



Propiedades medicinales de la *Annona muricata*: una revisión de la literatura

Medicinal Properties of *Annona muricata*: A Literature Review

Alexandra Bautista Flores ¹, Paola Natalia Alvarado Mayor ¹, Amanda Asunción Lovera Arellano ²

¹ Carrera Profesional de Medicina Humana, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Científica del Sur. Lima, Perú.

Resumen

Introducción: Durante la última década la evidencia ha mostrado los diversos efectos positivos en la salud que tiene la *Annona Muricata* gracias a sus compuestos químicos. Estos últimos tienen la capacidad de tener un efecto anticancerígeno, antioxidante, anti hiperglucémico entre otros.

Objetivo: Sintetizar evidencia sobre las propiedades medicinales de la *Annona Muricata*.

Metodología: Se realizó una revisión de tema enfocada en la búsqueda de literatura científica académica, para lo cual se buscaron términos seleccionados en 5 bases de datos: PubMed, Scopus, Wiley, Elsevier y BVS; donde se revisaron y consideraron todos los estudios relevantes sobre las propiedades medicinales, beneficios y usos de la *Annona Muricata*, publicados a nivel mundial, desde el año 2016. Utilizando los siguientes términos de búsqueda en inglés: *Annona Muricata* AND medicinal properties, benefits, health, cancer, uses, diseases, advantages, cytotoxic effect y biological activity. **Resultados:** Se obtuvo un total de 86 publicaciones, las cuales fueron sometidas a los criterios de inclusión y exclusión establecidos para la presente revisión de tema, resultando 45 al final.

Conclusión: La *Annona Muricata* se considera no sólo un potencial anticancerígeno, inductor de apoptosis y modulador de la proliferación celular, sino que además posee otros beneficios como la presencia de actividades antiinflamatorias, inmunomoduladoras, entre otros; gracias a sus fitoquímicos con actividad biológica. Es necesario generar mayor investigación sobre su uso como herramienta terapéutica adyuvante.

Palabras clave: *Annona Muricata*, Medicina tradicional, Propiedades medicinales, Beneficios, Usos, Planta medicinal (Fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Introduction: During the last decade, evidence has shown the various positive health effects that *Annona muricata* has thanks to its chemical compounds. These compounds have the ability to have an anticancer effect, antioxidant, antihyperglycemic among others. **Objective:** Synthesizing evidence on the medicinal properties of *Annona muricata*. **Methodology:** A subject review was carried out focused on the academic scientific literature search, for which selected terms were searched in 5 databases: PubMed, Scopus, Wiley, Elsevier and BVS; where all relevant studies on the medicinal properties, benefits and uses of *Annona muricata*, published worldwide, since 2016 were reviewed and considered. Using the following search terms in English: *Annona muricata* AND medicinal properties, benefits, health, cancer, uses, diseases, advantages, cytotoxic effect and biological activity. **Results:** A total of 86 publications were obtained, which were submitted to the inclusion and exclusion criteria established for this topic review, resulting in 45 at the end. **Conclusion:** *Annona muricata* is considered not only a potential anti-cancer agent, apoptosis inducer and modulator of cell proliferation but also has other benefits such as the presence of anti-inflammatory and immunomodulatory activities, among others; thanks to its phytochemicals with biological activity. It is necessary to generate more research on its use as an adjunctive therapeutic tool.

Keywords: *Annona Muricata*, Medicine, Traditional, Salaries and Fringe Benefits (Source: MeSH NLM).

Información del artículo

Fecha de recibido

15 de enero del 2024

Fecha de aprobado

30 de abril del 2024

Correspondencia

Amanda Asunción Lovera Arellano
amanda.lovera@cientifica.edu.pe

Conflictos de interés

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de interés.

Contribuciones de autoría

ABF y PNA participaron en la conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, visualización y redacción del borrador original. Además, AALA participó en la supervisión, validación y redacción, revisión y edición del manuscrito. Todas las autoras autorizaron la publicación.

Financiamiento

Autofinanciado

Citar como: Bautista Flores A, Alvarado Mayor P, Lovera Arellano A. Propiedades medicinales de la *Annona muricata*: una revisión de la literatura. Rev Peru Med Integrativa. 2024; 9(2).

Introducción

El uso de plantas dentro de la medicina tradicional asume un rol importante y fundamental en la prevención y manejo de distintas enfermedades, mediante conocimientos, creencias y experiencias transmitidas de generación en generación, a diferencia de la medicina basada en evidencia, por ello es frecuentemente subestimada por los servicios de salud [1].

Una de estas plantas es la *Annona muricata* (A. muricata) comúnmente conocida como guanábana, que pertenece a la clase Equisetopsida C. Agardh y subclase Magnoliidae Novák ex Takht [2], de origen peruano que se cultiva en las zonas de América tropical, encontrándose también en Hawái, Indias, Filipinas y Australia, actualmente con cultivos en territorios subtropicales como Canarias [3]. Los beneficios de esta planta se basan en su composición química, que consta de flavonoides, que se encuentran en las hojas de la planta siendo antioxidantes que eliminan radicales libres e inhiben la peroxidación de lípidos [4]; los alcaloides, siendo su ubicación las hojas y semillas, tienen efecto depresor en el Sistema Nervioso Central [5], y por último las acetogeninas, que inducen la muerte de células cancerosas, tienen eficacia antiproliferativa y han demostrado un posible papel quimioterapéutico [6].

El uso de la medicina tradicional y plantas medicinales en Perú no es un tema ajeno a toda su población pues es una fruta utilizada frecuentemente como alimento, aunque la falta de información y escasa investigación en cuanto al uso de plantas medicinales en el país aumenta el hecho de que una tercera parte de nuestra población, que tiene como único recurso estas plantas, no tengan la información certera [7,8]. Es por lo que la finalidad de esta síntesis de revisión es dar a conocer las propiedades medicinales de la A. muricata basada en evidencia mediante una búsqueda en 45 artículos científicos que han demostrado tener una fuerte evidencia con respecto a estas. Finalmente se recomienda una mayor exploración de este género y sus alcaloides ya que presumen un gran potencial para desarrollar nuevos fármacos que, acompañados de una correcta estrategia terapéutica, pueden ser beneficiosos para la salud.

Metodología

Se realizó una búsqueda detallada de literatura científico-académica, a cargo de las autoras, en las siguientes 5 bases de datos: PubMed, Scopus, Wiley, BVS (Biblioteca Virtual en Salud) y Elsevier; donde se revisaron y consideraron todos los estudios relevantes sobre las propiedades medicinales, beneficios y usos de la *Annona Muricata* publicados a nivel mundial, en cualquier idioma, desde el 2016.

Utilizando los siguientes términos de búsqueda en inglés: “*Annona Muricata*”, “medicinal properties”, “benefits”, “health”, “cancer”, “uses”, “diseases”, “advantages”, “cytotoxic effect” y “biological activity”.

Tras ejecutar la estrategia de búsqueda, se encontraron un total de 12 publicaciones en PubMed, 36 publicaciones en Wiley, 13 publicaciones en Scopus, 15 publicaciones en Elsevier y 10 publicaciones en BVS. Tras remover los duplicados se obtuvo un resultado final de 45 publicaciones, las cuales fueron sometidas a los criterios de inclusión y exclusión.

Se decidió incluir estudios experimentales aprobados con respecto al uso de la *Annona Muricata*; Artículos de revisión de la *Annona Muricata* y un máximo de 5 años de antigüedad. Se excluyeron publicaciones como cartas al editor, estudios narrativos o Investigaciones en desarrollo, además de investigaciones con más de 5 años de antigüedad.

Hallazgos

La búsqueda en las 5 bases de datos incluidas tuvo como resultado final 86 publicaciones, de las cuales 45 cumplieron el proceso de selección y serán brevemente descritas a continuación.

Una de las propiedades con mayor relevancia que posee la A. muricata es su efecto anticancerígeno descrito en la Tabla 1, esto es debido a la gran cantidad de fitoquímicos identificados, los cuales son alrededor de 200, siendo algunos de los más importantes las acetogeninas, los fenoles y los alcaloides de anonaina; que destacan por su actividad biológica. Estas propiedades han sido estudiadas mediante extractos (acuosos, de metanol y acetil de etilo) de la A. muricata en diversas líneas celulares oncológicas [9,10].

Sobre el cáncer de próstata

En los últimos 5 años, se puso en evidencia que el extracto de acetato de etilo de la A. muricata frente a las células de cáncer de próstata (PC3) muestra una muerte celular de las mismas por inducción de la apoptosis que se explica por una tendencia a la reducción de producción de ciclina D1 que genera una detención del ciclo celular en la fase G1/S [11,12], adicionalmente se describe un aumento significativo de 1.8 veces más la actividad de las caspasas [13].

Un estudio del 2020 identificó que el acetato de etilo de la A. muricata, junto a la annonacina; contenía un efecto citotóxico selectivo contra las células de carcinoma de próstata (DU-145) con un IC50 de $0,1 \pm 0,07 \mu\text{M}$ y $55,501 \pm 0,55 \mu\text{g} / \text{ml}$ respectivamente, sin afectar a las células prostáticas normales, evidenciando una muerte celular

por una vía necrótica de las mismas células cancerígenas que simultáneamente previenen la migración celular y angiogénesis [14]. Por otro lado, la hiperplasia benigna de próstata, que es factor de riesgo importante en el desarrollo a futuro de cáncer de próstata, también se ha visto beneficiada por las propiedades de esta planta; un estudio experimental en ratas evidenció que la fracción de hexano de las semillas de *Annona Muricata* (HFAM), logró disminuir el peso prostático, índices inflamatorios y antioxidantes en ratas con HBP, siendo este efecto aún mayor en combinación con finasterida, siendo una posible opción terapéutica [15].

Sobre cáncer hepático

También se ha estudiado el mecanismo de apoptosis que logra el extracto etanólico de las hojas de *A. muricata* en las células cancerígenas de hígado (HepG2), donde se identificó 14 proteínas asociadas a la apoptosis provocada por el extracto, y esto se daba mediante una vía de estrés del retículo endoplasmático, donde se reducía la viabilidad y, por ende, desencadenar la apoptosis, resultados similares se obtuvieron en un estudio previo realizado en ratas [16,17]. A su vez, en el 2020 se estudió un efecto del extracto de *A. muricata* sobre las alteraciones hepáticas y celulares inducida por glutamato monosódico que redujo la expresión de la sintasa de óxido nítrico inducible y la sintasa de ácidos grasos hepáticos como un mecanismo potencial para mejorar los déficits hepáticos, considerando al mismo como un suplemento hepatoprotector en potencia [18].

Sobre neoplasias hematológicas

Incluso se ha encontrado evidencia sobre su efecto citotóxico frente a neoplasias hematológicas ya que en el 2016 se identificó que los extractos en metanol de hojas y semillas de *A. muricata* inducen la apoptosis mediada por pérdida del potencial de membrana mitocondrial en líneas celulares CCRF-CEM (leucemia linfoblástica aguda) [19].

Por otro lado, existen estudios in silico donde describen el uso de acetogeninas como un inhibidor de proteínas antiapoptóticas de la familia de linfomas (Bcl-2, Bcl-XL) y leucemia mieloide 1 (Mcl-1), mediante la puntuación de acoplamiento que podían tener, obteniendo como resultado una alta puntuación en Bcl-XL pero no en Bcl-2 y Mcl-1, y esto se debe a su unión más estable, proporcionando la base de potenciales inhibidores selectivos de BclXL para el tratamiento de esta neoplasia [20].

Adicionalmente un estudio del 2021 revela que el efecto anticanceroso de los extractos metanólico de la *A. muricata* frente a líneas celulares de linfoma ascítico de

Dalton (DLA) y carcinoma de ascitis de Ehrlich (EAC) en ratas tiene un IC50 de $85,56 \pm 5,28$ y $68,07 \pm 7,39$ $\mu\text{g} / \text{ml}$, respectivamente, con una reducción significativa de volumen del tumor sólido en un 58,11% y un 65,70% quedando demostrado su efecto citotóxico y antineoplásico [21]. Un estudio del mismo año, se prepararon nanopartículas de plata utilizando extracto de corteza de la *A. muricata*, frente a células oncológicas de un caso infantil de leucemia monocítica aguda, se concluyó que las partículas de plata tienen una actividad antiproliferativa contra dichas células mediante la estimulación de la apoptosis a través del daño mitocondrial y la inducción de la ruta de la proteína p53 [22].

Sobre neoplasias dermatológicas

De igual modo, se investigaron los efectos de los extractos de hoja y tallo de *A. muricata* y sus fracciones en dos líneas celulares de cáncer de piel no melanoma: A431 (carcinoma epidermoide) y UW-BCC1 (carcinoma de células basales), demostrando una inhibición de la proliferación celular, viabilidad, migración y potencial clonogénico, inducción a la apoptosis y supresión de componentes de la vía de señalización; resaltando la acción de la acetogenina y alcaloides [23].

Así mismo, se estudió la posibilidad antitumoral de las hojas de *A. muricata* frente en la tumorigénesis cutánea inducida destacando el efecto de la annonacina que protege contra el estrés oxidativo elevando las enzimas de defensa antioxidantes, capaz de inducir la muerte celular neoplásica [24]. Un reciente hallazgo publicado en el 2020, muestra un efecto citotóxico sobre la línea celular HaCaT de 57,37 mg/ml en comparación con el tratamiento estándar mediante nanopartículas de plata del extracto acuoso de la *A. muricata* [25].

Sobre neoplasias ginecológicas

Otro tipo de neoplasia que se estudió fue el cáncer de endometrio, siendo la anonacina el fitoquímico que ejerció efectos de antiproliferación, capaz de lograr una muerte celular apoptótica (65,7%) asociado a un aumento en la escisión de la caspasa-3, la fragmentación del ADN y una inducción de la detención del ciclo celular G2 / M [26].

El efecto citotóxico del extracto de *A. muricata* ha sido ampliamente estudiado en el cáncer de mama, un estudio realizado en el año 2018 nos revela la capacidad in vitro de 4 extractos metanólicos crudos de la planta de *A. muricata* (fruto, hoja, corteza de tallo y corteza de raíz) y dentro de sus fracciones el acetato de etilo fue el que demostró mayor eficacia, a pesar de que los 4 extractos tienen diferentes respuestas, comparten la capacidad antioxidante al inhibir la

viabilidad de células cancerosas y apoptosis a través de las proteínas p16INK4a, p14ARF y BAX, revertir la fase M (cariocinesis) y citocinesis, detener el ciclo celular en fases G1 y G2 e inhibir la expresión de integrinas $\beta 1$ en las líneas celulares cancerígenas MCF 7 y BT20 entre otras [27]. Dos estudios posteriores, reiteraron las propiedades de este extracto en la línea MDA-MB-231 siendo el principal compuesto identificado el ácido protocatecuico, el cual es un polifenol reconocido por inhibir el crecimiento tumoral e inducir la apoptosis [28].

Un año después, esta información es reforzada por un estudio donde se evidencia una reducción de la viabilidad celular, inducción de la apoptosis y detención del ciclo celular en fase G0/G1 gracias al extracto de fruta de la *A. muricata* en la línea celular oncológica MCF 7 [29]. Un hallazgo importante en el 2018 y 2020 fue sobre el efecto citotóxico del extracto de *A. muricata* frente a las células de cáncer de mama triple negativo (TNBC), siendo este uno de los tipos de cáncer más desfavorables, teniendo éxito el extracto de acetato de etilo frente a la línea BT-20 TNBC, el cual fue sometido a cromatografía de capa fina, siendo la fracción F4 la que logró mejores resultados, mostrando un efecto antiproliferativo a través de las vías de señalización que incluyen las vías AKT / MAPK / NF - κ B y la inhibición de la ciclina D1 [30,31]. En apoyo al artículo anterior, un estudio publicado meses después del mismo año puso en evidencia que el extracto de hojas de *A. muricata* desencadenó una vía apoptótica intrínseca para atenuar las características cancerosas de las células MDA-MB-231 mediante la inducción de la apoptosis mitocondrial, por consecuencia se suprimió la proliferación celular y disminuyó la motilidad celular del cáncer de mama triple negativo [30].

Por último, se ha evidenciado que las nanopartículas de plata utilizando el extracto de piel de *A. muricata* ha demostrado una actividad antiproliferativa contra las líneas celulares THP-1, AMJ-13 mediante la estimulación de la apoptosis [22]. Otra propiedad medicinal descrita es el efecto del extracto de hoja de *A. muricata* como refuerzo inmunológico ya que puede activar el sistema inmunológico innato al inducir la activación de macrófagos y la producción de citocinas, propiedad que puede ser útil en pacientes inmunodeprimidos y gracias a su alto contenido de componentes bioactivos puede aplicarse para el desarrollo de alimentos funcionales que promueven la salud [31].

Sobre neoplasias gastrointestinales

En el año 2017, se hizo un ensayo controlado aleatorio doble ciego con 30 pacientes ambulatorios con adenocarcinoma colorrectal tipo D de Dukes (COLO 205) y tipo C (DLD1) que se habían sometido a la resección del tumor primario con la finalidad de identificar un efecto citotóxico de la fracción soluble en etanol del extracto de

agua de hojas de *A. muricata*, obteniendo como resultado una inhibición de células neoplásicas teniendo mayor efectividad las acetogeninas al inhibir el complejo I mitocondrial y estimular así la apoptosis [32].

El mismo año se puso en evidencia que el extracto etanólico de las hojas de *A. muricata* frente a las líneas celulares oncológicas de cáncer colorrectal de Dukes tipo D (COLO-205) y mostró una reducción de células neoplásicas en un 45% en 48 horas después de la administración del tratamiento, con una actividad de caspasa-3 1.09 veces mayor en comparación con el placebo [33]. En el 2021 se hizo un estudio experimental donde el extracto del líquido iónico de pulpa de fruta de la *A. muricata* se estudió frente al cáncer de colon (a través de la línea celular HT29) el cual reveló una alteración de muchas vías metabólicas: aminoácidos, glucólisis aeróbica, ciclo de la urea y cuerpos cetónicos que contribuyen al metabolismo energético y la proliferación de células cancerosas, siendo este extracto uno de los agentes anticancerosos prometedores debido a su inhibición selectiva de los mismos [34].

La *A. muricata* ha demostrado propiedades medicinales antibacteriales, antiinflamatorias, entre otras, se describen en la Tabla 2.

Propiedades antibacteriales

También se han descrito propiedades antibacterianas frente a patógenos orales como *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *S. mutans*, *S. mitis*, y *C. albicans*, se hizo controles respectivos de referencia donde se demostró que la eficacia in vitro fue mayor contra *S. mutans* seguida de *C. albicans* y menor contra *P. intermedia*, siendo un potencial adyuvante de la terapia empírica de fácil acceso y costo accesible [35]. Asimismo, se utilizó el extracto metanólico de la *A. muricata* frente a bacterias gram positivo (*S. aureus* y *Micrococcus luteus*) y gram negativo (*E. coli* y *P. aeruginosa*), con un $IC_{50} \leq 100$ μ g, los cuales se consideraron significativamente activos, obteniendo mayor actividad frente a *S. aureus*, *S. typhimurium* y *E. faecalis*, esto se le atribuye a sus compuestos activos: los alcaloides anonafina, asimilobina, coripalmina, lirioderina, nornuciferina, xilopina y reticulina siendo los principales bioactivadores de este efecto antimicrobiano [36,37]. A estos hallazgos, se sumó un estudio hecho en nanopartículas de plata del extracto acuoso de hojas de *A. muricata* donde se consiguió una inhibición del crecimiento de cepas bacterianas a concentraciones de 100 y 50 μ g/ml [25].

Efecto antioxidante

Uno de las propiedades más beneficiosas que posee esta planta es su efecto antioxidante, que ha sido utilizado el extracto de la *A. muricata*, se midió la capacidad de eliminación de radicales (DPPH), demostrado en varios estudios. En el 2017 se y se evidenció que el extracto de fruta y hojas tenían la mayor capacidad de eliminar

dichos radicales, y se debió a su alto contenido de flavonoides y fenoles [38].

En México, se obtuvo un extracto acuoso y etanólico de la *A. muricata* para medir la capacidad antioxidante mediante ensayos DPPH y ABTS donde el extracto etanólico logró neutralizar el mayor porcentaje de radicales [39]. Respecto a su actividad antiinflamatoria, se describe una inhibición a los mediadores inflamatorios, TNF- α , IL-1 β , IL-6 y óxido nítrico (NO) [40]. También fueron estudiadas las nanopartículas de plata del extracto acuoso de las hojas de *A. muricata*, mostrando un efecto antioxidante contra DPPH (IC₅₀ = 51.80 μ g/ml), ABTS (IC₅₀ = 30,78 μ g/ml [25].

Sobre manejo de enfermedades crónicas no transmisibles

Sobre el control de la Diabetes Mellitus Tipo 2, se realizaron estudios preclínicos en ratas que demostraron inhibición de las enzimas que ingieren carbohidratos y la absorción de glucosa, así como inducción de la captación de glucosa en tejidos periféricos, lo cual se da gracias a su composición fenólica, además logró promover antioxidantes y modular proteínas mediadoras apoptóticas en el hígado y con esto mejorar el daño hepático provocado por la diabetes [23,41–44].

Se estudiaron las propiedades antidiabéticas del extracto fraccionado de etanol de hojas de la *A. muricata*, en el cual se evalúa su potencial inhibidor de α amilasa, α -glucosidasa y lipasa, siendo las fracciones de acetato de etilo quienes mostraron mayor contenido fenólico total y actividades inhibitorias frente a estas enzimas [45]. Reforzando lo antes mencionado, un estudio en el 2020 mostró una inhibición significativa tanto de la α -amilasa como de la α -glucosidasa con valores de IC₅₀ de 0,90 y 3,32 μ g/ml respectivamente que fueron evaluadas mediante nanopartículas de plata del extracto de *A. muricata* [25].

En cuanto a la diabetes mellitus tipo 1, se administró aceite de semillas de la *A. muricata* en ratas estudiando los islotes pancreáticos, resultando tener un efecto antihiper glucémico debido a una mejora parcial de la recuperación de glucógeno asociado a una preservación de los islotes pancreáticos, y un potencial inmunomodulador in vitro al reducir la producción de IFN- γ [46]. Esta evidencia asociada a una guía correcta terapéutica podría generar nuevas estrategias en pro de esta enfermedad.

Propiedades gastrointestinales

Con respecto a las propiedades gastrointestinales, se describen actividades antidiarreicas in vivo del extracto de frutos de *A. muricata*, encontrándose una inhibición de la diarrea en 58,38% $\pm$ 9,49% a una dosis de 400mg/kg, lo cual fue comparado con el fármaco loperamida,

concluyendo que poseen actividad antidiarreica [36].

En cuanto a estudios preclínicos en ratas, describen que se utilizó un extracto total de metanol de *A. muricata* a una dosis de 400mg/kg mostrando una actividad antidiarreica significativa, se utilizó el extracto hidroalcohólico de las hojas de la droga vegetal *A. muricata* para validar la actividad gastroprotectora a través de la actividad anti-úlceras que redujeron los factores agresivos de la mucosa gástrica; de igual manera se estudió la reducción de lesiones ulcerosas producidas en la mucosa gástrica inducidas por etanol absoluto, acidificado e indometacina con una dosis de 200mg/kg que demostró ser la más eficaz, reduciendo las lesiones inducidas por indometacina en un 91,67% gracias a los compuestos como saponinas, alcaloides y taninos presentes en dicho extractos [36,47].

Sobre propiedades antiinflamatorias

Uno de los recientes hallazgos describe el efecto del extracto acuoso de la hoja de *A. muricata* sobre la inflamación del oído que logra reducir significativamente el edema y la activación de mieloperoxidasa en los oídos inflamados; estos efectos se dieron en ratones en los cuales también redujeron la liberación de especies reactivas de oxígeno de los fibroblastos comparado con el grupo control [48]. Por último, se estudió la actividad larvica de los vectores *Aedes aegypti*, *Anopheles stephensi* y *Culex quinquefasciatus* frente al extracto acuoso en medio básico de las semillas de *A. muricata* donde se encontró que tiene la capacidad de inhibir importantes enzimas de esterasas desintoxicantes causando una tasa de mortalidad con valores de CL 50 (0,009, 0,007 y 0,011 mg / mL); se asume que la molécula responsable de este efecto es la lectina, sin embargo se recomienda generar mayor evidencia de la misma [49].

Conclusión

Como se ha descrito en la gran mayoría de las publicaciones revisadas de la *Annona Muricata*, esta se considera no solo un potencial anticancerígeno con un efecto citotóxico, inductor de apoptosis y modulador de la proliferación celular en diversos tipos de líneas celulares oncológicas sino que además posee otros beneficios relacionados con la salud como la presencia de actividades antiinflamatorias, inmunomoduladoras, efectos hepatoprotectores relacionados con la antioxidación y propiedades antidiabéticas, siendo un potencial antimicrobiano, antibacteriano y larvica, lo cual se debe en su gran mayoría a sus componentes,

Tabla 1. Hallazgos Principales de Actividad Anticancerígena de la *Annona Muricata*

Autor(es)	Año de Publicación	Línea Celular o Población Empleada	Resultados Principales
Bogis et al.	2016	PC3 (células de cáncer de próstata)	Muerte celular por inducción de la apoptosis, reducción de ciclina D1, detención del ciclo celular en la fase G1/S
Vora	2019	PC3 (células de cáncer de próstata)	Supresión no selectiva de células PC3, inhibición de la proliferación celular, inducción del arresto del ciclo celular
Hall	2016	PC3 (células de cáncer de próstata)	Aumento significativo de la actividad de las caspasas
Foster et al.	2020	DU-145 (células de carcinoma de próstata)	Efecto citotóxico selectivo con IC50 de $0,1 \pm 0,07 \mu\text{M}$, muerte celular por vía necrótica, prevención de la migración celular y angiogénesis
Adaramoye et al.	2019	Ratas con hiperplasia benigna de próstata	Disminución del peso prostático, índices inflamatorios y antioxidantes, mayor efecto en combinación con finasterida
Liu et al.	2016	HepG2 (células cancerígenas de hígado)	Identificación de 14 proteínas asociadas a la apoptosis, reducción de viabilidad celular
Thomas et al.	2019	Ratas con cáncer hepático	Protección contra cáncer hepatocelular inducido por diethylnitrosamine
Shukry et al.	2020	Ratas con alteraciones hepáticas inducidas por glutamato monosódico	Reducción de la expresión de sintasa de óxido nítrico inducible y sintasa de ácidos grasos hepáticos
Kuete et al.	2016	CCRF-CEM (leucemia linfoblástica aguda)	Inducción de apoptosis mediada por pérdida del potencial de membrana mitocondrial
Antony y Vijayan	2016	Proteínas antiapoptóticas	Inhibición de Bcl-XL, proporcionando la base para inhibidores selectivos de Bcl-XL
Naik et al.	2021	Ratas con linfoma ascítico de Dalton y carcinoma de ascitis de Ehrlich	IC50 de $85,56 \pm 5,28$ y $68,07 \pm 7,39 \mu\text{g/ml}$, reducción significativa del volumen del tumor sólido
Jabir et al.	2021	Células de leucemia monocítica aguda en niños	Actividad antiproliferativa mediante la estimulación de la apoptosis a través del daño mitocondrial y la inducción de la ruta de la proteína p53
Chamcheu et al.	2018	A431 (carcinoma epidermoide), UW-BCC1 (carcinoma de células basales)	Inhibición de la proliferación celular, viabilidad, migración y potencial clonogénico, inducción de la apoptosis
Md Roduan et al.	2017	DMBA/TPA-induced skin tumorigenesis	Protección contra el estrés oxidativo, elevación de enzimas de defensa antioxidantes, inducción de la muerte celular neoplásica
Badmus et al.	2020	HaCaT (línea celular de queratinocitos humanos)	Efecto citotóxico con IC50 de $57,37 \text{ mg/ml}$ comparado con tratamiento estándar
Yap et al.	2017	Células de cáncer de endometrio	Inducción de apoptosis y detención del ciclo celular en G2 / M
Agu et al.	2018	MCF-7, BT20 (células de cáncer de mama)	Inhibición de la viabilidad celular, apoptosis, detención del ciclo celular en fases G1 y G2, inhibición de integrinas $\beta 1$

Prasad et al.	2020	MDA-MB-231 (células de cáncer de mama triple negativo)	Inhibición del crecimiento tumoral e inducción de la apoptosis
Kim et al.	2018	MDA-MB-231 (células de cáncer de mama triple negativo)	Inducción de apoptosis mitocondrial, supresión de la proliferación celular, disminución de la motilidad celular
Indrawati et al.	2017	Pacientes con adenocarcinoma colorrectal	Inhibición de células neoplásicas, mayor efectividad de las acetogeninas
Abdullah et al.	2017	COLO-205 (células de cáncer colorrectal)	Reducción de células neoplásicas en un 45% en 48 horas, actividad de caspasa-3 1.09 veces mayor en comparación con el placebo
Daddiouaissa et al.	2021	HT29 (células de cáncer de colon)	Alteración de vías metabólicas clave, inhibición selectiva del metabolismo energético y proliferación de células cancerosas

Tabla 2. Hallazgos medicinales de *Annona Muricata*

Autor(es)	Año de Publicación	Línea Celular o Población Empleada	Resultados Principales
Pai et al.	2016	Patógenos orales (S. mutans, C. albicans, P. intermedia, etc.)	Eficacia <i>in vitro</i> mayor contra S. mutans seguida de C. albicans, menor contra P. intermedia
Pinto et al.	2017	Bacterias gram positivo y gram negativo	Actividad antimicrobiana significativa contra S. aureus, S. typhimurium y E. faecalis debido a alcaloides activos
Agu et al.	2017	Radicales DPPH	Mayor capacidad de eliminación de radicales debido a flavonoides y fenoles
Balderrama-Carmona et al.	2020	Radicales DPPH y ABTS, eritrocitos humanos, fagos antihemolítico	Capacidad antioxidante, antiviral y mayor efecto antioxidante del extracto etanólico
Abdul Wahab et al.	2018	Mediadores inflamatorios (TNF- α , IL-1 β , IL-6, NO)	Inhibición de mediadores inflamatorios
Sanni et al.	2020	Tejidos periféricos en ratas	Inhibición de enzimas digestivas, absorción de glucosa, promoción de antioxidantes y modulación de proteínas mediadoras apoptóticas
Justino et al.	2018	Enzimas digestivas de carbohidratos y glucosa	Inhibición de α -amilasa, α -glucosidasa y lipasa, mayor contenido fenólico en fracciones de acetato de etilo
Pinto et al.	2018	Islotes pancreáticos en ratas	Efecto antihiper glucémico, mejora parcial de la recuperación de glucógeno, preservación de los islotes pancreáticos
Afroz et al.	2020	Ratas con diarrea inducida	Actividad antidiarreica significativa
Bento et al.	2018	Ratas con lesiones ulcerosas gástricas	Reducción de lesiones ulcerosas gástricas inducidas, mayor eficacia con dosis de 200mg/kg
Cercato et al.	2021	Ratones con inflamación del oído	Reducción significativa del edema y activación de mieloperoxidasa, reducción de especies reactivas de oxígeno
Parthiban et al.	2020	Larvas de Aedes aegypti, Anopheles stephensi, Culex quinquefasciatus	Inhibición de enzimas desintoxicantes en larvas, tasa de mortalidad con valores de CL 50 bajos

describiendo una gran cantidad de fitoquímicos que tienen actividad biológica.

Finalmente, cabe mencionar que es necesaria mayor investigación sobre su uso como herramienta terapéutica adyuvante en las diversas patologías mencionadas. De igual forma generar una mayor difusión en la sociedad médica en el uso de la medicina tradicional y complementaria, que en nuestro país es rica y diversa

Referencias bibliográficas

1. Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023 [Internet]. [citado el 29 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/publications/i/item/9789241506096>
2. Tropicos | Name - *Annona Muricata* [Internet]. [citado el 29 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.tropicos.org/name/1600001>
3. esgalla. Guanábana: la especie tropical con propiedades y beneficios para la salud. [Internet]. TiendaHusqvarna. 2017 [citado el 29 de junio de 2024]. Disponible en: <https://tiendahusqvarna.es/blog/guanabana/>
4. Dueñas Cely DP. 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. 2019 [citado el 29 de junio de 2024]; Disponible en: <http://repository.javeriana.edu.co/handle/10554/43199>
5. Komansilan A, Abadi AL, Yanuwidi B, Kaligis D. Isolation and Identification of Biolarvicide from Soursop (*Annona Muricata* Linn) Seeds to Mosquito (*Aedes aegypti*) Larvae. En 2012 [citado el 29 de junio de 2024]. Disponible en: [https://www.semanticscholar.org/paper/Isolation-and-Identification-of-Biolarvicide-from-\(-Komansilan-Abadi/6171f51f37cd1e5ceb61275a0035975d65958ebc](https://www.semanticscholar.org/paper/Isolation-and-Identification-of-Biolarvicide-from-(-Komansilan-Abadi/6171f51f37cd1e5ceb61275a0035975d65958ebc)
6. Sun S, Liu J, Kadouh H, Sun X, Zhou K. Three new antiproliferative Annonaceous acetogenins with monotetrahydrofuran ring from graviola fruit (*Annona Muricata*). *Bioorg Med Chem Lett*. 2014;24(12):2773–6. doi:10.1016/j.bmcl.2014.03.099
7. Bussmann RW, Sharon D. Plantas medicinales de los Andes y la Amazonía - La flora mágica y medicinal del Norte del Perú. *Ethnobot Res Appl*. 2016;15:1–293.
8. Details - Catalogue of the flowering plants and gymnosperms of Peru = Catálogo de las angiospermas y gimnospermas del Perú - Biodiversity Heritage Library [Internet]. [citado el 29 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.biodiversitylibrary.org/bibliography/194092>
9. Rady I, Bloch MB, Chamcheu R-CN, Banang Mbeumi S, Anwar MR, Mohamed H, et al. Anticancer Properties of Graviola (*Annona Muricata*): A Comprehensive Mechanistic Review. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:1826170. doi:10.1155/2018/1826170
10. Nugraha AS, Damayanti YD, Wangchuk P, Keller PA. Anti-Infective and Anti-Cancer Properties of the *Annona* Species: Their Ethnomedicinal Uses, Alkaloid Diversity, and Pharmacological Activities. *Mol Basel* Switz. 2019;24(23):4419. doi:10.3390/molecules24234419
11. Bogis A, Rondon-Ortiz A, Pino-Figueroa A. The Antiproliferative and Apoptotic Effects of *Annona Muricata* Extract on Prostate Cancer Cells. *FASEB J*. 2016;30(S1):1193.2-1193.2. doi:10.1096/fasebj.30.1_supplement.1193.2
12. Vora AP. *Annona Muricata* non-selectively suppress pc3 cells by inhibiting cell proliferation and inducing cell cycle arrest. 2019.
13. Isolation of an anti-tumor compound from the leaves of *Annona muricata* and pharmacological characterization in PC-3 cells - Hall - 2016 - The FASEB Journal - Wiley Online Library [Internet]. [citado el 29 de junio de 2024]. Disponible en: https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1096/fasebj.30.1_supplement.1193.1
14. Foster K, Oyenihni O, Rademan S, Erhabor J, Matsabisa M, Barker J, et al. Selective cytotoxic and anti-metastatic activity in DU-145 prostate cancer cells induced by *Annona Muricata* L. bark extract and phytochemical, annonacin. *BMC Complement Med Ther*. 2020;20(1):375. doi:10.1186/s12906-020-03130-z
15. Adaramoye OA, Oladipo TD, Akanni OO, Abiola OJ. Hexane fraction of *Annona Muricata* (Sour sop) seed ameliorates testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in rats. *Biomed Pharmacother Biomedicine Pharmacother*. 2019;111:403–13. doi:10.1016/j.biopha.2018.12.038
16. Thomas SV, Paul J, Shringeswara AH, Biswas S, Shah AA, Subraya CK, et al. *Annona Muricata* fruit extract protects against diethylnitrosamine-induced hepatocellular cancer in rats. *Asian Pac J Trop Med*. 2019;12(6):272. doi:10.4103/1995-7645.261274
17. Liu N, Yang HL, Wang P, Lu YC, Yang YJ, Wang L, et al. Functional proteomic analysis reveals that the ethanol extract of *Annona Muricata* L. induces liver cancer cell apoptosis through endoplasmic reticulum stress pathway. *J Ethnopharmacol*. 2016;189:210–7. doi:10.1016/j.jep.2016.05.045
18. Shukry M, El-Shehawi AM, El-Kholy WM, Elsisy RA, Hamoda HS, Tohamy HG, et al. Ameliorative Effect of Graviola (*Annona Muricata*) on Mono Sodium Glutamate-Induced Hepatic Injury in Rats: Antioxidant, Apoptotic, Anti-inflammatory, Lipogenesis Markers, and Histopathological Studies. *Anim Open Access J MDPI*. 2020;10(11):1996. doi:10.3390/ani10111996
19. Kuete V, Dzotam JK, Voukeng IK, Fankam AG, Efferth T. Cytotoxicity of methanol extracts of *Annona Muricata*, *Passiflora edulis* and nine other Cameroonian medicinal plants towards multi-factorial drug-resistant cancer cell lines. *SpringerPlus*. 2016;5(1):1666. doi:10.1186/s40064-016-3361-4
20. Antony P, Vijayan R. Acetogenins from *Annona Muricata* as potential inhibitors of antiapoptotic proteins: a molecular modeling study. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:1399–410. doi:10.2147/DDDT.S103216
21. Naik AV, Dessai SN, Sellappan K. Antitumour activity of *Annona Muricata* L. leaf methanol extracts against Ehrlich Ascites Carcinoma and Dalton's Lymphoma Ascites mediated tumours in Swiss albino mice. *Libyan J Med*. 2021;16(1):1846862. doi:10.1080/19932820.2020.1846862
22. Jabir MS, Saleh YM, Sulaiman GM, Yaseen NY, Sahib UI, Dewir YH, et al. Green Synthesis of Silver Nanoparticles Using *Annona Muricata* Extract as an Inducer of Apoptosis in Cancer Cells and Inhibitor for NLRP3 Inflammasome via Enhanced Autophagy.

- Nanomater Basel Switz. 2021;11(2):384. doi:10.3390/nano11020384
23. Chamcheu JC, Rady I, Chamcheu R-CN, Siddique AB, Bloch MB, Banang Mbeumi S, et al. Graviola (*Annona Muricata*) Exerts Anti-Proliferative, Anti-Clonogenic and Pro-Apoptotic Effects in Human Non-Melanoma Skin Cancer UW-BCC1 and A431 Cells In vitro: Involvement of Hedgehog Signaling. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1791. doi:10.3390/ijms19061791
 24. Md Roduan MR, Hamid RA, Sulaiman H, Mohtarrudin N. *Annona Muricata* leaves extracts prevent DMBA/TPA-induced skin tumorigenesis via modulating antioxidants enzymes system in ICR mice. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.* 2017;94:481–8. doi:10.1016/j.biopha.2017.07.133
 25. Badmus JA, Oyemomi SA, Adedosu OT, Yekeen TA, Azeez MA, Adebayo EA, et al. Photo-assisted bio-fabrication of silver nanoparticles using *Annona Muricata* leaf extract: exploring the antioxidant, anti-diabetic, antimicrobial, and cytotoxic activities. *Heliyon.* 2020;6(11):e05413. doi:10.1016/j.heliyon.2020.e05413
 26. Yap CV, Subramaniam KS, Khor SW, Chung I. Annonacin Exerts Antitumor Activity through Induction of Apoptosis and Extracellular Signal-regulated Kinase Inhibition. *Pharmacogn Res.* 2017;9(4):378–83. doi:10.4103/pr.pr_19_17
 27. Agu KC, Okolie NP, Falodun A, Engel-Lutz N. In vitro anticancer assessments of *Annona Muricata* fractions and in vitro antioxidant profile of fractions and isolated acetogenin (15-acetyl guanacone). *J Cancer Res Pract.* 2018;5(2):53–66. doi:10.1016/j.jcrpr.2017.12.001
 28. Prasad SK, Veeresh PM, Ramesh PS, Natraj SM, Madhunapantula SV, Devegowda D. Phytochemical fractions from *Annona Muricata* seeds and fruit pulp inhibited the growth of breast cancer cells through cell cycle arrest at G0/G1 phase. *J Cancer Res Ther.* 2020;16(6):1235–49. doi:10.4103/jcrt.JCRT_494_19
 29. Daddiouaissa D, Amid A, Kabbashi NA, Fuad FAA, Elnour AM, Epandy MAKMS. Antiproliferative activity of ionic liquid-graviola fruit extract against human breast cancer (MCF-7) cell lines using flow cytometry techniques. *J Ethnopharmacol.* 2019;236:466–73. doi:10.1016/j.jep.2019.03.003
 30. Kim JY, Dao TTP, Song K, Park SB, Jang H, Park MK, et al. *Annona Muricata* Leaf Extract Triggered Intrinsic Apoptotic Pathway to Attenuate Cancerous Features of Triple Negative Breast Cancer MDA-MB-231 Cells. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM.* 2018;2018:7972916. doi:10.1155/2018/7972916
 31. Immunomodulatory Efficacy of Standardized *Annona Muricata* (Graviola) Leaf Extract via Activation of Mitogen-Activated Protein Kinase Pathways in RAW 264.7 Macrophages - PubMed [Internet]. [citado el 29 de junio de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28096884/>
 32. Indrawati L, Ascobat P, Bela B, Abdullah M, Surono IS. The effect of an *Annona Muricata* leaf extract on nutritional status and cytotoxicity in colorectal cancer: a randomized controlled trial. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2017;26(4):606–12. doi:10.6133/apjcn.062016.02
 33. Abdullah M, Syam AF, Meilany S, Laksono B, Prabu OG, Bekti HS, et al. The Value of Caspase-3 after the Application of *Annona Muricata* Leaf Extract in COLO-205 Colorectal Cancer Cell Line. *Gastroenterol Res Pract.* 2017;2017:4357165. doi:10.1155/2017/4357165
 34. Daddiouaissa D, Amid A, Abdullah Sani MS, Elnour AAM. Evaluation of metabolomics behavior of human colon cancer HT29 cell lines treated with ionic liquid graviola fruit pulp extract. *J Ethnopharmacol.* 2021;270:113813. doi:10.1016/j.jep.2021.113813
 35. Pai BM, Rajesh G, Shenoy R, Rao A. Anti-microbial Efficacy of Soursop Leaf Extract (*Annona Muricata*) on Oral Pathogens: An In-vitro Study. *J Clin Diagn Res JCDR.* 2016;10(11):ZC01–4. doi:10.7860/JCDR/2016/18329.8762
 36. Afroz N, Ahsanul Hoq Md, Jahan S, Mainul Islam Md, Ahmed F, Shahid-Ud-Daula AFM, et al. Methanol soluble fraction of fruits of *Annona Muricata* possesses significant antidiarrheal activities. *Heliyon.* 2020;6(1):e03112. doi:10.1016/j.heliyon.2019.e03112
 37. Pinto N de CC, Campos LM, Evangelista ACS, Lemos ASO, Silva TP, Melo RCN, et al. Antimicrobial *Annona Muricata* L. (soursop) extract targets the cell membranes of Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Ind Crops Prod.* 2017;107:332–40. doi:10.1016/j.indcrop.2017.05.054
 38. Agu KC, Okolie PN. Proximate composition, phytochemical analysis, and in vitro antioxidant potentials of extracts of *Annona Muricata* (Soursop). *Food Sci Nutr.* 2017;5(5):1029–36. doi:10.1002/fsn3.498
 39. Balderrama-Carmona AP, Silva-Beltrán NP, Gálvez-Ruiz J-C, Ruíz-Cruz S, Chaidez-Quiroz C, Morán-Palacio EF. Antiviral, Antioxidant, and Antihemolytic Effect of *Annona Muricata* L. Leaves Extracts. *Plants Basel Switz.* 2020;9(12):1650. doi:10.3390/plants9121650
 40. Abdul Wahab SM, Jantan I, Haque MA, Arshad L. Exploring the Leaves of *Annona Muricata* L. as a Source of Potential Anti-inflammatory and Anticancer Agents. *Front Pharmacol.* 2018;9:661. doi:10.3389/fphar.2018.00661
 41. Sanni O, Erukainure OL, Oyebo OA, Islam MS. Fractions from *Annona Muricata* attenuate oxidative stress in pancreatic tissues, inhibits key carbohydrate digesting enzymes and intestinal glucose absorption but enhances muscle glucose uptake. *J Food Biochem.* 2020;44(6):e13211. doi:10.1111/jfbc.13211
 42. Déciga-Campos M, Ortiz-Andrade R, Sanchez-Recillas A, Flores-Guido JS, Ramírez Camacho MA. Antinociceptive and Antihyperalgesic Activity of a Traditional Maya Herbal Preparation Composed of *Pouteria Campechiana*, *Chrysophyllum Cainito*,

- Citrus Limonum, and Annona Muricata. *Drug Dev Res.* 2017;78(2):91–7. doi:10.1002/ddr.21378
43. Al Syaad KM, Elsaid FG, Abdraboh ME, Al-Doaiss AA. Effect of Graviola (*Annona Muricata* L.) and Ginger (*Zingiber Officinale* Roscoe) on Diabetes Mellitus Induced in Male Wistar Albino Rats. *Folia Biol (Praha)*. 2023;65(5–6):275–84. doi:10.14712/fb2019065050275
 44. Setiadi RR, Zein AFMZ, Nauphar D. Antihyperglycemic effectiveness comparison of ethanol extract of soursop leaf (*Annona Muricata* L.) against acarbose in streptozotocin-induced diabetic white rats. *J Phys Conf Ser.* 2019;1146(1):012009. doi:10.1088/1742-6596/1146/1/012009
 45. Justino AB, Miranda NC, Franco RR, Martins MM, Silva NM da, Espindola FS. *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. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.* 2018;100:83–92. doi:10.1016/j.biopha.2018.01.172
 46. Pinto LC, Cerqueira-Lima AT, Suzarth S dos S, de Souza R, Tosta BR, da Silva HB, et al. *Annona muricata* L. (soursop) seed oil improves type 1 diabetes parameters in vivo and in vitro. *PharmaNutrition.* 2018;6(1):1–8. doi:10.1016/j.phanu.2017.11.002
 47. Bento EB, Júnior FE de B, de Oliveira DR, Fernandes CN, de Araújo Delmondes G, Cesário FRAS, et al. Antiulcerogenic activity of the hydroalcoholic extract of leaves of *Annona Muricata* Linnaeus in mice. *Saudi J Biol Sci.* 2018;25(4):609–21. doi:10.1016/j.sjbs.2016.01.024
 48. Cercato LM, Araújo JMD, Oliveira AS, Melo AJO, Lima BS, dos Santos EWP, et al. Reduced cutaneous inflammation associated with antioxidant action after topical application of the aqueous extract of *Annona Muricata* leaves. *Inflammopharmacology.* 2021;29(1):307–15. doi:10.1007/s10787-020-00735-1
 49. Parthiban E, Arokiyaraj C, Ramanibai R. *Annona Muricata*: An alternate mosquito control agent with special reference to inhibition of detoxifying enzymes in *Aedes aegypti*. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2020;189:110050

