresa Granding International S.A. de C.V. México, con ubicación en Jiutepec, Morelos

6.7.3 Procedimiento general

Se citó a los 25 pacientes en ayuno de al menos 8 h en las instalaciones del Centro de Salud. Se tomó la presión arterial 10 min después de su llegada y sentados cada paciente; posteriormente se les proporcionó un desayuno diseñado por un nutriólogo (proporcionado por el investigador). Se dio la ministración a cada uno de los grupos como previamente se describió y se tomaron lecturas para todos los grupos a los 30, 60, 90 y 120 min. La toma de PA fue realizada por el personal de la SSA, utilizando un baumanómetro digital (Mca. Vitae Mod YE670A, Jiangsu Province, China).

El procedimiento se realizó en tres diferentes sesiones en diferentes días, dejando un intervalo de una semana, la toma de PA se realizó en 5 tiempos diferentes por sesión, para obtener datos y poder analizarlos estadísticamente.

6.8 Análisis estadístico

Los datos estadísticos descriptivos se presentan como la media y desviación estándar. La diferencia en los valores de TA con respecto al tiempo se realizó mediante un modelo de regresión lineal, para saber cómo cambiaron los valores de TA a través del tiempo, se construyeron 5 variables Dummie separadas, una para cada valor de tiempo evaluado (0, 30, 60, 90 y 120 min.) y se evaluaron los cambios por grupos de ministración. El análisis de datos se realizó mediante el paquete estadístico IBM, SPSS (Statistics, 2022, Ver. 26, Chicago, Illinois, U.S.A.). Se consideraron valores estadísticamente significativos cuando $p \leq 0.05$.

VII. RESULTADOS

7.1 Determinación de contenidos totales de fenoles, flavonoides, antocianinas en MEG y JG

En la **Tabla 10** se encuentran los valores obtenidos para las determinaciones realizadas. Se puede observar que MEG tuvo un contenido más alto de fenoles y flavonoides en comparación con el jugo de granada. Por el contrario, el JG tuvo mayor contenido de antocianinas.

Tabla 10. Contenido de fenoles, flavonoides, antocianinas, MEG y JG.

DETERMINACIÓN	MEG	JG	($p \leq 0.01$)
FENOLES (mg de equivalente de ácido gálico / g de liofilizado)	14.84 ± 0.03	3.31 ± 0.03	.0001
FLAVONOIDES (mg de equivalente de quercetina / g de liofilizado)	9.20 ± 0.5	1.48 ± 0.77	.00002
ANTOCIANINAS (mg de cianidina-3-glucósido / g de liofilizado)	1.23 ± 0.02	3.06 ± 0.009	.00001

Por cada muestra se realizaron 3 repeticiones, los valores se presentan como la media ± DE, se calculó el valor de la significancia mediante la prueba de t-Student para muestras independientes, con una $p \leq 0.01$.

7.2 Determinación de la capacidad antioxidante en MEG y JG por ABTS^{•+} y DPPH[•]

Los datos de la **Tabla 11** permiten ver que el JG tuvo mayor actividad antioxidante en comparación con el MEG por los dos métodos empleados para medir la capacidad antioxidante. Para el caso de ABTS^{•+} la actividad fue el doble en el jugo que en MEG, mientras que para DPPH[•] fue casi 4 veces más la actividad en jugo que en el MEG.

Tabla 11. Determinación de la capacidad antioxidante en el MEG y JG, con las técnicas ABTS^{•+} y DPPH[•] en liofilizado.

MÉTODO DE DETERMINACIÓN	MEG	JG	p ≤ 0.01
ABTS ^{•+} (mg de equivalente de trolox / g de liofilizado)	1.67 ± 0.02	3.00 ± 0.05	.00001
DPPH [•] (mg de equivalente de trolox / g de liofilizado)	1.08 ± 0.02	3.74 ± 0.04	.00001

Por cada muestra se realizaron 3 repeticiones, los valores se presentan como la media ± DE, se calculó el valor de la significancia mediante la prueba de t-Student para muestras independientes, con una p ≤ 0.01.

7.3 Ensayo postprandial con pacientes con HTA leve

Los datos basales de los pacientes antes de realizar el ensayo se muestran en la **Tabla 12**. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos formados, lo que quiere decir que los grupos fueron homogéneos antes del estudio postprandial.

Tabla 12. Datos basales de los pacientes representados con la media, \pm DE, según cada grupo experimental.

		AG	PL	FA	JG	MEG
Edad (años)		63 \pm 12.17	62.8 \pm 7.79	57 \pm 8	54.4 \pm 8.2	59 \pm 9.08
Masa (kg)		72.28 \pm 16.47	74.6 \pm 22.50	64.2 \pm 18.27	68.2 \pm 7.36	70 \pm 20.26
Talla (m)		1.47 \pm 0.06	1.50 \pm 0.16	1.47 \pm 0.04	1.55 \pm 0.05	1.49 \pm 0.20
IMC (kg/m ²)		33.4 \pm 6.95	33.3 \pm 8.86	29.6 \pm 7.56	28.3 \pm 4.40	32.7 \pm 13.09
TA media en t0 (mmHg)	PAS	129.67	140.8	118.73	123.67	138.47
	PAD	81.33	83.07	71.33	77.53	88.47

La tabla muestra los resultados basales de todos los pacientes (N:25) que formaron parte de los 5 grupos de estudio. Para TA el valor se presenta como la media en PAS y PAD.

7.4 Efecto de la intervención en cada paciente del grupo tratado con AG en postprandio

No se observó un patrón de valores de presión a lo largo de los tiempos de medición, de hecho, se puede apreciar una variabilidad en las mediciones como lo demuestran las desviaciones estándar, tanto en PAS, como en PAD. No se encontraron resultados estadísticamente significativos ($p \leq 0.05$).

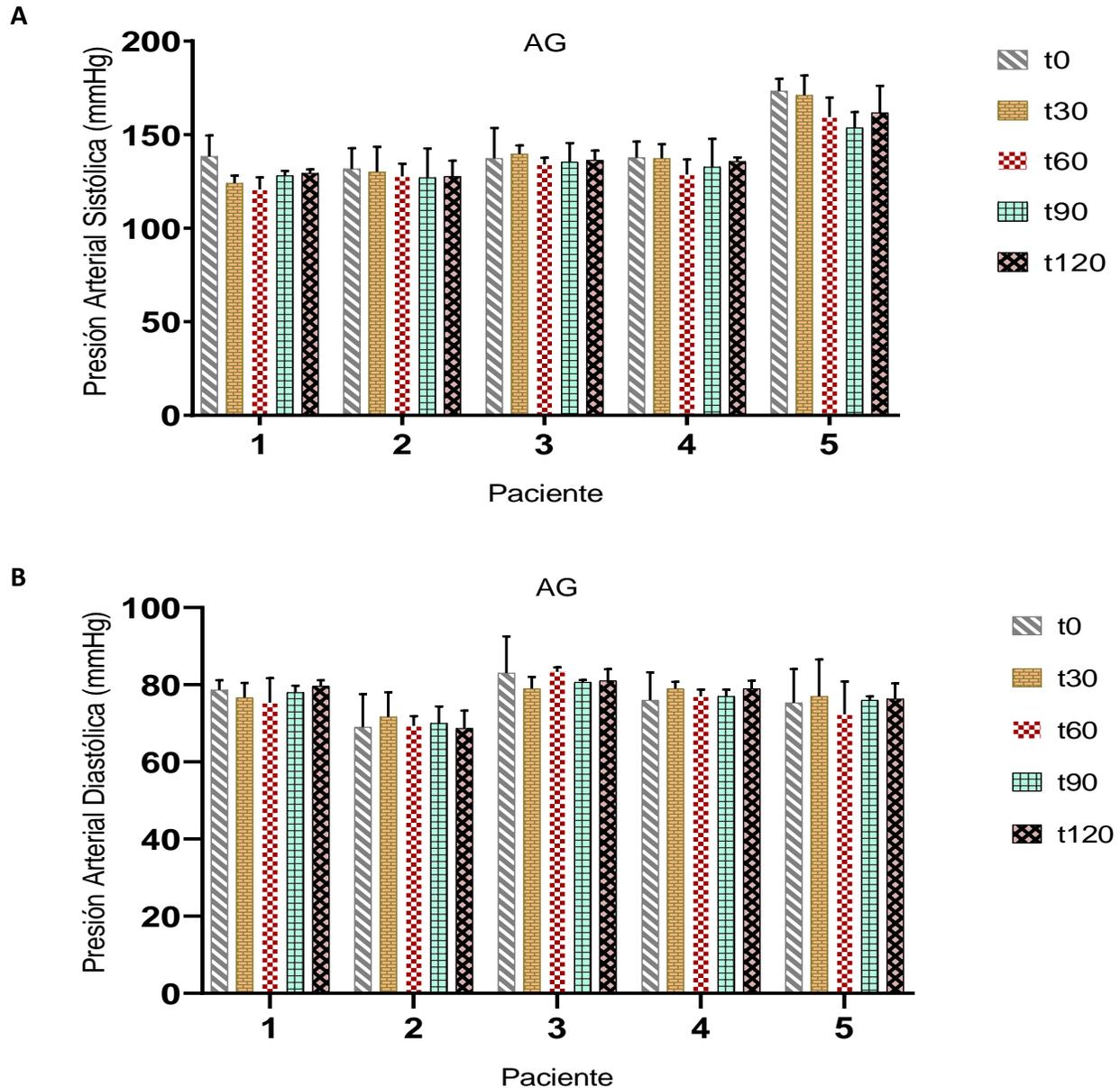


Figura 5. Resultados de los valores de la **A.** PAS y **B.** PAD de los pacientes con ministración de AG.

Los valores de resultado en la medición de **A.** PAS y **B.** PAD se expresaron como la media \pm DE (n:5). Control: t0, postprandio: t30, t60, t90, t120.

7.5 Efecto de la intervención en cada paciente del grupo tratado con PL en postprandio

En este grupo tampoco se observa un patrón de valores a lo largo de los tiempos de medición, por lo que los resultados son muy inestables, sin embargo, en PAS 4 de 5 pacientes muestran una disminución de mmHg en t30, mientras que en PAD todos muestran una disminución en t30, en este grupo no se encontraron resultados estadísticamente significativos ($p \leq 0.05$).

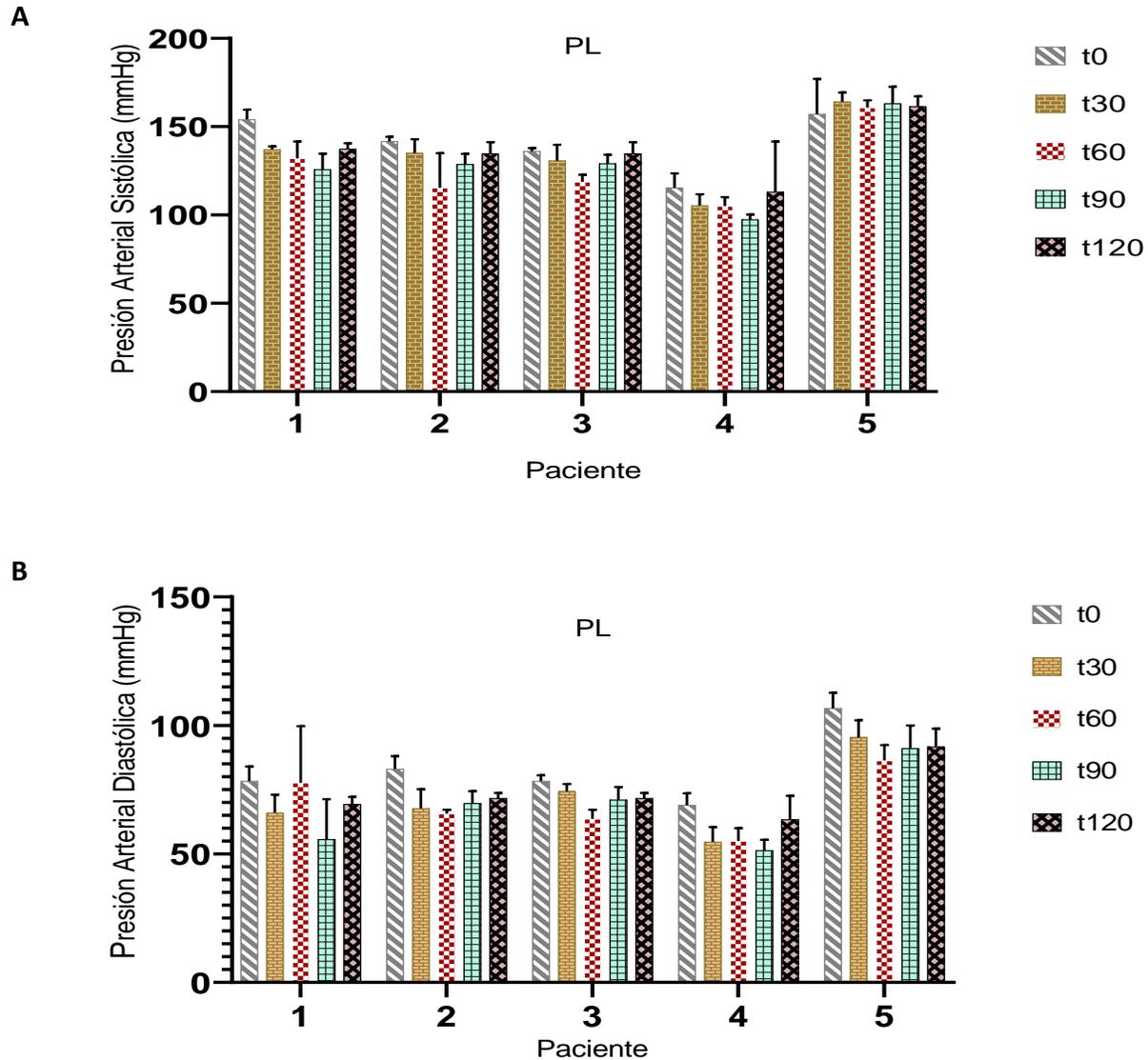


Figura 6. Resultados de los valores de la **A**. PAS y **B**. PAD de los pacientes con ministración de PL.

Los valores de resultado en la medición de **A**. PAS y **B**. PAD se expresaron como la media \pm DE (n:5). Control: t0, postprandio: t30, t60, t90, t120.

7.6 Efecto de la intervención en el grupo con ministración de FA postprandio

En la **Figura 7** se muestran los datos de presión sistólica y diastólica de cada paciente del grupo FA. No se observa un patrón a lo largo de los tiempos de medición, pero sí se aprecia una variabilidad en las mediciones, tanto en la PAS como la PAD. Se puede apreciar que dos pacientes muestran una disminución continua de mmHg en **A. PAS** y **B. PAD** desde t0 a t120 min. No se encontraron resultados estadísticamente significativos ($p \leq 0.05$).

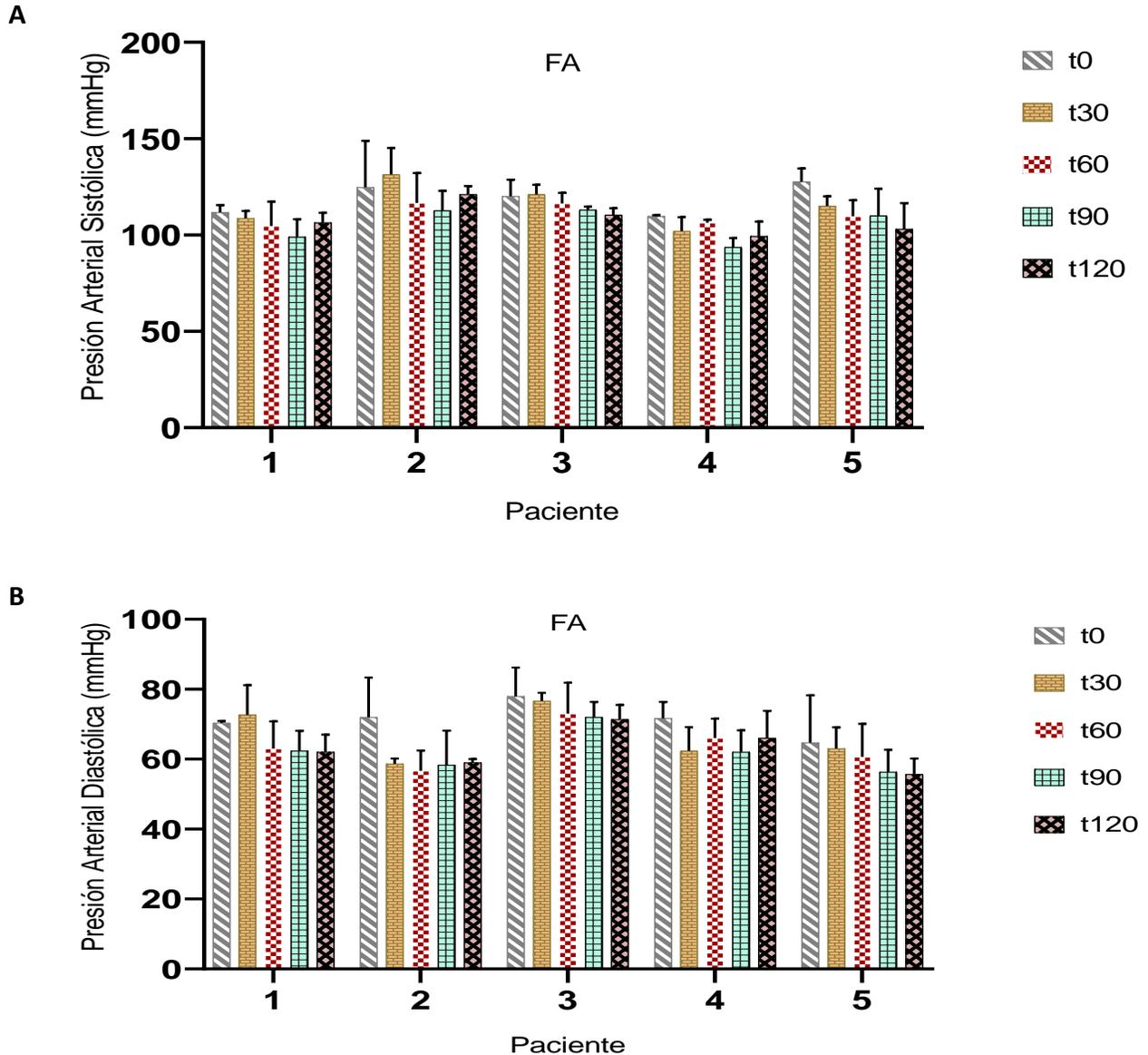


Figura 7. Resultados de los valores de la **A. PAS** y **B. PAD** de los pacientes con ministración de FA.

Los valores de resultado en la medición de **A. PAS** y **B. PAD** se expresaron como la media \pm DE (n:5). Control: t0, postprandio: t30, t60, t90, t120.

7.7 Efecto de la intervención en el grupo con ministración de JG postprandio

Así mismo, en la **Figura 8** se muestran los datos de presión sistólica y diastólica de cada paciente del grupo JG. Sin embargo, no es posible observar un patrón a lo largo de los tiempos de medición, pero si existe una variabilidad en las mediciones. Pero si se aprecia que 4 mantiene una disminución de mmHg hasta el tiempo final de 120 min en la presión sistólica. No se encontraron resultados estadísticamente significativos ($p \leq 0.05$).

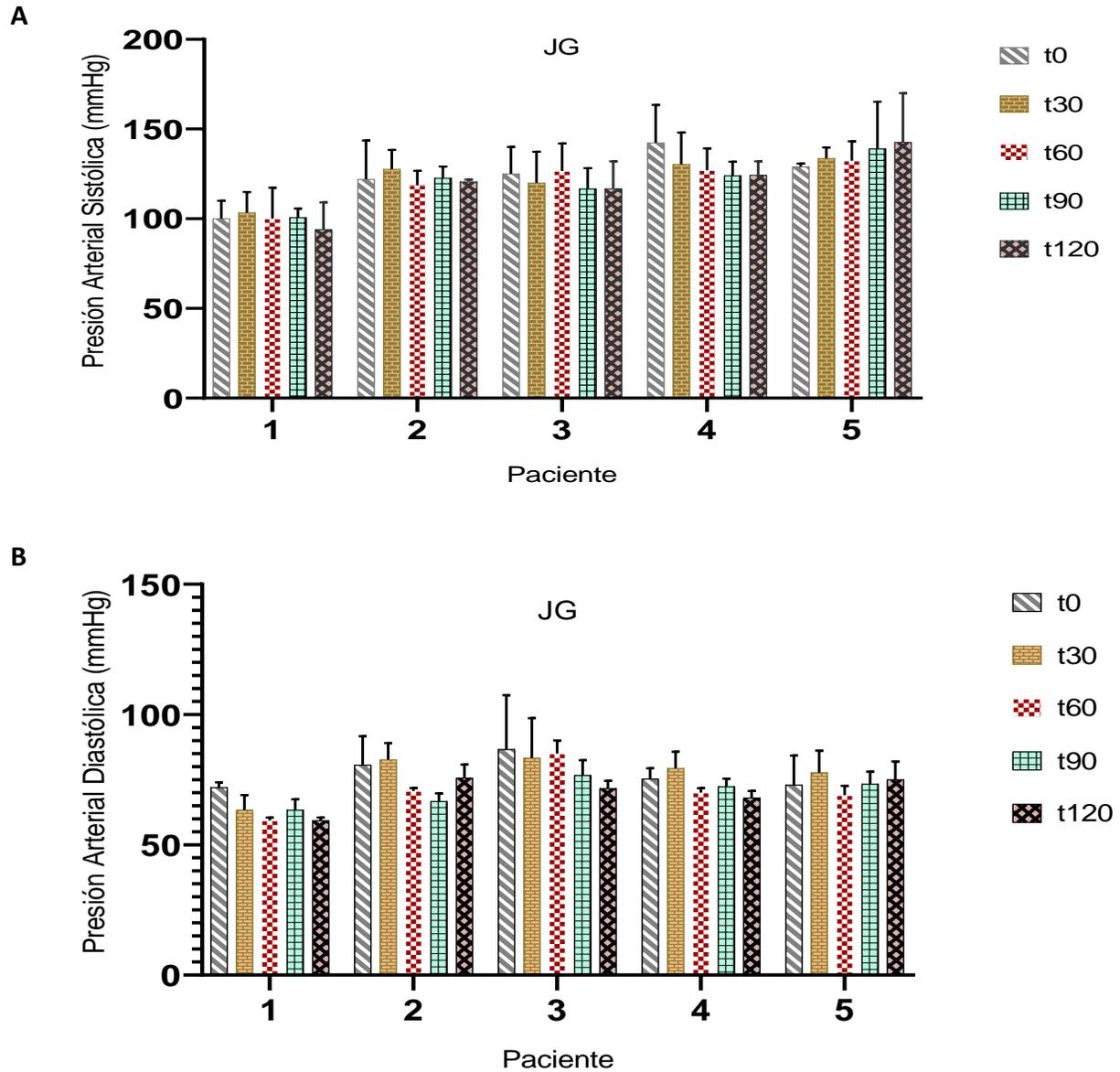


Figura 8. Resultados de los valores de la **A. PAS** y **B. PAD** de los pacientes con ministración de JG.

Los valores de resultado en la medición de **A. PAS** y **B. PAD** se expresaron como la media \pm DE (n:5). Control: t0, postprandio: t30, t60, t90, t120.

7.8 Efecto de la intervención en el grupo con ministración de MEG postprandio

La **Figura 9** muestra los datos de presión sistólica y diastólica de cada paciente del grupo MEG, en donde nuevamente no es posible observar un patrón de medición en los diferentes tiempos, sólo se aprecia una variabilidad en las mediciones, con cierta desviación estándar. Pero se aprecia que el paciente 3 mantiene una disminución de mmHg hasta el tiempo final de 120 min en la presión sistólica. No se encontraron resultados estadísticamente significativos ($p \leq 0.05$).

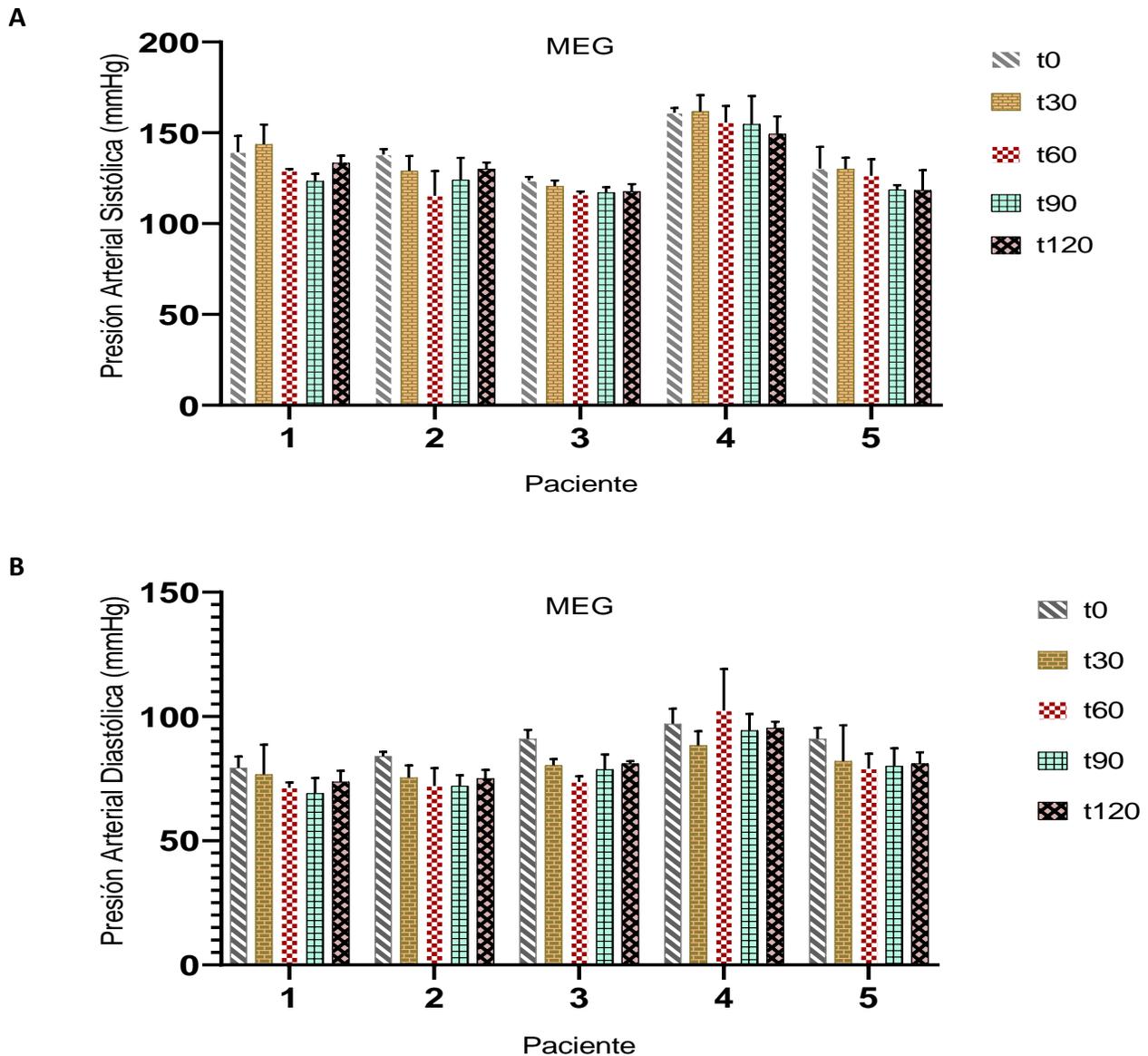


Figura 9. Resultados de los valores de la **A. PAS** y **B. PAD** de los pacientes con ministración de MEG.

Los valores de resultado en la medición de **A. PAS** y **B. PAD** se expresaron como la media \pm DE (n:5). Control: t0, postprandio: t30, t60, t90, t120.

7.9 Efecto postprandio según el grupo y producto ministrado de PAS y PAD

En la **Tabla 13** se encuentran los datos promedio de cada grupo en el t0, y los porcentajes de cambio en los diferentes tiempos después de t0 tanto en PAS como en PAD. Asimismo, podemos observar los datos de significancia con una $p \leq 0.05$ en los diferentes tiempos y grupos. Se puede observar que solamente el grupo de FA tuvo una disminución significativa en PAS a los 90 y 120 min en el postprandio. Para el caso de la PAD, todos los grupos tuvieron diferencias significativas en diferentes tiempos; sin embargo, cabe remarcar que el grupo MEG tuvo diferencias significativas en todos los tiempos en el postprandio, seguido del grupo JG y FA, que no tuvieron diferencia significativa a los 30 min.

Tabla 13. Porcentaje de cambio y disminución de unidades de mmHg en PAS y PAD.

Grupo	Tiempo	Sistólica			Diastólica		
		% de cambio respecto al promedio de t0	% de cambio	$p \leq 0.05$	% de cambio respecto al promedio de t0	% de cambio	$p \leq 0.05$
AG	0	129.67		-	81.33		-
	30	0.93	0.65	0.8	-2.73	-3.58	0.25
	60	-4.47	-3.11	0.24	-4	-5.24	0.09
	90	-2.2	-1.53	0.56	-5	-6.54	0.04
	120	-0.13	-0.09	0.97	-3.4	-4.45	0.15
PL	0	140.8		-	83.07		-
	30	-6.4	-4.55	0.39	-11.47	-13.8	0.03
	60	-14.47	-10.27	0.06	-13.4	-16.13	0.01
	90	-12.07	-8.57	0.11	-15.33	-18.46	0.0
	120	-4.6	-3.27	0.54	-9.53	-11.48	0.07
FA	0	118.73		-	71.33		-
	30	-3.13	-2.64	0.45	-4.67	-6.54	0.12
	60	-8	-6.74	0.06	-7.47	-10.47	0.02
	90	-13.07	-11.01	0.0	-9.13	-12.8	0.0
	120	-10.73	-9.04	0.01	-8.53	-11.96	0.01
JG	0	123.67		-	77.53		-
	30	-0.67	-0.54	0.92	-0.27	-0.34	0.94
	60	-2.73	-2.21	0.68	-6.73	-8.68	0.05
	90	-3.07	-2.48	0.64	-7.07	-9.11	0.04
	120	-4	-3.23	0.55	-7.6	-9.8	0.03
MEG	0	138.47		-	88.47		-
	30	-1.47	-1.06	0.8	-7.93	-8.97	0.04
	60	-10	-7.22	0.08	-8.8	-9.95	0.02
	90	-10.93	-7.9	0.06	-9.67	-10.93	0.01
	120	-8.73	-6.31	0.13	-7.27	-8.21	0.05

7.10 Efecto postprandio según el grupo y producto ministrado al tiempo 0 y 120

Finalmente, para evaluar el efecto del tratamiento del ensayo, la **Figura 10** muestra los valores promedio de PAS y PAD al final del postprandio. Se observa que, en todos los grupos, de forma general la PAS y PAD disminuyó a los 120 min después. Sin embargo, para el caso de PAS solo el grupo FA ($p \leq 0.05$). Para el caso de PAD además del grupo FA, el grupo MEG y JG tuvieron diferencia significativa siendo más significativa en MEG ($p \leq 0.05$) que el grupo JG.

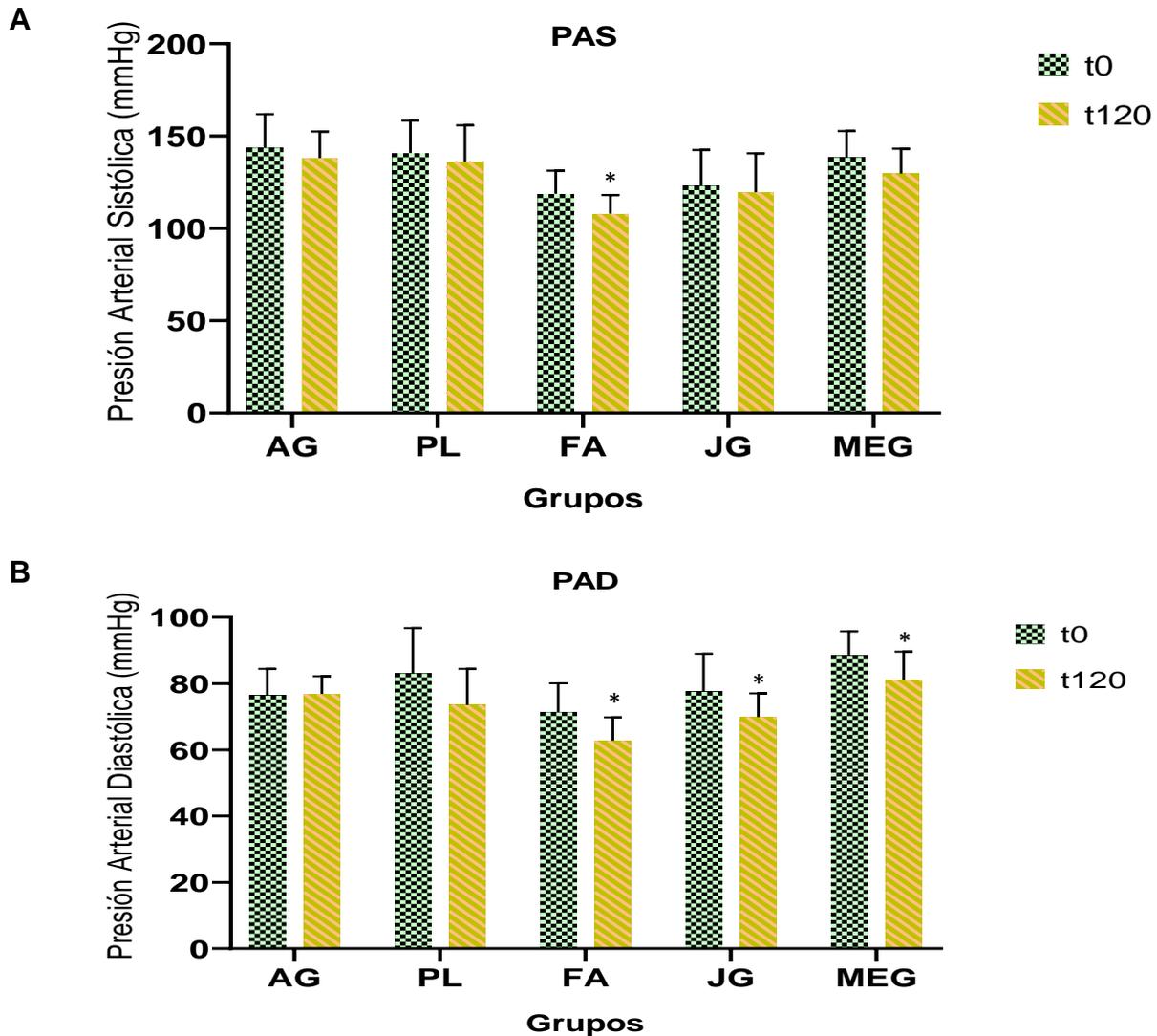


Figura 10. Resultados de los valores de **A.** PAS y **B.** PAD de los pacientes en t0 y t120, según el grupo de ministración correspondiente. Los valores de resultado en la medición de **A.** PAS y **B.** PAD se expresaron como la media \pm DE (n:25), se realizaron pruebas de regresión lineal para saber cómo cambiaron los valores de TA a través del tiempo y poder determinar la significancia con respecto al Control: t0, y el postprandio: t30, t60, t90, t120. *: Significancia ($p \leq 0.05$).

VIII. DISCUSIÓN

El estudio presente se centró en evaluar el efecto del MEG en pacientes diagnosticados con HTA leve. Primeramente, se calculó el contenido total de fenoles, flavonoides, antocianinas ya que estos compuestos se han asociado con el poder antihipertensivo (30,70,92) por lo tanto era primordial corroborar la presencia de estos compuestos en el MEG. Asimismo, se midió la capacidad antioxidante en el MEG y JG.

Como se sabe, cuando existe un desequilibrio entre agentes pro-oxidantes y antioxidantes se ocasiona daño oxidativo a moléculas biológicas, esta condición se conoce como estrés oxidativo. (93) El proceso se asocia a diversas patologías crónicas, incluyendo a la hipertensión. (94)

Los compuestos fenólicos tienen la capacidad de atrapar EROs debido a su propiedad como donadores de electrones, una vez dentro de la circulación, pueden actuar inhibiendo o regulando la oxidación de las LDL retrasando el proceso aterosclerótico, (95) mientras que los flavonoides se encuentran entre los antioxidantes vegetales más potentes, siendo la quercetina el flavonol que combina las características estructurales que confieren poder antioxidante que protegen contra enfermedades del corazón, (96) por tanto, los antioxidantes que se encuentran enlazados a las LDL pueden ser benéficos en enfermedades cardiovasculares.

La **Tabla 10** muestra que el contenido de fenoles y flavonoides fue mayor en MEG, esto es debido a que la microencapsulación sirvió para concentrar los compuestos bioactivos. Por el contrario, el JG obtuvo un alto contenido de antocianinas comparado con el MEG, esto puede deberse a que las antocianinas son mucho más hidrosolubles en JG liofilizado, por lo tanto, el mayor contenido de antocianinas se encuentra presente en el JG. Las antocianinas permanecen intactas durante su paso por el tracto digestivo al torrente sanguíneo, los efectos terapéuticos de las antocianinas están relacionados con su actividad antioxidante, (97) y con la inhibición de la oxidación de lipoproteínas lo que ejerce efectos terapéuticos como la reducción de enfermedades coronarias, efectos anticancerígenos y antiinflamatorios. (98) Además, se ha demostrado que los frutos ricos en antocianinas poseen una alta actividad antioxidante contra radicales de: peróxido de hidrógeno (H_2O_2), anión superóxido ($\bullet O_2^-$), peroxilo ($ROO\bullet$) y el radical hidroxilo ($\bullet OH$). (99,100) Las antocianinas son considerados potentes antioxidantes, sugiriendo que pueden retrasar el proceso de formación de radicales libres y muerte celular, participan en la inhibición de oxidasas, y de esta forma inhiben la formación de EROs e hidroperóxidos. (101)

La capacidad antioxidante del extracto de JG y el MEG fue evaluada por dos métodos diferentes: ABTS^{•+} y DPPH[•]. El JG tuvo valores superiores en comparación al MEG en ambos métodos, esto posiblemente pudo deberse a que, durante el proceso de encapsulamiento, especialmente por el calentamiento, algunos compuestos perdieron su propiedad antioxidante. Por otra parte, cabe recordar que el jugo era fresco, por lo tanto, la actividad antioxidante se espera mayor, ya que, si no lo fuera, los compuestos se empiezan a auto oxidar.

Al comparar los valores de los dos métodos empleados para medir la capacidad antioxidante, la actividad fue mayor en DPPH[•] que en ABTS^{•+}. Los resultados obtenidos coinciden con estudios que usaron los mismos métodos a los ensayados en este estudio; y demostraron que los compuestos de otras fuentes, tiene diferentes capacidades de actuar como antioxidantes, es decir, que determinados compuestos pueden reaccionar mejor con ABTS^{•+} y otros con DPPH[•], por lo tanto, es recomendable hacer un índice de potencia antioxidante preferentemente con varios métodos para tener una medición confiable. (102,103)

Con respecto a el ensayo con pacientes diagnosticados con HTA leve, éstos fueron seleccionados aleatoriamente, al aplicar una prueba de t-Student, entre los datos basales, no se encontraron diferencias significativas (**Tabla 12**), lo que significa que los grupos fueron homogéneos lo cual contribuye a disminuir sesgo en los resultados.

Cabe resaltar que de acuerdo a los valores de IMC el grupo AG, PL y MEG tenían sobrepeso, y los grupos FA y JG presentaron obesidad, condición que pudo contribuir el padecer HTA, lo que habla de la magnitud del problema. (98) También cabe resaltar que por la edad y encuesta verbal, algunas mujeres pasaron en la etapa de la menopausia, esto también puede ser un factor, ya que en esta etapa hay más probabilidad de padecer HTA, (104) debido a que los estrógenos ya no realizan la vasodilatación, de igual forma que en la edad reproductiva, la acción β adrenérgica y el óxido nítrico (NO) se encuentran disminuidos con la menopausia; (105) así mismo, una deficiencia de estrógenos induce a la insulinoresistencia, al inducir citocinas pro-inflamatorias y elevación del estrés oxidativo, el aumento de insulina causa un estímulo simpático que causa una vasoconstricción, reteniendo sodio por el riñón, provocando un aumento en la presión arterial. (106) El sobrepeso y la obesidad son condiciones que favorecen un estado pro-oxidante, por lo que se favorecen la generación de radicales libres acentuando el estrés oxidativo.

La insulino- resistencia contribuye a la ganancia de peso e incremento de la adiposidad abdominal, siendo un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular. (107)

En condiciones fisiológicas normales, el tejido adiposo libera moléculas bioactivas como: leptina, adiponectina, interleucina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI1), pero en condiciones de obesidad, se altera el equilibrio de estas moléculas, contribuyendo al desarrollo del síndrome metabólico, dislipidemia y enfermedades cardiovasculares. (108)

Para evaluar los cambios de la PA en el postprandio, se realizó un análisis de modelos de regresión lineal binaria, para poder predecir el valor de las presiones diastólicas y sistólicas en función de los minutos del postprandio. Para ello, se analizaron los valores de PAS y PAD para poder evaluar los resultados de cada grupo, y así poder determinar la significancia, considerando un valor de $p \leq 0.05$, lo que da lugar a lo siguiente:

En el grupo AG, no se observaron cambios significativos ($p \leq 0.05$), lo que coincide en parte con otro estudio en donde se ministraron 150 mL de agua, como control; (70) sin embargo, al paso de 2 h los resultados no presentaron diferencias significativas. Estos resultados eran de esperarse ya que el agua no posee efecto antihipertensivo.

El grupo PL mostró una disminución de PA y en PAS estos valores no mostraron significancia entre el valor inicial y el final, sin embargo, en PAD t30 y t60 se obtuvieron resultados significativos. Esto pudiera explicarse por el efecto de los 20 g de placebo en los pacientes, ya que se observa una mejoría en los niveles de presión, sin embargo, el efecto no fue relevante, ya que pasadas las 2 h el tratamiento no fue eficaz, pues no hubo diferencias significativas a los 90 y 120 min.

En un estudio previo se determinó el efecto de proteínas de leche en comparación con maltodextrina (27 g) sobre la PA postprandial (8 h) en 30 adultos, con hipertensión leve, los hallazgos revelaron una disminución de PA por maltodextrina, pero no fue significativa. (109) La maltodextrina se utilizó en nuestro estudio porque junto con la goma arábica es uno de los agentes encapsulantes. Las respuestas postprandiales pueden presentar variación debido a los diferentes tipos de maltodextrina (como almidón o glucosa). (110) Sin embargo, aunque en ambos estudios los resultados mostraron una ligera disminución de mmHg en la PA en este estudio, no queda perfectamente establecido que la maltodextrina sea considerada como antihipertensivo, por lo que

a futuro habría que profundizar en estudios al respecto, para determinar si la maltodextrina es o no un agente antihipertensivo.

En el grupo FA, todos los pacientes estaban bajo tratamiento controlado de antihipertensivos, tres con tratamiento IECAs (enalapril) y dos ARA II (losartan). Enalapril y losartan, son algunos de los medicamentos de primer uso en pacientes diagnosticados con HTA en el Centro de Salud de la SSA, el tiempo de respuesta y acción dentro del organismo es rápida, por tanto, esto justifica los efectos encontrados en los pacientes que se ministró el uso de su fármaco, el tratamiento mostró valores estadísticamente significativos como se esperaba, obteniendo un porcentaje de cambio en t90 de menos 11.01 % en PAS y de 12.80 % en PAD. Así mismo, es necesario mencionar que la respuesta variable en los tratamientos está condicionada a la farmacogenética de los antihipertensivos empleados, es decir a la variación de la respuesta y su contribución de la genética de cada individuo, es por ello que existe variabilidad también en los resultados. Con respecto a los fármacos usados como tratamiento antihipertensivo (enalapril y losartan), el enalapril es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, (72,111) y su efecto se debe a la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la inhibición de la ECA lleva consigo una disminución de los niveles plasmáticos de angiotensina II, produciendo una disminución de la respuesta vasopresora y de la secreción de aldosterona, además reduce la resistencia vascular periférica, la retención de sodio y agua. (68,112) Mientras que, losartan es antagonista de receptores de la angiotensina II (ARA II), por lo que, bloquea la acción de la angiotensina II, ayudando a relajar las venas y las arterias para reducir la presión arterial y facilitar el bombeo de la sangre por parte del corazón, (68,113,114) lo que justifica los resultados obtenidos de reducción de TA; sin embargo, los cambios efectuados en los diferentes tiempos también presentaron cierta variabilidad con respecto al efecto significativo, debido a que en PAS la significancia se mostró a partir de t90, y en PAD inició en t60 lo que muestra una pronta respuesta de reacción del fármaco al ser ingerido, por lo cual es necesario conocer el tipo de fármaco que forma parte del tratamiento para comprender cuál es el mecanismo de acción.

En este estudio, se incluyó al JG como antihipertensivo, pues se ha demostrado que funciona como tal, aunque no existen estudios en el postprandio. (115,116) Tras la ministración postprandial del grupo JG, se redujeron unidades de mmHg en la HTA con respecto al valor inicial (control), siendo estadísticamente significativo, por lo que esta reducción concuerda con investigaciones de otros

estudios, en donde la administración diaria de 50 y 150 mL de JG durante 2 semanas en 11 pacientes, redujo la HTA. (30) El JG que se ministró a los pacientes contenía una concentración alta en antocianinas y una importante capacidad antioxidante, o, debido a que se demostró que la ministración oral del extracto de JG a los pacientes con HTA redujo los valores de PAS y PAD de forma continua en las diferentes tomas de PA postprandial, así como en las diversas sesiones, cada una de las dosis fue independiente.

Se ha demostrado en estudios previos con extractos de plantas que las antocianinas son el grupo más reconocido del grupo de los flavonoides, asociando el efecto vasoprotector de los flavonoides a estos pigmentos, los cuales han demostrado ser un potente antioxidante, que desempeña un papel crítico en las patogénesis cardiovasculares. (117) La actividad antioxidante se justifica posiblemente por la presencia de compuestos fenólicos, debido a un incremento de la actividad antioxidante del plasma en ratas que recibieron compuestos fenólicos, (118) con resultados muy semejantes a los que se obtuvieron con anterioridad con el extracto de granada. (119) Otros autores también encontraron una potente actividad antioxidante de los compuestos fenólicos contenidos en diversas plantas aromáticas como *Rosmarinus officinalis*, *Thymus vulgaris* y *Lavandula officinalis* y otros tipos de plantas tales como caesalpinia decapetala, spinosa, Morinda citrifolia (Noni), además, pueden presentar propiedades bactericidas. (120)

Algunos estudios como los siguientes, han sugerido otros mecanismos de acción como responsables de los efectos benéficos de las antocianinas, el 3-glicósido de cianidina induce la expresión de la sintasa de NO endotelial y un aumento de la liberación de NO con relación al tiempo y dependiente de la dosis, (68,121) regulando una respuesta inflamatoria, (101) estos efectos mejoran la disfunción endotelial, normalizan la PA permitiendo el paso sanguíneo de manera adecuada y previniendo la aterosclerosis a largo plazo. Otros efectos benéficos de las antocianinas, es que tienen efectos antiinflamatorios. (116,122)

Actualmente se siguen investigando las propiedades del fruto de granada; sin embargo, es relevante mencionar que en este trabajo experimental se encontró que el JG en promedio redujo un máximo de 3.23 % ($p = 0.92$) de unidades mmHg en PAS, mientras que en PAD fue de 9.11 % ($p = 0.04$) mmHg, por lo que, de acuerdo con un estudio, en donde también ministraron 150 mL/día de JG, reveló una disminución significativa tanto en la PAS ($p = 0.013$) como en la PAD ($p \leq 0.010$), (47) nuestros resultados muestran una menor significancia, dados estos resultados se

sugiere ingerir el JG de forma natural. Sin embargo, debido a que en ocasiones el JG no siempre se encuentra disponible, por ser un fruto de temporada, en este proyecto se evaluó al MEG, el cual es estable en cualquier época del año y puede ser disuelto en agua.

En el desarrollo del experimento se demostró cierta actividad, aunque no muy marcada la actividad antihipertensiva y capacidad antioxidante del extracto de JG esta acción es presumiblemente debida muy probablemente a los fenoles, flavonoides y antocianinas que contiene. Sin embargo, es necesario realizar futuros estudios que permitan conocer los compuestos presentes en la disminución de PA, es decir, mediante la evaluación antihipertensiva de compuestos puros. Los efectos potencialmente benéficos para la salud de los antioxidantes, se debe a que previenen o retardan la formación de radicales libres y, por lo tanto, las reacciones de oxidación, esto ha provocado un interés creciente por la búsqueda de fuentes naturales de estos compuestos. (121) Aunque, habitualmente, los alimentos más estudiados han sido ciertas frutas y hortalizas (ciruela, arándano, uva, toronja, frutas del bosque, tomate, etc.), así como algunas bebidas como el vino y el té, algunos reportes han descrito la capacidad antioxidante de diferentes cereales. (101,123)

El trabajo se centró en examinar los efectos del consumo de 20 g de MEG en el postprandio. De acuerdo con los resultados, MEG demostró en PAD cambios estadísticamente significativos con una $p \leq 0.05$ en todos los tiempos en que se midió la PA, por lo que se observó un resultado que demuestra un posible efecto antihipertensivo de MEG en el postprandio. Sin embargo, este estudio es único en su clase, siendo el primer estudio en emplear microencapsulado de JG y, además, con fines antihipertensivos. Algunos trabajos de los productos elaborados como encapsulado, se basan en harinas, pan y cereales de desayuno, (124) pero existen pocos microencapsulados. Los hallazgos de este estudio muestran una gran cantidad de fenoles y flavonoides en MEG, lo que podría justificar la baja de PA, tanto en PAS (7.22 % $p \leq 0.08$) como en PAD (10.93 % $p \leq 0.01$).

En el estudio presente se demostró que la ingesta de MEG rico en fenoles y flavonoides, y en antocianinas, puede aportar un beneficio antihipertensivo en pacientes con HTA leve, por lo cual se pretende que en un futuro pueda ser usado como coadyuvante en el tratamiento de HTA, por lo que se deduce que los agentes de recubrimiento como la maltodextrinas y goma son buenos agentes encapsulantes, (124) así mismo, según los resultados obtenidos en los sujetos de estudio, el efecto del polvo de MEG, en pacientes con HTA, se encontraron resultados en los que aun cuando la

maltodextrina fue usada como placebo, disminuyó la presión arterial un 10 %, con una $p \leq 0.05$, por lo que se pudo ver el efecto placebo, pero no una efectividad sostenida. MEG mostró que conserva un alto contenido de fenoles, lo que podría estar relacionado con el efecto postprandial de la PA.

Según los resultados obtenidos y analizados en este estudio, se observa que todos los grupos lograron disminuir por lo menos en un tiempo ($t_{30} - t_{120}$) la PAD; sin embargo, como se mencionó el comportamiento no fue el mismo en todos los pacientes. Asimismo, aun cuando la PAS no mostró resultados significativos en todos los grupos, sí hubo una disminución de mmHg, esto puede deberse a la función y reacción fisiopatológica de los individuos, y a las características fenotípicas que pueden influir, pues determina su composición genómica y los factores ambientales como el estrés, algunas comorbilidades asociadas a la HTA, el estado emocional y estilos de vida que cada uno de ellos lleve a cabo. Asimismo, podría estar estrechamente relacionado con las enfermedades actuales del paciente e incluso guardar una estrecha relación con los medicamentos que el individuo consume para tratar estas enfermedades, por lo que una reducción significativa podría ser demostrada en PAS y PAD si los marcadores del perfil fueran más específicos en los individuos. En un estudio previo en pacientes con enfermedad coronaria mostró que consumir 240 mL / día de JG durante 3 meses no tuvo una influencia estadísticamente significativa en la presión arterial. (125)

En el grupo al que se ministró JG en comparación con el grupo de MEG, después de la intervención, no se observaron diferencias significativas con respecto a PAS, sin embargo, en PAD ambos grupos mostraron resultados significativos en el postprandio. Estos hallazgos son consistentes en pacientes con aterosclerosis, tras una ministración de 50 mL de JG fresco en donde hubo una reducción del 36 % de la PA. (30) Además, en un ensayo reciente se encontró una disminución significativa en la PAS y la PAD en sujetos hipertensos y con perfil normolipídico después de 2 semanas de consumo de 150 mL de JG fresco. (70) Si bien, los sujetos experimentales no presentaron un decremento en PAS que fuera estadísticamente significativo en el consumo de MEG, sí mostraron una tendencia a disminuir la PA tomada al inicio, con el final. El presente estudio es una de las pocas evidencias clínicas sobre efectos antihipertensivos de JG y MEG.

Los resultados indicaron una disminución de unidades de mmHg tanto en la PAS como de la PAD después del consumo de una dosis triplicada de JG y MEG, pero solo en PAD se obtuvieron resultados estadísticamente significativos,

La disminución diastólica podría proteger un daño vascular. A pesar de lo anterior, no logramos mostrar una reducción significativa en PAS. El mecanismo por el cual el consumo de JG y MEG redujo la PAD pudiera relacionarse con su capacidad para disminuir la actividad de la ECA, incluso podría ser secundaria a sus propiedades antioxidantes o a un efecto directo sobre la actividad de la ECA en suero. Por otra parte, las EROs contribuyen a la contracción dependiente del endotelio y al aumento de la resistencia vascular, por lo que los efectos antioxidantes del JG, pueden restaurar la función endotelial y a consecuencia, disminuir la presión arterial.(104) Así mismo, la reducción de la PAD también puede ser el resultado de la capacidad de JG para proteger el óxido nítrico contra la destrucción oxidativa y para mejorar la bioactividad del óxido nítrico sintasa. La metodología del estudio demostró una relación de tiempo en respuesta a la duración de la intervención y los resultados. Sin embargo, se deben recopilar datos sobre la farmacocinética de la absorción gastrointestinal de polifenoles en pacientes con HTA leve.

IX. CONCLUSIONES

1. El MEG obtuvo el mayor contenido de fenoles y flavonoides en comparación con JG.
2. El JG presenta mayor contenido de antocianinas y mayor capacidad antioxidante que el MEG.
3. Es más notable la disminución de la PAD en el MEG, en comparación con el JG fresco.
4. MEG mostró una respuesta estadísticamente significativa antihipertensiva en PAD en el postprandio.
5. La ministración de placebo mostró una tendencia a bajar unidades de mmHg en PAD sin ser significativo al final del estudio.

X. RECOMENDACIONES

Para estudios de seguimiento futuros, es recomendable considerar una muestra poblacional más grande, así como considerar el papel que juegan algunas comorbilidades y estados de salud actuales de las pacientes. Es necesario investigar la actividad biológica de las antocianinas y poder conocer su funcionalidad, sobre todo en la HTA. Se recomienda realizar más estudios con respecto a las propiedades que conserva el MEG en comparación con el jugo fresco. Así mismo, se recomienda realizar estudios *in vitro* referentes a la actividad y efectividad de MEG en comparación con los resultados farmacológicos de los IECA y ARA II, para determinar su efectividad postprandio. Es necesario realizar estudios que puedan caracterizar y determinar el mecanismo de acción del JG fresco y del MEG, así como determinar sus principios activos, para que puedan ser aprovechados en la salud. También es importante considerar la participación de otros activos antioxidantes y bloqueadores de ECA, ayudaría a conocer si existe algún activo que actúe directamente como bloqueador de la ECA. Por último, se recomienda realizar estudios *in vivo* en alguna cepa de roedores, que pueda ayudar a la comprensión y contribución de los efectos postprandio del MEG. Así mismo, la ingesta de polifenoles a través de la dieta es insuficiente, por lo tanto, una alternativa para aumentar su ingesta sería el uso de MEG. Además de realizar estudios futuros sobre las propiedades de la maltodextrina y su posible participación en la PA. Es necesario realizar futuros estudios que permitan conocer los compuestos presentes en MEG y JG para la disminución de PA.

XI. REFERENCIAS

1. Giles TD, Materson BJ, Cohn JN, Kostis JB. Definition and classification of hypertension: An update. *J Clin Hypertens*. 2009;11(11):611-4.
2. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002;4:393-404.
3. Giuseppe Mancia, Guy De Backer, Dominiczak A, Cifkova R. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2009;25(6): 611-4.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206-52.
5. Savoia C, Volpe M, Grassi G, Borghi C, Rosei EA, Touyz RM. Personalized medicine - A modern approach for the diagnosis and management of hypertension. *Clin Sci*. 2017;131(22):2671-85.
6. Sobrino Martínez J., Doménech Feriacarot M, Coca Payeras A. El paciente hipertenso con cardiopatía isquémica. *Rev. Med. Int.* 2000;36 (4):146-151
7. Tagle R. Diagnóstico de Hipertensión Arterial, *Nefrología*. 2018; 29 (1):12-20.
8. Wagner-Grau P. Redefinición de la hipertensión arterial Symposium Redefinition of high blood pressure Pathophysiology of hypertension: New concepts. *Rev Peru Ginecol Obs*. 2018;64(2):175-84.
9. García Casilimas G.A, Augusto M, Martínez M, Merchán C, Mayorga Carol Anne, Barragán Andrés Felipe. Fisiopatología de la hipertensión arterial secundaria a obesidad. *Arch. Cardiol. Méx*. 2017; 87(4):336-344.
10. Bernedo Valdez A. Crisis hipertensivas. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2017;30(3):168-71
11. Organización Panamericana de la Salud, Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial. *JNC-7*. 2003;17-18.

12. Osorio-Bedoya E., Amariles P. Hipertensión arterial en pacientes de edad avanzada: una revisión estructurada. *Revista Colombiana de Cardiología*.2018; 25(3) 209-221.
13. Gómez-Fernández P. El bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona y su efecto en la nefropatía diabética. *Nefrología*. 2018;21:1-7.
14. Benjamin M. Davis, Glen F. Rall MJS. El Corazón. HHS Public Access. *Physiol Behav*. 2017;176(1):139-48.
15. Wagner Grau Patrick. Fisiopatología de la hipertensión arterial: nuevos conceptos. *Rev. peru. ginecol. obstet*. 2018; 64(2):175-184.
16. Dzau VJ Re R: Tissue angiotensin system in cardiovascular medicine: A paradigm shift? *Circulation* 1994; 8(1);493-498.
17. Gensini GF, Lippi D CA Il. sistema renina-angiotensina-aldosterone, l'enzima di conversione dell'angiotensina I e gli ACE-inibitori. Prospettiva storica e recenti acquisizioni [The renin-angiotensin-aldosterone system, angiotensin I converting enzyme, and the ACE-inhibitors. *Histor*. 2002.93(10);544-53.
18. Contra HS, Estrada LR, Chávez AG, Hernández y Hernández H. El sistema renina-angiotensina-aldosterona y su papel funcional más allá del control de la presión arterial. *Rev Mex Cardiol*. 2008;19(1):21-9.
19. Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett*. 2002;532(1-2):107-10
20. Roks A, Buikema H, Pinto YM van GW. The renin-angiotensin system and vascular function. The role of angiotensin II, angiotensin-converting enzyme, and alternative conversion of angiotensin I. *Hear Vessel*. 1997;119-24.
21. Gómez-Fernández P. El bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona y su efecto en la nefropatía diabética. *Nefrología*. 2018;21:1-7.

22. Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest.* 1986;77(6):1925-30.
23. Morton FJ. Pomegranate. *Fruits of warm climates.* Creative Resource Systems, Inc. Box 890, Winterville, 1987;352-355.
24. Allison L. Hopkins, Marnie G. Lamm, Janet L. Funk, Cheryl Ritenbaugh, *Hibiscus sabdariffa* L. in the treatment of hypertension and hyperlipidemia: A comprehensive review of animal and human studies, *Fitoterapia*, 2013;85,84-94.
25. Ojeda D, Jiménez-Ferrer E, Zamilpa A, Herrera-Arellano A, Tortoriello J, Alvarez L. Inhibition of angiotensin convertin enzyme (ACE) activity by the anthocyanins delphinidin- and cyanidin-3-O-sambubiosides from *Hibiscus sabdariffa*. *J Ethnopharmacol.* 2010;127(1):7-10.
26. Palomo GI, Fuentes QE, Carrasco SG, González RD, Moore CR. Actividad antioxidante, hipolipemiente y antiplaquetaria del tomate (*solanum lycopersicum* l.) Y el efecto de su procesamiento y almacenaje. 2010;37(4):524-533.
27. Coyago Cruz, EDR. Estudio sobre el contenido en carotenoides y compuestos fenólicos de tomates y flores en el contexto de la alimentación funcional. Tesis doctoral inédita. Universidad de Sevilla, Sevilla. 2017.
28. Brasil GA, Ronchi SN, Do Nascimento AM, De Lima EM, Romão W, Da Costa HB, Scherer R, Ventura JA, Lenz D, Bissoli NS, Endringer DC, Andrade TU. Antihypertensive effect of carica papaya via a reduction in ace activity and improved baroreflex. *Planta med.* 2014; 80(17):1580-7.
29. Zapata K, Cortes FB, & Rojano BA. Polifenoles y actividad antioxidante del fruto de guayaba agria (*psidium araca*). *Información tecnológica*, 2013; 24(5):103-112.
30. Aviram M, Dornfeld L. Pomegranate juice consumption inhibits serum angiotensin converting enzyme activity and reduces systolic blood pressure. *Atherosclerosis.* 2001;158(1):195-8.

31. Chandra R, Babu DK, Jadhav VT, Teixeira da Silva JA. Origin, history and domestication of pomegranate. *Fruit, Veg Cereal Sci Biotechnol.* 2010;4(2016):1-6.
32. Revista de Biología F, La Habana UD. Diversidad Genética de Especies Silvestres. Artículos originales. 2005;10(2).
33. Aviram M, Rosenblat M. Pomegranate for Your Cardiovascular Health. *Rambam Maimonides Med J.* 2013;4(2):13.
34. Servicio de Información Agroalimentaria y Pesquera, SIAP: Producción de granada. México. Gobierno de México. 2021.
35. Kandyli P, Kokkinomagoulos E. Food applications and potential health benefits of pomegranate and its derivatives. *Foods.* 2020;9(2):122.
36. García Viguera C., Pérez Vicente A. La granada. Alimento rico en polifenoles antioxidantes y bajo en calorías. *Alim Nutri Salud.* 2004;11(4):113-20.
37. Lee CJ, Chen LG, Liang WL, & Wang CC. Anti-inflammatory effects of *Punica granatum* Linne *in vitro* and *in vivo*. *Food Chemistry,* 2010; 118 (2):315-322.
38. Arun N. & Singh D. Granada: Una revisión sobre propiedades farmacológicas y terapéuticas, *IJPSR,* 2012; 3(5):1240-1245.
39. Menezes SM, Cordeiro LN, & Viana GS. *Punica granatum* (pomegranate) extract is active against dental plaque. *Journal of Herbal Pharmacotherapy.* 2006; 6(2):79-92
40. Fahmy H, Hegazi N, El-Shamy S, Farag MA. Pomegranate juice as a functional food: a comprehensive review of its polyphenols, therapeutic merits, and recent patents. *Food Funct.* 2020;11(7):5768-81.
41. Faculty VM, Plants S. the Wound Healing Activity of Flower Extracts of *Punica*. *Acta Pol Pharm Res.* 2010;67(1):107-10.
42. Oliveira LP, Pinheiro RC, Vieira MS, Paula JR, Bara MTF, Valadares MC. Actividades citotóxicas y anti angiogénica de *Púnica granatum* L., *Punicacea.* *Brazilian J Pharmacogn.* 2010;20(2):201-7.

43. Prasetyastuti, A, Rahman WP, NA, Ngadikun, & Sunarti. Hypoglycemic and antioxidative effects of pomegranate (*Punica granatum* L.) juice in streptozotocin induced diabetic rats, 2014;13(10):567-572.
44. Lansky EP, & Newman RA. Punica granatum (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. Journal of Ethnopharmacology. 2007;109(2):177-206.
45. Taheri Rouhi SZ, Sarker, MR, Rahmat A, Alkahtani SA, & Othman F. The effect of pomegranate fresh juice versus pomegranate seed powder on metabolic indices, lipid profile, inflammatory biomarkers, and the histopathology of pancreatic islets of Langerhans in streptozotocin-nicotinamide induced type 2 diabetic Sprague-Dawley rats. BMC Complementary and Alternative Medicine, 2017;17(1).
46. Wagner Grau P. Fisiopatología de la hipertensión arterial: nuevos conceptos. Ginecol. obstet. 2018; 64(2):175-184.
47. Asgary S, Keshvari M, Sahebkar A, Hashemi M, Rafieian-Kopaei M. Investigación clínica de los efectos agudos del jugo de granada sobre la presión arterial y la función endotelial en personas hipertensas. ARYA Aterosclero. 2013;9:326-331.
48. Moazen H, Alizadeh M. Efectos del jugo de granada sobre los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con síndrome metabólico: un ensayo controlado cruzado aleatorizado, doble ciego. Alimentos vegetales Hum. Nutrición 2017;72:126-133.
49. Kojadinovic, MI, Ársico AC, Debeljak-Martacic JD, Konic-Ristic AI, Kardum, El consumo de jugo de granada disminuye la peroxidación de lípidos en sangre y los niveles de ácido araquidónico en mujeres con síndrome metabólico. J. Ciencia. Alimentación Agrícola. 2017; 97:1798-1804.
50. Stowe CB. The effects of pomegranate juice consumption on blood pressure and cardiovascular health. Complement Ther Clin Pract. 2011;17(2):113-5.
51. Silva ME, Jacobo MC, Peralta RL, *et al.* Effects of fruit condition and storage temperature on pomegranate quality. Rev Mex Ciencias Agric. 2011;2:449-59.

52. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación. Manual para la preparación y venta de frutas y hortalizas.(3):6.
53. Da Costa RS, Teixeira CB, Gabbay Alves TV, Ribeiro Costa RM, Casazza AA,
54. Aliakbarian B, Converti A, Silva Júnior JOC, Perego P. Optimization of spray drying conditions to microencapsulate cupuassu (*Theobroma grandiflorum*) seed by-product extract. Nat Prod Res. 2019;33(18):2600-2608.
55. Mercado Silva E, Mondragón JC, Rocha Peralta L & Álvarez Mayorga B. Efectos de condición del fruto y temperatura de almacenamiento en la calidad de granada roja. Revista mexicana de ciencias agrícolas, 2011;2(3), 449-459.
56. Caballero, B. Encyclopaedia of Food Science, Food Technology and Nutrition. 2003;(10).
57. Jiang ZM, Bai LN, Yang N, *et al.* Stability of β -carotene microcapsules with Maillard reaction products derived from whey protein isolate and galactose as coating materials. J Zhejiang Univ-Sci B (Biomed & Biotechnol). 2017;18(10):867-877.
58. Lozano Berna M. Universidad Politécnica de Cartagena. Obtención de microencapsulados funcionales de zumo de *opuntia stricta* mediante secado por atomización 2009:1.
59. Vehring, R. Pharmaceutical particle engineering via spray drying. Pharmaceutical Research, 2008;25(5):999-1022.
60. Adolfo R, Huertas P. Revisión: Microencapsulación de Alimentos. 2011;63(2):5669-84.
61. Luciano BM, Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems, Drug delivery systems, Woodhead Publishing, 2015:87-194.
62. Lopretti M, Barriero F, Fernandes I, Damboriarena A, Ottati C, Olivera A. Microencapsulación de compuestos de actividad biológica. INNOTECH. 2011:19-23.
63. Hernández Torres CD, Iliina A, Ventura Sobrevilla JM, Belmares Cerda RE, Contreras Esquivel JC, Michelena Álvarez G, Martínez Hernández JL. La microencapsulación de bioactivos para su aplicación en la industria . ICIDCA. Sobre los Derivados de la Caña de Azúcar. 2016;50(1):12-19.

64. Silva PT, Fries LLM, Menezes CR, Holkem AT, Schwan CL, Wigmann ÉF, *et al.* Microencapsulation: Concepts, mechanisms, methods and some applications in food technology. *Ciencia Rural*. 2014;44(7):1304-11.
65. Gouin, S. Microencapsulation: industrial appraisal of existing technologies and trends. *Trends Food Sci Technol*, 2004;15(7-8):330-347.
66. Espinosa H, García E. Tensoactivos y lípidos. *Tecnologías De Nano Microencapsulación De Compuestos Bioactivos*. CIATEJ. 2017;13-25.
67. Tokárová V, Kašpar O, Knejzlík Z, Ulbrich P, Štěpánek F. Development of spray-dried chitosan microcarriers for nanoparticle delivery. *Powder Technology*, 2013;235:797-805.
68. Benedí J, Romero C. Antihipertensivos. 2005;19 (9):58-63.
69. Coronel Aguilera CP, San Martín González MF. Encapsulación de emulsión de β -caroteno secado por aspersion mediante tecnología de recubrimiento en lecho fluidizado. *Tecnología de ciencia de alimentos LWT*. 2015; 62 (1):187-193.
70. Asgary S, Sahebkar A, Afshani MR, Keshvari M, Haghjooyjavanmard S, Rafieian-Kopaei M. Clinical evaluation of blood pressure lowering, endothelial function improving, hypolipidemic and anti-inflammatory effects of pomegranate juice in hypertensive subjects. *Phytother Res*. 2014;28(2):193-9.
71. Wu S, Tian L. Diverse phytochemicals and bioactivities in the ancient fruit and modern functional food pomegranate (*púnica granatum*). *Molecules*. 2017;22(10).
72. Córdoba R. Reacciones adversas a los fármacos antihipertensivos. Elsevier. 1996;17 (6):420-424.
73. Sol Díaz M. Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina. *Farmacología e indicaciones terapéuticas*. 2000;19(3):80-89.
74. Centro John M. Eisenberg para Decisiones Clínicas y Ciencias de la Comunicación. Cómo elegir medicamentos para la presión arterial alta: Revisión de las investigaciones sobre IECA, BRA e IDR. Agencia para la Investigación y la Calidad de la Atención Médica (EE. UU.); 2006.

75. López López R. Bloqueadores beta en la hipertensión. 2001;20(11):76-89.
76. Jennifer A. Gibson, Brooke Raphael. Los bloqueadores β . 2015;32 (1):51-55.
77. Wang D, Özen C, Abu Reidah IM, Chigurupati S, Patra JK, Horbanczuk JO, Józwik A, Tzvetkov NT, Uhrin P, Atanasov AG. Vasculoprotective Effects of Pomegranate (*Punica granatum L.*). Front Pharmacol. 2018.24;9:544.
78. Álvarez Cervantes P, Izquierdo Vega JA, Morán León J, Guerrero Solano JA, García Pérez BE, Cancino Díaz JC, Belefant Miller H, Betanzos Cabrera G. Subacute and subchronic toxicity of microencapsulated pomegranate juice in rats and mice. Toxicol Res (Camb). 2021;10(2):312-324.
79. Patel C, Dadhaniya P, Hingorani L, Soni MG. Safety assessment of pomegranate fruit extract: acute and subchronic toxicity studies. Food Chem Toxicol. 2008;46(8):2728-35.
80. Estrada Luna, D., Carreón Torres, E., Bautista Pérez, R., Betanzos Cabrera, G., Dorantes Morales, A., Luna Luna, M., Vargas Barrón, J., Mejía, AM., Fragoso, JM., Carvajal Aguilera, K., García Trejo, JJ., Vargas Alarcón, G., Pérez Méndez, O. La granada microencapsulada revierte la disfunción endotelial inducida por lipoproteínas de alta densidad (HDL) y reduce la trigliceridemia posprandial en mujeres con síndrome coronario agudo. Nutrientes. 2019;11(8):1710.
81. Dorantes Morales A, Estrada Luna D, Bautista Pérez R, Betanzos Cabrera G, Luna Luna M, Flores Castillo C, Vargas Alarcón G, Fragoso JM, Pérez Méndez Ó, Carreón-Torres E. Microencapsulated Pomegranate Modifies the Composition and Function of High-Density Lipoproteins (HDL) in New Zealand Rabbits. Molecules. 2020;25(14):3297.
82. Georgé S, Brat P, Alter P, Amiot MJ. Rapid determination of polyphenols and vitamin C in plant derived products. J Agric Food Chem. 2005;53(5):1370-1373.
83. Zhishen J, Mengcheng T, & Jianming W. The determination of flavonoid contents in mulberry and their scavenging effects on superoxide radicals. Food Chemistry. 1999 64(4): 555-559.

84. Lee J, Durst RW, Wrolstad RE. Determination of total monomeric anthocyanin pigment content of fruit juices, beverages, natural colorants, and wines by the pH differential method: collaborative study. *J AOAC Int.* 2005;88(5):1269-78.
85. Giusti M, & Wrolstad R. Characterization and Measurement of Anthocyanins by UV-Visible Spectroscopy. *Curr Protoc Food Anal Chem*, 2001; (1):F1.2.1-F.2.13
86. Re R, Pellegrini N, Proteggente A, Pannala A, *et al.* Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radical Biology and Medicine.* 1999; 26(9-10):1231-1237.
87. Vázquez Atanacio MJ, Bautista M, González Cortazar M, Romero Estrada A, De la O Arciniega M, Castañeda Ovando A, Sosa Gutiérrez CG, Ojeda Ramírez D. Nephroprotective Activity of Papaloquelite (*Porophyllum ruderale*) in Thioacetamide-Induced Injury Model. *Plants (Basel).* 2022;11(24):3460.
88. Ortiz Marrón H, Vaamonde Martín RJ, Zorrilla Torrás B, Arrieta Blanco F, Casado López M, Medrano Alberio MJ. Prevalencia, grado de control y tratamiento de la hipertensión arterial en la población de 30 a 74 años de la Comunidad de Madrid: Estudio PREDIMERC. *Rev. Esp. Salud Publica.* 2011;85 (4):329-338.
89. Organización Mundial de la Salud. Alimentación Sana. 2018.
90. CNDH. Norma Oficial Mexicana NOM 030 Marco normativo CNDH S SA2 2009, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica. 2010.
91. Gómez-León Mandujano Amir, Morales López Sara, Álvarez Díaz Carlos de Jesús. Técnica para una correcta toma de la presión arterial en el paciente ambulatorio. *Rev. Fac. Med. (Méx.)* 2016; 59(3):49-55.
92. Guardar CB. Los efectos del consumo de jugo de granada sobre la presión arterial y la salud cardiovascular. *Complemento Ther Clin Pract.* 2011;17(2):113-5.
93. Viada Pupo Esther, Gómez Robles Lisvelt, Campaña Marrero Ibel Reyna. Estrés oxidativo. 2017;21(1):171-186.

94. Bengtsson, S. H., Gulluyan, L. M., Dusting, G. J., & Drummond, G. R. Novel isoforms of NADPH oxidase in vascular physiology and pathophysiology. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2002;30(11), 849-854.
95. Re R, Pellegrini N, Proteggente A, Pannala A, Yang M, Rice Evans C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radical Biol. Med.*, 1999;26:1231-1237.
96. Bravo L. Polyphenols: Chemistry, dietary sources, metabolism and nutritional significance. *Nutr. Rev.*, 1998;56: 317-326.
97. Miyazawa T, Nakagawa K, Kudo M, Muraishi K, Someya K. Direct Intestinal Absorption Of Red Fruit Anthocyanins, Cyanidin-3-Glucoside And Cyanidin3,5-Diglucoside, Into Rats And Humans. *J Agric Food Chem*. 1999;47:1083-1091.
98. Ghiselli A, Nardini M, Baldi A, Scaccini C. Antioxidant Activity of Different Phenolic Fractions Separated from an Italian Red Wine. *J Agric Food Chem*. 1998;16;46(2):361
99. Wang SY, & Lin HS. Antioxidant activity in fruits and leaves of blackberry, raspberry, and strawberry varies with cultivar and developmental stage. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2000;48(2):140-146.
100. Raspberry, and Strawberry is Affected by Cultivar and Maturity. *J Agric Food Chem*. 2000;48:140-146.
101. Gutiérrez Venegas G. Uso de flavonoides en la hipertensión de pacientes geriátricos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2018;56.
102. Seeram NP, Aviram M, Zhang Y, Henning SM, Feng L, Dreher M, et al. Comparison of antioxidant potency of commonly consumed polyphenol-rich beverages in the United States. *J Agric Food Chem*. 2008; 56:141-522.
103. Betanzos Cabrera G, Juárez Verdayes MA, González González G, Cancino Díaz ME, Cancino Díaz JC. Gatifloxacin, moxifloxacin, and balofloxacin resistance due to mutations in the *gyrA* and *parC* genes of *Staphylococcus epidermidis* strains isolated from patients with endophthalmitis, corneal ulcers and conjunctivitis. *Ophthalmic Res* 2009;42:43-8

104. Roginsky V, Lissi EA. Review of methods to determine chainbreaking antioxidant activity in food. *Food Chem.* 2005; 92(2):235-254.
105. Russo A, Cardile V, Sánchez F, Troncoso N, Vanella A, Garbarino, JA. Chilean propolis: antioxidant activity and antiproliferative action in human tumor cell lines. *Life Sci.* 2004; 76(5):545-558.
106. Urrea J. Hipertensión Arterial en la Mujer. *Cardiología.* 2018; 25(1):13-20.
107. San Nicolás Adriana, Sánchez-Rodríguez Martha A, Zacarías-Flores Mariano, Correa-Muñoz Elsa, Mendoza-Núñez Víctor Manuel. Relación entre la obesidad central y el estrés oxidativo en mujeres premenopáusicas versus posmenopáusicas. *Nutr. Hosp.* 2020;37(2): 267-274.
108. Contreras-Leal E., Santiago-García J. Obesidad, síndrome metabólico y su impacto en las enfermedades cardiovasculares. 2011;22(3)103-115.
109. Fekete ÁA, Giromini C, Chatzidiakou Y, Givens DI, Lovegrove JA. Whey protein lowers systolic blood pressure and Ca-caseinate reduces serum TAG after a high-fat meal in mildly hypertensive adults. *Sci Rep.* 2018;22;8(1):5026.
110. Navarro D. Menopausia e hipertensión arterial: de la biología a la práctica clínica. *Revista Cubana de Medicina.* 2015;54(3):239-251.
111. Rojas J Sara, Lopera V Johan Sebastián, Cardona V Jonathan, Vargas G Natalia, Hormaza A Marfa Patricia. Síndrome metabólico en la menopausia, conceptos clave. *Rev. chil. obstet. ginecol.* 2014; 79(2):121-128.
112. Al Dujaili EAS, Casey C, Stockton A. Antioxidant Properties and Beneficial Cardiovascular Effects of a Natural Extract of Pomegranate in Healthy Volunteers: A Randomized Preliminary Single-Blind Controlled Study. *Antioxidants (Basel).* 2022;28;11(11):2124.
113. Höcht C, Mayer A., Opezzo J. A. W., Bertera M., Taira C. Modelado farmacocinético-farmacodinámico de fármacos antihipertensivos: su aplicación en la práctica clínica. *Rev. argent. cardiol.* 2008;76(4):305-312.

- 114.Rodríguez R. Vademécum académico de medicamentos. 6th ed. México. Mcgraw Hill. 2013.
- 115.Toro J. Control de la hipertensión arterial con medicamentos: actualización. Iatreia. 2005;(1):49-59.
- 116.Sánchez Gonzales G, Castro Rumiche C, Álvarez Guzmán G, Flores García J. Compuestos fenólicos y actividad antioxidante de los extractos de la hoja de chirimoya (*Annona cherimola Mill*) Revista Colombiana de Química. 2019;48(2).
- 117.Lila MA. Anthocyanins and human health: an in vitro investigative approach. J Biomed Biotechnol. 2004;(5):306-13.
- 118.Gorinstein S, Leontowicz H, Leontowicz M, Drzewiecki J, Jastrzebski Z, Tapia MS, et al. Red Star Ruby (Sunrise) and blond qualities of Jaffa grapefruits and their influence on plasma lipid levels and plasma antioxidant activity in rats fed with cholesterol-containing and cholesterol-free diets. Life Sci. 2005;77(19):2384-97.
- 119.Dios López A, Montalvo González E, Andrade González I & Gómez Leyva J. Inducción de antocianinas y compuestos fenólicos en cultivos celulares de jamaica (*Hibiscus sabdariffa L.*) *in vitro*. rev. Chapingo Ser. Hortic. 2011;17.
- 120.Virgen Carrillo C, Valdés Miramontes E, Martínez Moreno A, Mojica L, Castañeda Saucedo Ma. Consumo de jugo de granada (*Punica granatum*) y su efecto sobre la glucemia, perfil lipídico e histología del páncreas en un modelo de hiperglucemia inducida mediante estreptozotocin. Archivos Latinoamericanos de Nutrición 2018;68(1).
- 121.Xu JW, Ikeda K, Yamori Y. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by cyanidin-3-glucoside, a typical anthocyanin pigment. Hypertension. 2004;44(2):217-22.
- 122.Osada K, Funayama M, Fuchi S, Sami M, Ohta Y, Kanda T, *et al*. Effects of dietary procyanidins and tea polyphenols on adipose tissue mass and fatty acid metabolism in rats on a high fat diet. J Oleo Sci. 2006; 55(2):79-89.
- 123.Lima, M.; de Sousa, CP; Fernández-Prada, C.; Harel, J.; Dubreuil, J.; de Souza, E. Una revisión de la evidencia actual de compuestos fenólicos de frutas como posibles antimicrobianos contra bacterias patógenas. Microbio. Pato. 2019;130:259-270.

- 124.Papillo, VA, Locatelli, M, Travaglia, F, Bordiga, M, Gariño C, Arlorio M, Coisson JD. Extracto polifenólico secado por aspersión de arroz negro italiano (*Oryza sativa* L., var. Artemide) como nuevo ingrediente para productos de panadería. *Química alimentaria*. 2018;269:603-609.
- 125.Sumner MD, Elliott-Eller M, Weidner G, Daubenmier JJ, Chew MH, Marlin R, Raisin CJ, Ornish D. Effects of pomegranate juice consumption on myocardial perfusion in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2005;96(6):810-814.

XII. ANEXOS

12.1 Carta de consentimiento informado



Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

Área Académica de Medicina

Maestría en Ciencias Biomédicas y de la Salud

Título del Protocolo: “Evaluación del microencapsulado de granada como antihipertensivo postprandial en pacientes con hipertensión”.

Consentimiento informado de participación en un estudio de investigación clínica.

Fecha: / /2021

Folio: _____

El presente estudio tiene como finalidad una investigación sin fines de lucro, la cual tiene como objetivo estudiar un producto creado a base de granada, es un polvo que posee propiedades que disminuyen la presión arterial, este proyecto se llevará a cabo en el Centro de Salud “C.S. Ejido Paraíso”, perteneciente a la Jurisdicción Sanitaria No. II Tulancingo con las medidas higiénicas y deseguridad pertinentes ante la COVID-19, será liderado por el Dr. Gabriel Betanzos Cabrera teléfono:7711999170 email: gbetanzo@uaeh.edu.mx y por la Lic. en Terapia Física Perfecta Cabrera García de la UAEH, con teléfono 7711764597, email: cay00478@uaeh.edu.mx.

En caso de que usted decida participar, se le pedirá asistir en tres ocasiones al Centro de Salud asignado, asistiendo en ayunas, ya que en el Centro de Salud se le proporcionará un desayuno, sin ningún costo. Con la finalidad de poder medir si este polvo es capaz de bajar su presión arterial, deberá permanecer en el Centro de Salud, en donde una enfermera o el investigador principal le tomará la presión arterial antes del desayuno y a los 30, 60, 90 y 120 minutos de haber desayunado y haber tomado el tratamiento asignado aleatoriamente. El tiempo de espera será de aproximadamente 3 h. Así mismo, comentarle que deberá dejar de consumir su medicamento antihipertensivo 48 h previas a su intervención en el estudio, hacemos de su conocimiento que de forma aleatoria se decidirá su participación en cualquiera de los 5 grupos que se pretenden formar, a cada grupo se le administrará un producto bebible diferente para su análisis antihipertensivo, estos productos son: agua, jugo de granada, microencapsulado, maltodextrina o un medicamento antihipertensivo.

Queremos hacer de su conocimiento que el producto no tiene efectos secundarios por su consumo, por lo que no afectará su estado actual de salud, sin embargo, en caso de que usted sienta que el producto le causa un mal, podrá dejar de participar en el presente estudio, y podrá retirarse del estudio en el momento que así decida, sin sentirse obligado a cumplir con el mismo y sin verse afectada de ninguna forma posible, la atención médica que recibe en el centro de salud.

Una vez realizada la última medida de presión arterial a los 120 minutos usted podrá consumir su medicamento antihipertensivo de forma habitual.

En caso de que se presente una crisis durante el tiempo en que se desarrolla la investigación, usted será atendido por un médico presente y posteriormente podrá ser monitoreado en el Centro de Salud de forma oportuna.

Cabe mencionar que todos los insumos utilizados en el estudio serán totalmente gratuitos.

En caso de participar, los resultados se manejarán de forma confidencial y se le proporcionarán sus datos de presión arterial.

Yo _____ he leído detenida y detalladamente la información presentada en este documento, así mismo, mis dudas han sido respondidas, de manera clara y adecuada, por lo cual acepto las responsabilidades que implica ser parte de este proyecto.

Cabe mencionar que el protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de los Servicios de Salud de Hidalgo, con el número de registro FSSA2021106.

_____ Nombre y firma Sujeto de investigación.	_____ Nombre y firma Director y responsable del protocolo de investigación.
_____ Nombre y firma Responsable de la Unidad de Salud	_____ Nombre y firma Estudiante y responsable del protocolo de investigación
_____ Nombre y firma del testigo 1.	_____ Nombre y firma del testigo 2.

El presente estudio de investigación fue sujeto a aprobación por el Comité de Ética e Investigación de los Servicios de Salud de Hidalgo, quien funge como encargado de evaluar este protocolo, (M. en TE. Lourdes Carrillo Alarcón, presidente del CEI. Dirección Campo de Aviación # 1, Col Venta Prieta, Pachuca de Soto, Hidalgo, CP 42083. Tel. 71 8 07 70).

12.2 Reporte nutrimental promedio del desayuno.

Ingredientes	Cantidad	Unidad	Equivalente	Peso neto (g)	Energía (kcal)	Proteína (g)	Lípidos (g)	Hidratos de carbono (g)
Pan integral	2	Rebanadas	2 cereal	50	134	4.8	2	25.2
Jamón de pierna	2	Rebanadas	1 POA	42	56	8.1	2.1	0.5
Mayonesa	40	Cucharadita	1 aceites	5	44	58	6.1	2.8
Queso panela	30	Gramos	1 POA	40	58	6.1	2.8	2
Jitomate	1	Gramos	1/3 pieza	28.25	5	0.25	0.05	1.1
Frijoles refritos	2	Cucharadas	1 leguminosas	37.5	47.5	2.05	2.05	5.65
Leche entera ultra pasteurizada	1	Taza	1 leche	240	134	7	7	11.3
Total				442.75	478.5	28.4	22.3	45.95

12.3 Encuesta verbal

¿Usted aún tiene su periodo menstrual?

¿Se encuentra en periodo de menopausia o ya culmino?

12.4 Oficio de aprobación por el comité de ética en investigación de ICsa



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
Instituto de Ciencias de la Salud
School of Medical Sciences
Coordinación de Investigación
Area of Research

San Agustín Tlaxiaca, Hidalgo a 09 de junio de 2021
Oficio Comiteei.icsa 11/2021

Asunto: DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN.

DR. GABRIEL BETANZOS CABRERA

Investigador Principal

Correo electrónico gbetanzo@uaeh.edu.mx

PRESENTE

Título del Proyecto: Evaluación del microencapsulado de granada como inhibidor de la enzimaconvertidora de angiotensina y su evaluación como antihipertensivopostprandial en pacientes con hipertensión .

Le informamos que su proyecto de referencia ha sido evaluado por el Comité de Ética e Investigación del Instituto de Ciencias de la Salud y las opiniones acerca de los documentos presentados se encuentran a continuación:

Decisión
Aprobado con modificaciones

Este protocolo tiene vigencia del 09 de junio del 2021 al 08 de junio del 2022.

En caso de requerir una ampliación, le rogamos tenga en cuenta que deberá enviar al Comité un reporte de progreso de avance de su proyecto al menos 60 días antes de la fecha de término de su vigencia.

Le rogamos atender las indicaciones realizadas por el revisor, y enviar nuevamente una versión corregida de su protocolo para una nueva evaluación.

Atentamente

Dra. María del Refugio Acuña Gurrola

Presidenta del Comité

Para la validación de este documento, informe el siguiente código en la sección Validador de documentos del sitio web del Comité de Ética e Investigación del Instituto de Ciencias de la Salud: d7JzIXFlEB
<https://sites.google.com/view/comiteei-icsa/validador-de-documentos>



Círculo ex-Hacienda La Concepción s/n
Carretera Pachuca Actopan, San Agustín
Tlaxiaca, Hidalgo, México. C.P. 42160
Teléfono: 52 (771) 71 720 00 Ext. 4306
investigacion_icsa@uaeh.edu.mx

www.uaeh.edu.mx

12.5 Oficio de aprobación por el comité de ética SSA



Servicios de Salud de Hidalgo
Comité de Ética en Investigación



Secretaría de
Salud
Hidalgo crece contigo



Dra. Lourdes Cristina Carrillo Alarcón
Presidenta del Comité de Ética en Investigación

DICTAMEN DE PROTOCOLO

Pachuca, Hidalgo., 06 de septiembre de 2021

DR. GABRIEL BETANZOS CABRERA
INVESTIGADOR PRINCIPAL
P R E S E N T E

Por este medio el Comité de Ética en Investigación de los Servicios de Salud de Hidalgo le informa que el protocolo de investigación titulado “Evaluación del microencapsulado de granada como inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y su evaluación como antihipertensivo postprandial en pacientes con Hipertensión” con el número de registro FSSA2021106, ha sido revisado y de acuerdo a las recomendaciones de los miembros del Comité, y con fundamento en el artículo 109 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud y 9.2.8 y 9.2.9 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, le comunicamos que el dictamen al que se llegó fue:

APROBADO

Esta aprobación corresponde exclusivamente para la vigencia del proyecto respecto a su cronograma, a los materiales y al formato de consentimiento informado evaluados en su última versión. Para cualquier tipo de modificación al protocolo, deberá hacer la solicitud a través de la enmienda correspondiente. Se notifica que deberá presentar informe a este Comité bajo los criterios de la NOM-012-SSA3-2012 De los informes técnicos parciales y finales. Salvo que se justifique, este dictamen tiene una vigencia de inicio de actividades no mayor a treinta días de acuerdo con su cronograma. Transcurrido el plazo deberán iniciar el proceso de evaluación nuevamente.

Le agradecemos su cooperación y compromiso con la protección de los derechos de los sujetos humanos en la investigación.

Sin más por el momento, reciba usted un cordial saludo

ATENTAMENTE

12.6 Oficio de aprobación por el comité de investigación SSA



M. en C. Imelda Menchaca Armenta
Presidenta

¡Dona en vida y después de ella!

ASUNTO: Dictamen

Pachuca, Hgo., a 3 de septiembre del 2021

Dr. Gabriel Betanzos Cabrera
INVESTIGADOR PRINCIPAL
PRESENTE

Comunico a usted que una vez realizada la valoración del protocolo con número de folio FSSA2021106, titulado: "Evaluación del microencapsulado de granada como antihipertensivo postprandial en pacientes con hipertensión", el Comité de Investigación en Salud de los SSH, emite el siguiente dictamen:

APROBADO

De acuerdo con lo establecido en los Procedimientos Normalizados de Operación correspondiente al ingreso de Protocolo. No omito informar a usted que cualquier cambio al citado protocolo deberá solicitar autorización mediante enmienda; así mismo, le notifico que deberá presentar informe a este Comité de los avances del proyecto según cronograma.

Este dictamen tiene una vigencia no mayor a treinta días de acuerdo a la fecha de inicio del cronograma presentado. Transcurrido el plazo deberá iniciar el proceso de evaluación nuevamente.

Sin más por el momento, reciba usted un cordial saludo.

ATENTAMENTE

