

Propiedades, beneficios y efectos de la guanábana (*Annona muricata* L.) sobre la glucemia y el cáncer

Properties, benefits and effects of soursop (*Annona muricata* L.) on blood glucose and cancer

Irving Francisco Sosa Crespo¹ 

Jesús Alejandro Pareja Aguiñaga² 

Alfonso Jesús Mugarte Mogue³ 

Luis Antonio Chel Guerrero⁴ 

David Abram Betancur Ancona⁵ 

¹Facultad de Ingeniería Química, Universidad Autónoma de Yucatán. ✉ irving.sosa@correo.uady.mx

²Facultad de Ingeniería Química, Universidad Autónoma de Yucatán ✉ jesuspareja.0392@gmail.com

³Facultad de Ingeniería Química, Universidad Autónoma de Yucatán ✉ alfonso.mugarte@correo.uady.mx

⁴Facultad de Ingeniería Química, Universidad Autónoma de Yucatán ✉ cguerrer@correo.uady.mx

⁵Facultad de Ingeniería Química, Universidad Autónoma de Yucatán ✉ bancona@correo.uady.mx

Recibido: 14/07/2022 Aceptado: 19/07/2022

Resumen La guanábana (*Annona muricata* L.) es un fruto que ha presentado diferentes beneficios a la salud humana. Se han empleado diversas porciones de la planta en medicina tradicional para disminución de inflamación, fiebre, tos y asma. El fruto promueve cierta actividad antihiper glucémica y adelgazante en el organismo; adicionalmente se ha empleado como remedio anticancerígeno. Debido a lo anterior, el objetivo de este trabajo fue revisar y analizar diversos resultados de investigaciones experimentales realizadas con diferentes partes de la guanábana, para considerar su actividad glucémica y su efecto antitumoral para una posible aplicación a futuro. Para desarrollar el presente trabajo, se revisaron diversos artículos, revistas y libros de servidores virtuales que contenían las características solicitadas para el tema tratado. Los resultados demostraron la presencia de ciertos componentes como taninos, flavonoides, catequinas, quercetinas y polifenoles. Entre los principios activos mayormente presentes en la guanábana están las acetogeninas anonáceas; estos fitoquímicos naturales producidos en las raíces, corteza, tallos y hojas del árbol, así como en las semillas de los frutos, se ha demostrado diversos efectos benéficos. Hojas, frutos, raíces y semillas, han sido considerados componentes con efectos antidiabéticos; ciertas investigaciones demostraron que la administración diaria de extracto de hojas en ratas disminuyó los niveles sanguíneos de glucosa, triglicéridos y colesterol; otros estudios suministraron por treinta días un extracto de guanábana con jengibre, con una disminución en el daño hepático causado por diabetes mellitus. Las acetogeninas presentes en la guanábana, han sido estudiadas por su actividad antitumoral ya que estos compuestos pueden inhibir selectivamente el crecimiento de las células cancerígenas. Los polifenoles del fruto demostraron efecto antioxidante, los cuales pudieran presentar efectos coadyuvantes con los tratamientos contra el cáncer. A pesar de los beneficios, se debe tener precaución en caso de ingerirse en grandes cantidades y por períodos prolongados debido a potenciales efectos adversos.

Palabras clave: guanábana; cáncer; efecto glucémico; acetogeninas; polifenoles.

Abstract Soursop (*Annona muricata* L.) is a fruit that has presented various benefits to human health. Different parts of the plant have been used in traditional medicine to reduce inflammation, fever, cough, and asthma. The fruit promotes some antihyperglycemic and weight loss activity in the body; additionally, it has been used as an anticancer remedy. Due to all of the above, this work aimed to review and analyze different results of experimental research conducted with different parts of the soursop, considering its glycemic activity and its antitumor effect, for a possible future application. Several articles, journals, and books from virtual servers which contained the characteristics requested for the topic in question were reviewed to prepare this paper. The results showed the presence of certain components such as tannins, flavonoids, catechins, quercetins, and polyphenols. Among the active principles most present in soursop are the annonaceous acetogenins; these natural phytochemicals produced in the tree's roots, bark, stems, and leaves, as well as in the fruit's seeds, have demonstrated diverse beneficial effects. Leaves, fruits, roots, and seeds have been regarded as components with anti-diabetic effects; some research showed that the daily administration of leaf extract in rats decreased blood levels of glucose, triglycerides, and cholesterol; other studies administered an extract of soursop with ginger for thirty days, showing a decrease in liver damage caused by diabetes mellitus. The acetogenins present in soursop have been studied for their antitumor activity since these compounds can selectively inhibit the growth of cancer cells. The fruit's polyphenols have demonstrated antioxidant effects, which could have co-adjuvants effects in cancer treatments. Despite the benefits, caution should be exercised if ingested in large quantities and for prolonged periods due to potentially adverse effects.

Keywords: soursop; cancer; glycemic effect; acetogenins; polyphenols.

Introducción

Determinados padecimientos de índole crónico que no se transmiten, diabetes y cáncer específicamente, son afecciones que tienen una prevalencia e incidencia que se ha vuelto mayor cada día. En el caso de la diabetes, que es un desorden metabólico crónico (Rothman-Kabir, 2018), los pacientes requieren ciertos cuidados como tratamiento inicial con control dietético; si la alimentación equilibrada no basta, se empieza un tratamiento farmacológico. En ocasiones, esto no es suficiente cuando la diabetes está muy avanzada, por lo que se someten a tratamientos que suelen ser invasivos como el suministro de insulina (Inzucchi y Sherwin, 2012; Perel, 2018) produciendo molestias a largo plazo. Por su parte, las enfermedades cancerígenas son de los motivos principales de muerte alrededor de todo el mundo (Siegel *et al.*, 2018); es un padecimiento que puede afectar cualquier parte del cuerpo y que debe ser tratado para evitar su proliferación.

En la actualidad, se realizan investigaciones con diferentes tipos de tratamientos para enfermedades crónicas de este estilo (Wang *et al.*, 2018). Sin embargo, varios de estos aún son considerados invasivos, como sucede con los pacientes sometidos a quimioterapia, pues los fármacos y compuestos empleados afectan a todo el organismo sin diferenciar entre tejidos sanos y enfermos. Como una manera de afrontar estos problemas de salud, se han planteado diferentes alternativas como terapias con el empleo de hormonas, electromagnetismo o tratamientos menos invasivos como el consumo de extractos de alimentos o productos naturales (Siti *et al.*, 2009).

Para los pacientes con algún padecimiento de los mencionados anteriormente, una alternativa natural ha sido la guanábana (*Annona muricata* L.), sometida a diversos estudios que demuestran efectos terapéuticos y eficaces propiedades contra el cáncer (Anuragi *et al.*, 2016). De igual manera, se considera que los compuestos de dicha planta,

específicamente las acetogeninas, presentan propiedades antioxidantes (Vit *et al.*, 2014); estos compuestos funcionan de manera específica en tumores, como sucede con pacientes con cáncer (Qazi *et al.*, 2018), y ayuda en el metabolismo glucosídico a mejorar la sensibilidad a la insulina en personas que viven con diabetes.

En este sentido, los alimentos funcionales presentan en su composición química y bioquímica diversas sustancias activas que pueden generar beneficios para el sistema gastrointestinal y nutricional, que definitivamente impactan en la salud del cuerpo humano en la disminución de la probabilidad de enfermedades. Estos alimentos, han tomado mayor interés en los últimos años debido a los beneficios que promueven con su ingesta moderada (Fuentes-Berrio *et al.*, 2015). La guanábana, fruto ingerido de diversas formas a nivel mundial, se usa de manera tradicional por la facilidad de su cosecha, así como por los efectos clínicos que se le han adjudicado. Debido a lo antes mencionado, este trabajo tiene como finalidad reportar las características y beneficios del consumo del fruto (Anuragi *et al.*, 2016), así como de otras porciones de la planta ya sea en forma de té o en infusiones y mencionar algunos aspectos negativos que puede causar su ingesta excesiva.

Los beneficios terapéuticos de la guanábana hasta ahora reportados son en contra de distintos tumores humanos y agentes patógenos en cultivos *in vitro*. Sistemas de modelos animales han sido probados para determinar su capacidad para atacar específicamente la enfermedad, mientras ejercen poco o ningún efecto sobre la viabilidad celular normal. Se han informado más de 212 ingredientes fitoquímicos en extractos de guanábana encontrados en diferentes partes del árbol (Coria-Téllez *et al.*, 2016).

Los componentes bioactivos específicos responsables de los principales beneficios anticancerígenos (Gomes *et al.*, 2010; Yahid *et al.*, 2018), antioxidantes, antiinflamatorios (Hamid

et al., 2012) antimicrobianos (Coria-Tellez *et al.*, 2016) y otros beneficios de esta planta, incluyen diferentes clases de acetogeninas anonáceas (metabolitos y productos de la vía policétida), alcaloides, flavonoides, esteroides y otros. Un estudio fitoquímico realizado con extractos de la planta de *Annona muricata* L., demostró una elevada concentración de los compuestos anteriormente mencionados, así como saponinas, terpenoides, cumarinas y antraquinonas (Gavamukulya *et al.*, 2014).

Metodología

Para la elaboración de esta revisión científica, se consideraron los artículos científicos, libros o capítulos de libro que tuvieran relación directa con las características investigadas de la guanábana (*Annona muricata* L.); se revisó información publicada del año 2004 a la actualidad, se consideró la relevancia de los trabajos y su relación con el tema, y se emplearon artículos de libre acceso en buscadores como Scielo, ResearchGate, Google académico, PubMed y Redalyc.

Entre los temas revisados en las distintas fuentes bibliográficas están las características generales y funciones de diferentes partes de la *Annona muricata* L en el organismo humano, la actividad de diversos metabolitos sobre el cáncer y la diabetes mellitus, y los efectos negativos de la guanábana debido al consumo excesivo que pudiera presentarse.

Resultados y discusión

Morfología de la guanábana

La guanábana, graviola o corosol, con nombre científico *Annona muricata* L., es un árbol frutal perteneciente a la familia de las *Annonaceae*; varía de un tamaño pequeño a mediano de hasta ocho metros de altura; su follaje es aromático, de hojas lustrosas, flores medianas y solitarias con pétalos amarillentos muy gruesos. Este

árbol (Figura 1a) se encuentra principalmente en diferentes zonas del trópico entre éstas, África del norte, ciertas partes de Asia, así como centro y Suramérica. En América, la región del caribe, Guatemala y México son los principales centros de producción, siendo este último país el principal productor de Centroamérica, mientras que en Suramérica son Venezuela, Brasil y Colombia (Bernardi *et al.*, 2017).

La producción de la guanábana es prácticamente durante todo el año. Sin embargo, el período es mayor de octubre a diciembre en las regiones más cálidas. En el caso México, los estados de Nayarit, Michoacán y Colima son los principales productores de *Annona muricata* L., generan hasta 16 mil toneladas anuales (Leiva *et al.*, 2018).

El fruto de la *Annona muricata* L. es de aspecto ovalado y acorazonado (Figura 1b); presenta pulpa de color blanco formada por pequeñas estructuras en forma de “ampolletas” adheridas entre sí por la fibra que la caracteriza, tiene un tamaño mediano-grande que alcanza un peso de hasta 7 kg; en el interior de las ampolletas tiene semillas de color negro (Figura 1c) y sabor agrídulce; posee un sabor único, agradable y aromático, pero en su forma fresca no es tan popular como otras frutas tropicales. La parte externa también conocida como cáscara, presenta suaves espinas de color verde olivo, un poco más intenso que el resto de toda la epidermis.

Debido al sabor presentado por la pulpa, es muy empleada en la industria alimentaria para ser consumida directamente en su estado natural o en combinación con otros frutos o procesos industrializados. Sin embargo, la *Annona muricata* L., no es tan común como otros alimentos de esta naturaleza (Gavamukulya *et al.*, 2017).

El contenido de agua encontrado en la pulpa de *Annona muricata* L., es de 82,8 g/100g; además proporciona lípidos, sales minerales,

potasio, fósforo, hierro, calcio, zinc, magnesio y sodio (Leiva *et al.*, 2018); presenta las vitaminas hidrosolubles B y C, así como la provitamina A. El peso más común de la guanábana es de 4 kg, su longitud llega a ser entre 20 v 30 cm, aunque

estas mediciones pueden variar. El aporte energético de la guanábana es de 53 cal por cada 100 g de la pulpa, presenta 1 g de proteína, 14,6 g de carbohidratos y 0,97 g de lípidos (Jiménez-Zurita *et al.*, 2016).



Figura 1

Diferentes aspectos morfológicos de la Annona muricata

Nota. a) árbol, b) fruto, y c) semillas. Elaboración propia.

Componentes activos de la Annona muricata L.

Muchos compuestos químicos y sustancias activas han sido encontrados en la guanábana, en su mayoría acetogeninas (ACG's) anonáceas (Figura 2); estas sustancias son fitoquímicos producidos tanto en tallos, como en las hojas

del árbol. Se producen en corteza, raíces y semillas de los frutos. Entre las plantas de la familia *Annonaceae* en las que se han encontrado estos fitoquímicos, se encuentran la *Annona cherimolia*, *Annona glabra*, *Annona muricata*, *Annona squamosa* y otras (Flórez y Martínez, 2010).

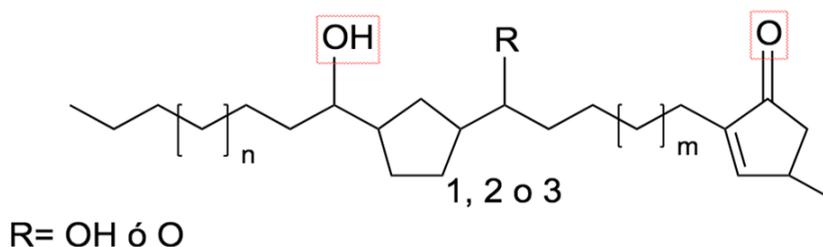


Figura 2

Estructura química de las acetogeninas

Nota. Elaboración propia.

Las acetogeninas presentan gran importancia por su actividad biológica, según García (2009), son compuestos formados por cadenas de 32 a 34 átomos de carbonos combinados en el carbono secundario con un radical 2-propanol formando una Y-lactona; según la estructura, pueden presentar hidroxilos en las partes laterales a los extremos de la cadena. Depende del número de anillos presentes en su estructura química, estos fitoquímicos se pueden clasificar en (Figura 3) Acetogenina mono-THF, Acetogenina adyacente bis-THF, Acetogenina no adyacente bis-THF y Acetogenina sin anillos (Zeng, 2004).

Usos de la Annona muricata L. en la medicina tradicional

A partir de la década pasada, se ha incrementado la popularidad de la guanábana debido a sus propiedades para el tratamiento natural de algunas enfermedades. Las actividades terapéuticas que se le adjudican se presentan a partir de diferentes partes de la planta; tales como la pulpa de la fruta, las semillas, las hojas y la corteza (Ávila *et al.*, 2012). En este sentido, en áreas nativas de Suramérica y África, *Annona muricata* es parte de sus costumbres por muchos años; para la medicina tradicional, el fruto y las

hojas presentan efectos en la disminución de problemas digestivos, así como de hipertensión, inflamación, fiebre, tos y asma, entre otros padecimientos (Clement *et al.*, 2016).

Se ha establecido que el consumo regular de la guanábana incrementa la producción de leche materna después del parto. A la *Annona muricata* L. también se le ha atribuido una aplicación astringente para la diarrea y la disentería. Aunado a esto, se han tratado los malestares de cabeza y problemas de la artritis

con una mezcla del fruto inmaduro con aceites como el de olivo (Ramírez y Pacheco, 2011). Estudios han demostrado (Florence *et al.*, 2013) que ciertos componentes bioquímicos del árbol en cuestión presentan actividad antioxidante, antihiperglucemiante, antiartríticos y hepatoprotectores, entre otros. Debido a la presencia de compuestos antioxidantes en ciertas partes de este mismo árbol, se ha estudiado su efecto anticancerígeno para diversos tipos de cáncer. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para comprobarlo.

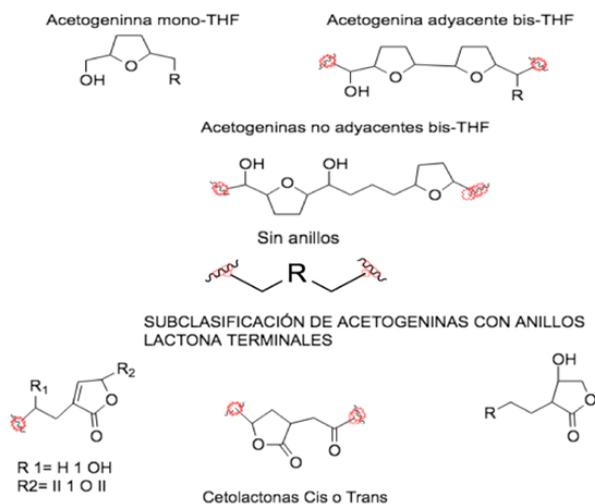


Figura 3

Clasificación de las acetogeninas según su estructura química

Nota. Elaboración propia.

La corteza del árbol al igual que las hojas de la *Annona muricata* L. se pueden consumir en forma de té; estas últimas se usan en la medicina tradicional para tratar dolores de cabeza, hipertensión, tos y asma. Las hojas se emplean como antiespasmódicos, sedantes y para la afección cardíaca; adicionalmente, se han empleado estudio en ratas para controlar la diabetes y algunas de sus complicaciones (Holanda *et al.*, 2014). El té elaborado con las flores del árbol de la guanábana ha presentado una aplicación como expectorante. A su vez, la pulpa es alta en fibra, la cual ayuda a formar las heces fecales y mejora el tránsito intestinal. Los polisacáridos presentes, son parte fundamental

para tratar los problemas del intestino delgado como la inflamación y ulceración. De igual manera, ciertas investigaciones con extractos etanólicos de la cáscara y de la pulpa han demostrado efecto antimicrobiano y ante infecciones causadas por virus, respectivamente (Zorofchian *et al.*, 2014).

Funciones generales de la *Annona muricata* L.

Surgen diversas investigaciones en las que utilizan extractos de diferentes partes de la planta de *Annona muricata* que demuestran efecto en células tumorales y sobre el metabolismo

de la glucosa entre los más importantes (Tabla 1). En ese sentido, se han estudiado diversas bioactividades inmunosupresivas, pesticidas, antimicrobianas, hepatoprotectoras, antiinflamatorias y ansiolíticas (Adeyemi *et al.*,

Tabla 1

Estudios de diversas partes de la Annona muricata L. y sus funciones en humanos

Función en el organismo	Parte de la planta	Fracción	Referencia
Efecto en células tumorales (Cáncer)	Hojas	Extracto crudo de hojas de guanábana	López (2016)
		Compuestos aislados en hoja de guanábana	Dueñas (2019)
		Extracto de hojas de guanábana	Indrawati <i>et al.</i> (2017)
Efecto hipoglucemiante. Diabetes	Hojas	Extracto etanólico de hojas de guanábana	Arroyo <i>et al.</i> (2009)
		Compuestos aislados	Zorofchian, Rouhollahi <i>et al.</i> (2015)
	Extractos de hojas, corteza, frutos y semillas	Compuestos aislados de acetogeninas	Carbono-Delahoz y Dib-diazgranados (2013)

Nota. Elaboración propia.

Entre los principales componentes de la *Annona muricata* L., se encuentran acetogeninas, flavonoides y taninos (Gajalakshmi *et al.*, 2012). En este sentido, investigaciones realizadas en diferentes porciones del árbol (hojas, frutos, corteza), comprobaron la existencia de más de 45 tipos de acetogeninas; cada uno de estos compuestos analizados demostró efectos sobre la salud. Sin embargo, además de los efectos beneficiosos, algunas de las acetogeninas (alrededor de 21 tipos) encontradas principalmente en hojas, presentaron una actividad citotóxica.

Se ha encontrado contenido fenólico en extractos acuosos y etanólicos de cáscaras y semillas de guanábana, lo que demuestra una actividad antioxidante (Moncada *et al.*, 2012). Investigaciones recientes (Lourenco *et al.*, 2019), han indicado amplios beneficios de polifenoles como un buen antioxidante natural, siendo aún mejor que los sintéticos. Aún con estos beneficios, el consumo debe ser moderado (Gülcin, 2012). Adicionalmente, se considera que la guanábana presenta actividades antimicrobianas que puede

combatir una amplia gama de infecciones fúngicas y bacterianas, y a cierto tipo de gusanos y organismos parásitos (Leiva *et al.*, 2018).

2009). Flórez y Martínez (2010) demostraron que algunas acetogeninas de *Annona muricata* L. y otras plantas de la familia *Annonaceae* han sido usadas como pesticidas de origen biológico para acabar con determinadas plagas.

El propósito de esta revisión se enfocó mayormente en las investigaciones realizadas en el tratamiento de la diabetes mellitus 2 y del cáncer, debido a que son enfermedades peligrosas para la población, incluso mortales si no se detectan y controlan a tiempo. También, se abordaron algunos de los aspectos que pudieran llegar a ser perjudiciales como un consumo excesivo de la especie en cuestión.

Efecto del consumo de la guanábana sobre la glucemia

En los últimos años, México y otras partes de mundo, han tratado de dar soluciones a problemas de sobrepeso y obesidad debido a que conlleva a enfermedades como el síndrome metabólico o la diabetes. Debido a lo anterior, surgen investigaciones para obtener la respuesta de diversos concentrados metanólicos obtenidos de la guanábana sobre la actividad glucídica

en animales de laboratorio que han sido diabetizados (Damayanti *et al.*, 2017). En este estudio, después de 15 días de administración de 100 mg/kg de extracto de la pulpa de guanábana a las ratas, se demostró un efecto significativo en los niveles glucosídicos en sangre de los animales hiperglucémicos tratados, en comparación con las ratas no tratadas con extracto de guanábana. Estos resultados, proporcionaron un indicio de que la guanábana puede promover la pérdida de peso y actividad antihiper glucemiante en el organismo.

Por otra parte, un estudio similar realizado con roedores, en el que se empleó un extracto etanólico a partir de hojas de guanábana, demostró un buen control glucosídico y sugiere una acción protectora sobre las células β -pancreáticas. A pesar de lo investigado, aún se desconoce completamente el mecanismo de acción de los componentes del extracto (Adeyemi *et al.*, 2010). Sin embargo, tanto las hojas, frutos, raíces y semillas de la guanábana, han sido considerados componentes con efectos antidiabéticos (Malviya *et al.*, 2010).

Para el caso específico de la diabetes mellitus 2, diversos estudios consideran la aplicación tradicional de *Annona muricata* L. contra la enfermedad mencionada. En ese sentido, ratas diabetizadas con estreptozotocina fueron tratadas con 100 mg/kg de un extracto de hojas de guanábana con metanol como solvente; el estudio fue realizado por dos semanas consecutivas y se redujo significativamente la concentración de glucosa en sangre de 21,64 a 4,22 mmol/L. Además, aplicando la misma dosis del extracto de guanábana en ratas, se redujo significativamente el colesterol sérico total, las lipoproteínas de baja densidad, así como los de muy baja densidad y los triglicéridos (Adeyemi *et al.*, 2009).

Un estudio similar al anterior es el de Damayanti *et al.* (2017), en el que se evaluó el extracto acuoso de las hojas de guanábana contra

la diabetes y reportó actividades antidiabéticas prometedoras; demostró una disminución en el peso corporal, triglicéridos, índice glucosídico, colesterol total y LDL. Los resultados fueron sometidos a pruebas de laboratorio con ratas diabetizadas a partir de estreptozotocina, presentándose un aumento significativo en los niveles sanguíneos de glucosa. Posteriormente, una dosis de 100-200 mg/kg (según el peso de la rata) a partir de un extracto acuoso de las hojas de guanábana fueron suministradas diariamente; la respuesta obtenida fue un decremento en los índices glucosídicos en sangre, en contraste con el grupo control utilizado.

Por otro lado, se consideró un grupo de ratas como control positivo para diabetes; a los animales se les realizó una tinción de células β , esta presentó menor intensidad comparado con aquellas normoglicémicas del grupo control. Según los resultados reportados por Florence *et al.* (2013), el extracto de guanábana sugiere un incremento en la proliferación o renovación de las células β presentes en los islotes, lo cual se presenta en personas con diabetes cuando las células ya están dañadas; en este caso, se presentó posterior a la destrucción celular por efecto de la estreptozotocina aplicada en ratas.

Las proteínas FOXO1 (Factor de Transcripción de la Proteína Forkhead Box O1), activan la transcripción genética al inducir la apoptosis celular; si esta se inactivara, habría una supresión de la gluconeogénesis hepática, lo que aumenta sensibilidad insulínica en los tejidos periféricos. Los extractos de hojas de guanábana presentan ciertos compuestos bioactivos que pueden incrementar proliferación de células β pancreáticas en animales experimentales, pero también pueden inhibir la proteína FOXO1.

En consecuencia, en un análisis experimental de acoplamiento molecular se obtuvo una capacidad de unión de los residuos aminoacídicos en un 66% (Damayanti *et al.*, 2017). Esta actividad se explica por su potencial

antioxidante e hipolipidémico y sus efectos protectores contra las células β pancreáticas. El examen histopatológico demostró que el extracto de hoja provocó la regeneración de las células β en los islotes del páncreas. El extracto etanólico de la corteza del tallo también demostró actividades antidiabéticas e hipolipidémicas prometedoras contra diabetes en ratas inducidas con alloxano. Otra investigación en la que se empleó etanol para realizar extractos de hojas maduras de guanábana (150 y 300 mg/kg) en ratones normoglucémicos durante 14 días, demostró un decremento de la glucosa sanguínea y se asoció con una reducción de los niveles de colesterol y triglicéridos (N'Gouemo *et al.*, 1997).

Benatti *et al.* (2018), realizaron un estudio *in vitro* para conocer el efecto antidiabético e inhibitorio a partir de una extracción etanólica y una mezcla líquido-líquido de hojas del fruto en cuestión sobre las enzimas α -amilasa, α -glucosidasa, así como lipasa; se determinó su poder antioxidante con fracciones enriquecidas con polifenoles. Los resultados de la investigación demostraron capacidad para reducir peroxidación lipídica hepática y propiedades antioxidantes. Las inhibiciones de las enzimas fueron para α -amilasa (IC_{50} $45,7 \pm 13,5 \mu\text{g ml}^{-1}$), α -glucosidasa (IC_{50} $413,1 \pm 121,1 \mu\text{g ml}^{-1}$) y lipasa (IC_{50} $74,2 \pm 30,1 \mu\text{g ml}^{-1}$), y se presentó menor citotoxicidad al comparar las fracciones enriquecidas con el extracto crudo. Se encontraron diversos compuestos que presentan efectos antioxidantes entre los que destacan: el ácido cafeico, catequina, quercetina, entre otros. Se demostró que las fracciones enriquecidas con polifenoles presentan una potencial efectividad para el control de los síntomas de la diabetes mellitus.

En otro trabajo de investigación, Adeyemi *et al.* (2009) emplearon extractos de hojas de guanábana y evidenciaron efectos positivos que actúan directamente en el hígado, con una producción indirecta de la hormona insulina;

los resultados también afectaron de manera positiva en el cuerpo debido a la presencia de antioxidantes endógenos. Morales (2017), comprobó actividad sobre el metabolismo glucosídico a partir de *Annona montana*, otra especie de la familia *Annonaceae* conocida como 'falsa guanábana'; según los resultados obtenidos, los extractos de las hojas podrían ser usados contra enfermedades cardiovasculares, dislipidemias. También se encontró un efecto antihiper glucemiante, posiblemente preventivo de la diabetes.

Los investigadores Al Syaad *et al.* (2019), estudiaron en ratas wistar diabetizadas con estreptozotocina, el efecto producido por un extracto de *Annona muricata* L. y de jengibre asociado con el estrés oxidativo, inflamación y apoptosis. Los extractos (100 mg/kg de guanábana o 200 mg/kg de jengibre) fueron administrados oralmente por 30 días consecutivos. Posterior a ese tiempo, se realizaron las mediciones en las que se encontró un efecto beneficioso en los niveles de insulina, hiperglucemia, resistencia a la insulina y hemoglobina glicosilada en las ratas diabetizadas.

Aunado a lo anterior, se presentó una notable mejoría en la función enzimática del hígado y se reguló la inflamación dependiente del estrés oxidativo. La investigación sugirió que el extracto de guanábana y de jengibre, disminuyen en los animales el daño hepático causado por la diabetes, debido a modulación de proteínas mediadoras del proceso natural conocido como apoptosis, lo que indica un potencial efecto terapéutico.

Efecto del consumo de la guanábana ante el cáncer

Diversos estudios fitoquímicos revelan que se han aislado más de cien tipos de acetogeninas anonáceas (ACG) de diferentes partes del árbol de la *Annona muricata* L. (Tabla 2). Las acetogeninas

han sido ampliamente investigadas debido a su potente actividad antitumoral presentada como resultado de la elevada concentración de estas (Pieme *et al.*, 2014). La investigación de Nawwar *et al.* (2012), demostró que algunos componentes extraídos de la *Annona muricata* L. tienen una toxicidad de manera dirigida hacia cierto tipo de células cancerígenas (sin causar daño a células saludables).

Las acetogeninas presentan un potencial efecto como inhibidor de la NADH ubiquinona oxidoreductasa, esta enzima es indispensable para el complejo I de la cadena respiratoria presente en la membrana de las mitocondrias. Las acetogeninas inhiben la transferencia de los electrones por la enzima oxidoreductasa que va a alterar la generación de ATP, causando una muerte celular por necrosis (Chuzeville, 2015). Al considerar esto, se demostró según lo establecido

por García (2009) que las acetogeninas presentes en la familia *Annonaceae* pueden inhibir el aumento de tamaño e incremento de células cancerígenas y resistentes.

Las células cancerosas requieren energía para aumentar de tamaño, multiplicarse y realizar intercambio de materia con su medio externo. Cuando se inhibe la energía celular ya no se puede realizar el intercambio de materia ni el bombeo. En este sentido, las acetogeninas actúan como inhibidor al bloquear el ATP de la célula cancerosa mediante la acción inhibitoria del complejo I mitocondrial, por lo que la energía celular es insuficiente para llevar a cabo ciertos procesos y se desintegra. Es poco común que las células en estado normal, desarrollen tal bombeo; debido a esto, no es necesario cantidades de energía muy elevadas para llevarlo a cabo (Awodele, 2013).

Tabla 2

Tipos de acetogeninas aisladas de diferentes partes de la Annona muricata L.

Parte de la planta	Compuesto aislado
Semillas	Cis-annonacina
	Acetogenina
	Cohibina
	Javoricina
	Longicina
Raíz	Cis-solamina
Hojas	Annopentocina
	Annomuricina E
	Annomotacina

Nota. En todos los casos se reportó una bioactividad citotóxica. García (2009).

Se realizaron estudios *in vitro* e *in vivo* con ratones a partir de un suplemento en cápsulas elaboradas de hojas y de tallos de guanábana, en una relación 1:1 de ambos componentes 100 % puros sin aglutinantes ni rellenos y se observó la inhibición en la formación de tumores y la metástasis de cáncer pancreático. También, se demostró que la guanábana indujo necrosis de células cancerígenas mediante la inhibición del metabolismo celular. En este sentido, se presentó una disminución en biomarcadores

relacionados con la hipoxia y la glucólisis en células pancreáticas posterior al suministro del extracto (Torres *et al.*, 2012).

Otra investigación, demostró que las sustancias activas obtenidas de la *Annona muricata* L. son efectivas en la disminución de la actividad cancerígena en la próstata (Leiva *et al.*, 2018) así como en el cáncer de mama (Oberlies *et al.*, 1997). De igual manera, se tienen registros

que algunos componentes de la fruta en cuestión podrían reducir el cáncer de hígado, gástrico y gastrointestinal (Leiva *et al.*, 2018). Finalmente, se realizó un estudio para conocer los efectos anticancerígenos de la guanábana posterior a su ingestión, encontrándose efectos positivos en animales que presentaban un gen cancerígeno sobreexpuesto (Gaviria *et al.*, 2018).

Los estudios contra el cáncer a partir de diferentes porciones de la planta de guanábana se han realizado con experimentos en el laboratorio, con modelos animales y en algunos casos con modelos humanos. La investigación de Schlie-guzmán (2009) se realizó, con un paciente femenino de la tercera edad que presentaba cáncer de mama en metástasis y demostró que la ingestión de hojas hervidas en agua en conjunto con un medicamento quimioterapéutico (Xeloda TM), contribuyó a que la enfermedad no siguiera en avance y se estabilizara. Debido a estos exitosos resultados, se han realizado formulaciones de comprimidos a partir de extractos de hojas de *Annona muricata* L. con acetato de etilo como solvente; esta mezcla cuenta con la presencia de acetogeninas que pudieran usarse como coadyuvantes en tratamientos cancerígenos.

Por otra parte, se han realizado otros análisis *in vitro* a partir de extractos de hojas de la misma fruta con el solvente anteriormente mencionado; Ramos (2014) analizó el proceso para contrarrestar la acción de las células cancerígenas de colon y de pulmón. Como resultado, el extracto indujo el proceso conocido como apoptosis en células cancerígenas, tanto de pulmón como de colon, mediante un proceso regido por las mitocondrias. Aunado a lo anterior, la muestra inhibió significativamente en el colon, la migración e invasión de sus células cancerígenas. Debido a la activación de la caspasa III por el extracto etanólico de las hojas, la muestra también demostró un efecto inductor de apoptosis en células leucémicas mielógenas

K562, lo que se confirmó con un ensayo TUNEL. Cabe señalar que la caspasa es una proteína con actividad enzimática como mediadora esencial de la transducción y la ejecución de la señal apoptótica (Chan, 2010).

Por último, Roduan *et al.* (2019) se propusieron conocer las actividades citotóxicas, antioxidantes y antitumorales de diferentes extractos de guanábana y acetogeninas aisladas. Encontraron en los resultados una importante actividad citotóxica, mientras que la annoniacina estudiada en los experimentos *in vitro*, presentó una baja actividad antioxidante; esta actividad puede ser vía enzimática o sin ella. Sin embargo, actúan contra el deterioro celular. Debido a los hallazgos, los extractos de *Annona muricata* L. presentan un efecto cancerígeno que puede ser de gran utilidad en la industria alimentaria y muy probablemente en la salud humana.

Efectos secundarios y contraindicaciones de la annonacina

Algunas sustancias propias de la guanábana, como la annoniacina, pueden causar modificaciones nerviosas y trastornos del movimiento cuando se ingiere en grandes cantidades. En estudios *in vitro* se encontró que algunos componentes de esta fruta pueden causar daño en el sistema nervioso, hasta ocasionar síntomas de padecimientos neurológicos. Thang (2013), estudió la ingesta de grandes cantidades de guanábana con una elevada concentración de annonacina (Figura 4) en la fruta (15 mg/1,5 kg de muestra) o en jugos comerciales (36 mg/lata de 355 ml), mayor hasta en un 100 % que en el té de hojas (140 mg/taza) de *Annona muricata* L. Obtuvo que había grandes posibilidades de desarrollar cambios nerviosos y cierto tipo de alucinaciones.

Adicional al estudio anterior, Zorofchian, Rouhollahi, *et al.* (2015) en su investigación realizada en ratas a las que se les suministró

durante un año vía intravenosa una infusión de hojas de guanábana; sugieren que el consumo diario del fruto, o su néctar, durante un tiempo prolongado, podría causar lesiones cerebrales en los roedores, debido al contenido total de annoniacina, por lo que es relevante moderar la cantidad ingerida. El consumo constante de annoniacina en los animales del estudio acabó

con el abastecimiento de ATP, deteniéndose el transporte energético mitocondrial y causó alteraciones celulares. A pesar de estas evidencias, se deberían considerar más trabajos de esta índole para verificar si existe alguna perturbación o alteración específica en algún sistema por el exceso de ingesta de la fruta y/o extractos de esta.

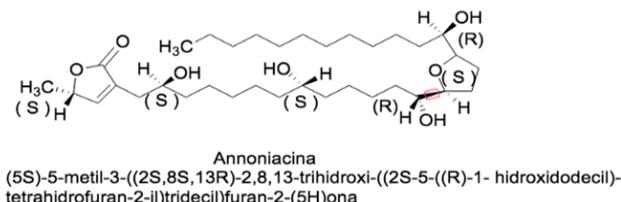


Figura 4

Estructura química de la Annoniacina

Nota. Elaboración propia.

A pesar de que, en algunos estudios en animales, el consumo de la pulpa de la guanábana demostró disminuir la hipertensión y los niveles glucosídicos sanguíneos. Rottscholl (2016) encontraron que el consumo del fruto causa daño a los riñones y al hígado si se ingiere con frecuencia. En contraste, es poco probable que las bebidas o los alimentos que contienen la fruta puedan dañar el organismo humano cuando se toman como parte de una dieta equilibrada, sin excesos en el consumo de *Annona muricata* L. ya que no tiene las mismas concentraciones presentadas en una infusión u otra de las formas en las que se puede consumir.

El extracto de guanábana demostró efectos antiulcerosos al aumentar las actividades de óxido nítrico y prostaglandina E₂ así como acciones antiinflamatorias y analgésicas al inhibir la ciclooxigenasa (COX) -1 y COX-2 y al bloquear los receptores de opioides. A pesar de esto, el consumo constante y por un período de tiempo extenso del jugo de guanábana en modelos animales, puede generar padecimientos neurodegenerativos debido a la formación de especies reactivas de nitrógeno (Yang *et al.*, 2015).

Los efectos de la suministración de guanábana según su ingestión, puede afectar de diferente manera a los órganos y funciones del cuerpo, entre estos se pueden encontrar: a) efectos secundarios neurotóxicos: debido a que, la annonacina presente en la planta es considerada como una neurotoxina, lo cual puede ayudar a desarrollar problemas cerebrales y neuronales, hasta presentar síntomas de enfermedades como Parkinson. Sin embargo, los estudios actuales no son suficientes para demostrar la actividad de la annonacina; b) problemas gastrointestinales: el ser humano presenta de manera natural, microorganismos y bacterias necesarias que ayudan a los procesos digestivos que se llevan a cabo en el organismo, por lo que el té de hojas de guanábana podría acabar con esa flora bacteriana debido a su potente acción antimicrobiana y antibacteriana; cuando este té es consumido por largos períodos de tiempo y en concentraciones elevadas, podría generar mala digestión y efectos negativos sobre los intestinos; c) presión arterial baja: las personas con hipotensión o que ingieren medicamentos antihipertensivos, deberían evitar el consumo del té de *Annona muricata* L. El exceso en su consumo también podría provocar mareos, náuseas, desvanecimientos

y jaquecas; d) interacción con fármacos: el consumo de este té por tiempo prolongado o dosis elevadas deberían ser consultadas con los profesionales de la salud. Los componentes de la guanábana pueden reaccionar con el compuesto activo del medicamento y generar problemas o efectos adversos. De igual manera las personas que ingieren medicamentos relacionados con el sueño, estrés, hipertensión y enfermedades neurodegenerativas, deben tener especial cuidado (Rottscholl, 2016).

Los alcaloides de la guanábana son perjudiciales para la supervivencia de las células nerviosas dopaminérgicas *in vitro*. Esto puede provocar disfunción neuronal y degeneración. Un extracto etanólico produjo comportamientos estimulantes de las células, ya sea, por un aumento del recambio mitocondrial que indica la estimulación en la producción de proteínas, o, por la preparación para abandonar la fase G1, tal vez, debido al estímulo promitótico presente en el extracto que actúa como un factor de crecimiento (Zamudio-Cuevas, 2014).

Las personas que padezcan problemas en los riñones o en el hígado, que sean hipertensas, que presenten mal de Parkinson, epilepsia, mujeres gestantes o lactantes, así como niños, deben tener especial cuidado, debido a que el extracto, infusión o té de hojas de *Annona muricata* L. está contraindicada para este sector de la población. En este sentido, por su acción vasodilatadora, cardiodepresora e hipotensora. Sin embargo, después del parto se recomienda el consumo de la fruta de forma moderada, para incrementar la producción de leche materna (Zorofchian, Fadaeinasab *et al.*, 2015). Se deben seguir las indicaciones médicas en caso de presentar algún tipo de diabetes (I, II o gestacional), a causa de que algunos estudios han demostrado efecto hipoglucemiante o anihiperoglucemiantes (León, 2017).

Conclusiones

En años recientes, las investigaciones enfocadas a la *Annona muricata* L., han demostrado que es una fruta nutritiva, que presenta diferentes beneficios en la salud y con efectos positivos sobre el metabolismo glucosídico y sobre el cáncer. En este sentido, el consumo de ciertas partes de la planta, en forma de extractos o tés, presenta una disminución en los niveles glucosídicos sanguíneos. Sin embargo, las pacientes con prescripción médica de hipoglucemiantes orales deben consultar el médico previo a la ingestión de productos elaborados con esta fruta.

Por otra parte, existen diversas investigaciones sobre los polifenoles que actúan como antioxidantes, así como de la anonacina, componente derivado de la *Annona muricata* L. Estas actividades han sido evaluadas experimentalmente tanto en el laboratorio como en modelos animales. A pesar de esto, existe muy poca información de estudios clínicos en humanos para conocer a profundidad su efecto sobre la salud.

Sin embargo, el té de hojas de guanábana no debe ser ingerido durante períodos prolongados de tiempo ni durante el embarazo, y tampoco es recomendable su consumo en niños pequeños. Debido a lo anterior, se considera que los productos derivados de esta planta aún no pueden ser empleados para un uso terapéutico. Lo anterior conlleva a dirigir las investigaciones científicas sobre los principios activos, como las acetogeninas y polifenoles encontrados en diversas partes de la planta y su efecto sobre padecimientos como la diabetes mellitus 2, cáncer y otras enfermedades. A pesar de las limitantes mencionadas, se puede observar un claro avance en materia de salud, en el empleo de los derivados de esta fruta en alimentos funcionales para sustituir o complementar algún tipo de tratamiento del área mencionada.

Referencias

- Adeyemi, D.O., Komolafe, O.A., Adewole, S.O., Obuotor, M. E., y Adenowo, T. K. (2009). Anti hyperglycemic activities of *Annona muricata* (Linn). *African Journal of Traditional Complementary and Alternative Medicines*, 6 (1), 62-69. <https://journals.athmsi.org/index.php/ajtcam/article/view/491>
- Adeyemi, D. O., Komolafe, O. A., Adewole, O. S., Obuotor, E. M., Abiodun, A.A., y Adenowo, T.K. (2010). Histomorphological and morphometric studies of the pancreatic islet cell of diabetic rats treated with extracts of *Annona muricata*. *Folia Morphology*, 69 (2), 92-100. https://journals.viamedica.pl/fovia_morphologica/article/view/15882/12520
- Al Syaad, K., Elsaid, F., Abdraboh, M., y Al-doaiss, A. (2019). Effect of graviola (*Annona muricata* L.) and Ginger (*Zingiber officinale* roscoe) on diabetes mellitus induced in male Wistar albino rats. *Folia Biologica (Praha)*, 65 (5-6), 275-284. <https://fb.cuni.cz/file/5914/fb2019a0029.pdf>
- Anuragi, H., Dhaduk, H. L., Kumar, S., Dhruve, J., Parekh, M., y Sakure, A. (2016). Molecular diversity of *Annona* species and proximate fruit composition of selected genotypes. *Biothech*, 6 (2), 204. <https://doi.org/10.1007/s13205-016-0520-9>
- Arroyo, J., Martínez, J., Ronceros, G., Palomino, R., Villarreal, A., Bonilla, P., Palomino, C., y Quino, M. (2009). Efecto hipoglicémico coadyuvante del extracto etanólico de hojas de *Annona muricata* L. (guanábana), en pacientes con diabetes tipo 2 bajo tratamiento de glibenclámda. *Anales de la Facultad de Medicina*, 70 (3), 163-167. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832009000300002#:~:text=Se%20concluye%20que%20los%20pacientes, aquellos%20que%20solo%20recibieron%20glibenclámda.
- Ávila, R., Pérez, M., Giménez, A., y E. Hernández. (2012). La Guanábana: una materia prima saludable para la industria de alimentos y bebidas. *Revista Digital de Investigación y Posgrado UNEXPO. VRB. Venezuela*, 2 (2), 134-142. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4204951#:~:text=Buscar-,La%20Guan%C3%A1bana%3A%20una%20materia%20prima%20saludable%20para,industria%20de%20alimentos%20y%20bebidas&text=Las%20frutas%20conforman%20un%20grupo,para%20disfrutar%20una%20vida%20saludable.>
- Awodele, O., Ishola, I., Ikumawoyi, V., Akindele, A. y Akintonwa, A. (2013). Toxicity evaluation of the lyophilized fruit juice extract of *Annona muricata* Linn. (*Annonaceae*) in rodents. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 25 (4), 411- 421. <https://doi.org/10.1515/jbcp-2013-0085>
- Benatti, A., Carnevalli, N., Rodrigues, R., Machado, M., Da Silva, N., y Salmen, F. (2018). *Annona muricata* Linn. Leaf as a source of antioxidant compounds with *in vitro* antidiabetic and inhibitory potential against α -amylase, α -glucosidase, lipase non-enzymatic glycation and lipid peroxidation. *Biomedicine and pharmacotherapy*, 100, 83-92. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.01.172>
- Bernardi, D., Ribeiro, L., Andrezza, F., Neitzke, C., Oliveira, E., Botton, M., Nava, D., y Vendramim, J. (2017). Potential use of *Annona* by products to contro *Drosophila suzukii* and toxicity to this parasitoid *Trichopria anastrephae*. *Industrial Crops and Products*, 110, 30-35. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2017.09.004>
- Carbano-Delahoz, E. y Dib-diazgranados, J. (2013). Medicinal plants used by the Cogui at Palomino river, Sierra Nevada of Santa Marta (Colombia). *Caldasia*, 35 (2), 333-350. <http://www.scielo.org.co/pdf/cal/v35n2/v35n2a10.pdf>
- Chan, P., Ah, R., Mh, K., y A, Z. (2010). Anti-arthritis activities of *Annona muricata* L. leaves extract on complete Freund's adjuvant (CFA)-induced arthritis in rats. *Planta Medica*, 76 (12), P166. <https://doi.org/10.1055/S-0030-1264464>
- Chuzeville, C. (2015). *Identificación de la modulación de la proteína tau en el tratamiento in vitro con acetogéninas de guanábana (Annona muricata)*. [Tesis de maestría, Instituto de Ciencias Básicas de la Universidad Veracruzana, México]. Repositorio institucional. <http://cdigital.uv.mx/handle/123456789/42611>
- Clement, Y., Mahase, V., y Jagroop, A., Kisson, K., Maharaj, A., Mathura, P., Quan, M. C., Ramadhin, D., y Mohammed, C. (2016). Remedios herbales y alimentos funcionales utilizados por pacientes con cáncer que asisten a clínicas de oncología especializadas en Trinidad. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16 (1), 399. <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1380-x>
- Coria-Téllez, A. V., Montalvo-González, E., Yahia, y Obledo-Vázquez, E. N. (2016). *Annona muricata*: a comprehensive review on its traditional medicinal uses, phytochemicals, pharmacological activities, mechanisms of action and toxicity. *Arabian Journal of Chemistry*, 11 (5), 662-691. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabj.2016.01.004>
- Damayanti, D. S., Utomo, D. H., y Kusuma, C. (2017). Revealing the potency of *Annona muricata* leaves extract as FOXO1 inhibitor for diabetes mellitus treatment through computational study. *Silico pharmacology*, 5 (1), 1-7. <https://doi.org/10.1007/s40203-017-0023-3>

- Dueñas, D. P. (2019). *Estudio fitoquímico y evaluación de la actividad citotóxica de un extracto de hojas de Annona muricata (Guanábana) frente a las líneas celulares MCF-7, 4T1, B16 y 3T3*. [Tesis de pregrado, Pontificia Universidad Javeriana]. Repositorio Institucional. <http://hdl.handle.net/10554/43199>
- Florence, N., Benoit, M., Jonas, K., Alexandra, T., Desiré, D., Pierre, K., y Théophile, D. (2013). Antidiabetic and antioxidant effects of *Annona muricata* (Annonaceae), aqueous extract on streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 151 (2), 784-790. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.09.021>
- Flórez, Y. y Martínez, E. (2010). *Obtención y evaluación de extractos bioactivos presentes en semillas de Annona muricata de la región cafetera*. [Tesis de pregrado, Universidad Tecnológica de Pereira]. Repositorio UTP, Colombia. <https://hdl.handle.net/11059/1828>
- Fuentes-Berrio, L., Acevedo-Correa, D., y Gélvez-Ordóñez, V. (2015). Alimentos funcionales: impacto y retos para el desarrollo bienestar de la sociedad colombiana. *Bioteconología en el sector agropecuario y agroindustrial*, 13 (2), 140-149. [http://dx.doi.org/10.18684/BSAA\(13\)140-149](http://dx.doi.org/10.18684/BSAA(13)140-149)
- Gajalakshmi, S., Vijayalakshmi, D., y Rajeswari, V. (2012). Phytochemical and pharmacological of properties on *Annona muricata*: a review. *International Journal of Pharmaceutics Sciences*, 4 (2), 3 - 6. https://www.researchgate.net/publication/280012402-Phytochemical_and_pharmacological_properties_of_Annona_muricata_A_review
- García, K. K. (2009). *Aislamiento y caracterización estructural de acetogeninas obtenidas de semillas de Annona cherimolia y Annona muricata. Evaluación genotóxica y potencial quimioterapéutico*. [Tesis de doctorado, Instituto Politécnico Nacional]. Repositorio Dspace, México. <http://tesis.ipn.mx/handle/123456789/4071>
- Gaviria, M., Posada, S., y Mira, J. (2018). Acetogeninas, alternativa en el tratamiento de cáncer en caninos. *Revista CES Medicina Veterinaria y Zootecnia*, 13 (2), 157-172. <http://dx.doi.org/10.21615/cesmvz.13.2.5>
- Gavamukulya, Y., Abou-Elella, F., Wamunyokoli, F., y AEl-Shemy, H. (2014). Phytochemical screening, antioxidant activity and *in vitro* anticancer potential of ethanolic and water leaves extracts of *Annona muricata* (Graviola). *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 7 (1), s355-s363. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(14\)60258-3](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(14)60258-3)
- Gavamukulya, Y., Wamunyokoli, F., y El-Shemy, H. A. (2017). *Annona muricata*: Is the natural therapy to most disease conditions including cancer growing in our backyard? A systematic review of its research history and future prospects. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 10 (9), 835-848. <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2017.08.009>
- Gomes, de M. J., de Sousa, T. A., Nobre, de A. C., de Vasconcelos, D. L., do Desterro, M., Carneiro, do N. S., Cavalcanti, E. L., y de Albuquerque, U. P. (2010). Antiproliferative activity, antioxidant capacity and tannin content in plants of semi-arid northeastern Brazil. *Molecules*, 15 (12), 8534-8542. <https://doi.org/10.3390/molecules15128534>
- Gülcin, I. (2012). Antioxidant activity of food constituents: An overview. *Archives of Toxicology*, 86 (3), 345-391. <https://doi.org/10.1007/s00204-011-0774-2>
- Hamid, R., Foong, C., Ahmad, Z, y Hussain, M. (2012). Antinociceptive and anti-ulcerogenic activities of the ethanolic extract of *Annona muricata* leaf. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 22 (3), 630-641. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X201200500000001>
- Holanda, C. M., Barbosa, D. A., Demeda, V. F., Bandeira, F. T., Medeiros, H. C., Pereira, K. R., Barbosa, V. S., y Medeiros, A. C. (2014). Influence of *Annona muricata* (soursop) on biodistribution of radiopharmaceuticals in rats. *Acta Cirurgica Brasileira*, 29 (3), 145-150. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502014000300001>
- Indrawati, L., Ascobat, P., Bela, B., Abdullah, M., y Surono, I. (2017). The effect of an *Annona muricata* leaf extract on nutritional status and cytotoxicity in colorectal cancer: A randomized controlled trial. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 26 (4), 606 - 612. <https://doi.org/10.6133/APJCN.062016.02>
- Inzucchi, S. y Sherwin, R. (2012). 237 - Type 2 Diabetes Mellitus. En Goldman, L., y Schafer A.I. (Eds.), *Goldman's Cecil Medicine* (ed. 24), e95-e108. Elsevier Inc. España. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-1604-7.00562-5>
- Jiménez-Zurita, J. O., Balois-Morales, R., Alia-Tejagal, I., Juárez-López, P., Sumaya-Martínez, M. T., y Bello-Lara, J. E. (2016). Caracterización de frutos de guanábana (*Annona muricata* L.) en Tepic, Nayarit, México. *Revista mexicana de ciencias agrícolas*, 7 (6), 1261-1270. https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007-09342016000601261
- Leiva, G. S., Gayoso, B. G., y Chang, C. L. (2018). *Annona muricata* L. "guanábana" (Annonaceae), una fruta utilizada como alimento en el Perú prehispánico. *Arnaldoa*, 25 (1), 127-140. <http://doi.org/10.22497/arnaldoa.251.25108>
- León, G., Granados, C., y Osorio, M. del R. (2017). Caracterización de la pulpa de *Annona muricata* L.

cultivada en el Norte del Departamento de Bolívar – Colombia. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 21 (4), 1-11. <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci-arttext&pid=S1028-47962016000400012>

López, A. (2016). *Extracción, cuantificación y actividad antiinflamatoria de compuestos fenólicos de Laelia furfuraceae (Orchideaceae)*. [Tesis de maestría, Instituto Politécnico Nacional]. Repositorio Dspace, México. http://literatura.ciidiroaxaca.ipn.mx:8080/xmlui/handle/LITER_CIIDIROAX/267

Lourenco, S., Moldao-Martins, M., y Alves, V. (2019). Antioxidants of natural plant origins: from sources to food industry applications. *Molécules*, 24 (22), 1-25. <https://doi.org/10.3390/molecules24224132>

Malviya, N., Jain, S. Y., y Malviya, S. (2010). Antidiabetic potencial of medicinal plants. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 67 (2), 113-118. <https://www.ptfarm.pl/wydawnictwa/czasopisma/acta-poloniae-pharmaceutica/110/-/13037>

Moncada, M., Giraldo, A., y Landazuri, P. (2012). Antioxidant activity of aqueous ethanolic extracts of the peel and seed of *Annona muricata* and the leaves of *Brownea ariza*. *Revista de la Asociación Colombiana de Ciencias Biológicas*, 24, 143-151. <https://www.revistaaccb.org/r/index.php/accb/article/view/83>

Morales, F. E. de J. (2017). *Determinación de metabolitos secundarios en hojas de guanábana (Annona muricata L) cultivada con insumos orgánicos*. [Tesis de maestría, Tecnológico Nacional de México, campus Tuxtla Gutiérrez]. Repositorio institucional. <http://repositorio.digital.tuxtla.tecnm.mx:8080/xmlui/handle/123456789/839>

Nawwar, M., Ayoub, N., Hussein, S., Hashim, A., El-Sharawy, R., Wende, K., Harms, M., y Lindequist U. (2012). Flavonol triglycoside and investigation of the antioxidant and cell stimulating activities of *Annona muricata* Linn. *Archives of Pharmacal Research*; 35 (5), 761-767. <https://doi.org/10.1007/s12272-012-0501-4>

N'Gouemo, P., Koudogbo, B., Pambou, H., Akono-Nguema, C., y Etoua, M. (1997). Effects of ethanol extract of *Annona muricata* on pentylenetetrazol-induced convulsive seizures in mice. *Phytotherapy research*, 11 (3), 243-245. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1573\(199705\)11:3<243::AID-PTR66>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1573(199705)11:3<243::AID-PTR66>3.0.CO;2-A)

Oberlies, N., Chang, C., y McLaughlin, J. (1997). Structure-Activity Relationships of Diverse Annonaceous Acetogenins against Multidrug Resistant Human Mammary Adenocarcinoma (MCF-7/Adr) Cells. *Journal of Medical Chemistry*, 40 (13), 2102-2106. <https://doi.org/10.1021/jm9700169>

Rothman-Kabir, Y. (2018). Diabetes. En Omer H., *Parenteral Vigilant Care*, 118-123.

Perel, C. (2018). Insuficiencia cardíaca y diabetes. Nuevos tratamientos para la diabetes. *Insuficiencia Cardíaca*, 13 (4), 155-169. <http://www.insuficienciacardiaca.org/html/v13n4/body/v13n4a2.html>

Pieme, C., Kumar, S., Dongmo, M., Dongmo, M., Moukette, B., Boyoum, F., Ngogang, J., y Saxena A. (2014). Antiproliferative activity and induction of apoptosis by *Annona muricata* (annonaceae) extract on human cancer cells. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14 (1), 516. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-516>

Oazi, A. K., Siddiqui, J. A., Jahan, R., Chaudhary, S., Walker, L. A., Sayed, Z., Jones, D., Batra, S., y Macha, M. (2018). Emerging therapeutic potential of graviola and its constituents in cancer. *Carcinogenesis*, 39 (4), 522-533. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgy024>

Ramírez, A. y Pacheco, E. (2011). Composición química y compuestos bioactivos presentes en pulpas de piña, guayaba y guanábana. *Interciencia*, 36 (1), 71-75. <https://www.interciencia.net/wp-content/uploads/2018/01/071-RAMIREZ-5.pdf>

Ramos, J. C. (2014). *Síntesis quimioenzimática de anillos THF presentes en acetogeninas*. [Tesis de doctorado, Universidad de la República]. Repositorio institucional. Uruguay. <https://hdl.handle.net/20.500.12008/2681>

Roduan, M.R.M., Hamid, R. A., Kqueen, C. Y. K., y Mohtarrudin, N. (2019). Cytotoxicity, antitumor-promoting and antioxidant activities of *Annona muricata* in vitro. *Journal of herbal medicine*, 15. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2018.04.004>

Rottscholl, R., Haegle, M., Jain, B., Xu, H., Respondek, G., Höllernage, M., Rösler, T., Bony, E., Le Ven, J., Guérineau, V., Schmitz-Afonso, I., Champy, P., Oertel, W., Yamada, E., y Höglinder, G. (2016). Chronic consumption of *Annona muricata* juice triggers and aggravates cerebral tau phosphorylation in wild-type and MAPT transgenic mice. *Journal of Neurochemistry*, 139 (4), 624-639. <https://doi.org/10.1111/jnc.13835>

Schlie-Guzmán, M., González-Esquinca, A., y Luna-Cazares, L. (2009). Las acetogeninas de *Annonaceae*: efecto antiproliferativo en líneas celulares neoplásicas. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 8 (4), 245-257. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=85611265004>

Siegel, R. L., Miller, K. D., y Jemal, A. (2018). Cancer statistics. *CA Cancer Journal for Clinicians*, 67, 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21442>

Siti, Z. M., Tahir, A., Farah, A. I., Fazlin, S. M., Sondi, S., Azman, A.H., Maimunah, A. H., Haniza, M. A., Haslinda, M. D., Zulkarnain, A. K., Zakiah, I., y Wan, Z. W. C. (2009). Use of traditional and complementary medicine in Malaysia: a base line study. *Complementary Therapies in Medicine*, 17(5-6), 292-299. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2009.04.002>

Thang, T. D., Dai, D. N., Hoi, T. M., y Ogunwande, I.A. (2013). Study on the volatile oil contents of *Annona glabra* L., *Annona squamosa* L., *Annona muricata* L. and *Annona reticulata* L. from Vietnam. *Natural Products Research*, 27 (13), 1232-1236. <https://doi.org/10.1080/14786419.2012.724413>

Torres, M. P., Rachagani, S., Purohit, V., Pandey, P., Joshi, S., Moore, E., Johansson, S., Singh, P., Ganti, A., & Batra, S. (2012). Graviola: a novel promising natural derived drug that inhibits tumorigenicity and metastasis of pancreatic cancer cells *in vitro* and *in vivo* through altering cell metabolism. *Cancer letters*, 323 (1), 29-40. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.03.031>

Vit, P., Santiago, B., y Pérez-Pérez, E. M. (2014). Composición química y actividad antioxidante de pulpa, hoja y semilla de guanábana *Annona muricata* L. *Interciencia*, 39 (5), 350-353. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=33930879008>

Wang, J., Lei, K., y Han, F. (2018). Tumor microenvironment: recent advances in various cancer treatments. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 22 (12), 3855-3864. https://doi.org/10.26355/eurrev_201806_15270

Yang, C., Gundala, S., Mukavilli, R., Vangala, S., Reid, M., y Aneja, R. (2015). Synergistic interactions among flavonoids and acetogenins in Graviola (*Annona muricata*) leaves confer protection against prostate cancer. *Carcinogenesis*, 36 (6), 656-65. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgvo46>

Yahid, A. I., Rahman, A. B. H., Wong, M. P. K., y Zain, W. (2018). Potential benefits of *Annona muricata* in combating cancer: A review. *Malaysian Journal of Medical Sciences*, 25 (1), 5-15. <https://doi.org/10.21315/mjms2018.25.1.2>

Zamudio-Cuevas, Y., Díaz-Sobac, R., Vazquez-Luna, A., Landa-Solis, C., Cruz-Ramos, M., Santamaria-Olmedo, M., Martinez-Flores, K., Fuentes-Gomez, A. J., y López-Reyes, A. (2014). The antioxidant activity of soursop decreases the expression of a member of the NADPH oxidase family. *Alimentos Funcionales*, 5 (2), 303-309. <https://doi.org/10.1039/C3FO60135H>

Zeng, L., Ye, Q., Oberlies, N. H., Shi, G., Gu, Z., He, K., y McLaughlin, J. L. (2004). Recent advances in annonaceous acetogenins. *Natural Product Reports*, 13 (4), 275-306. <https://doi.org/10.1039/NP9961300275>

Zorofchian, S., Karimian, H., Rouhollahi, E., Paydar, M., Fadaeinasab, M., y Abdul, H. (2014). *Annona muricata* leaves induce G1 cell cycle arrest and apoptosis through mitochondria-mediated pathway in human HCT-116 and HT-29 colon cancer cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 156, 277-289. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.08.011>

Zorofchian, S., Fadaeinasab, M., Nikzad, S., Mohan, G., y Mohd Ali, K. (2015). *Annona muricata* (Annonaceae): a review of its traditional uses, isolated acetogenins and biological activities. *International Journal of Molecular Sciences*, 16 (7), 15625-15658. <https://doi.org/10.3390/ijms160715625>

Zorofchian, S., Rouhollahi, E., Karimian, H., Fadaeinasab, M., Firoozinia, M., Ameen Abdulla, M., y Abdul Kadir, H. (2015). The chemopotential effect of *Annona muricata* leaves against azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in rats and the apoptotic effect of acetogenin annomuricin E in HT-29 cells: a bioassay-guided approach. *PLOS one*. *Journal pone 10* (4), 1-28. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122288>