

Artículo de revisión

Potencial terapéutico de la granada (*Punica granatum*) en la epilepsia

Therapeutic potential of pomegranate (*Punica granatum*) in epilepsy

Verónica Jáuregui-Sánchez¹ , Alejandro Josué Bueno-Jacobo¹ , Mónica Elisa Ureña-Guerrero¹ , Alma Karen Lomeli-Lepe²  y José Luis Castañeda-Cabral^{1*} .

¹Laboratorio de Biología de la Neurotransmisión. ²Laboratorio de Neuroquímica, Departamento de Biología Celular y Molecular, Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias (CUCBA), Universidad de Guadalajara.

Este artículo está disponible en:

<https://eneurobiologia.uv.mx/index.php/eneurobiologia/article/view/2637>

* Correspondencia: José Luis Castañeda-Cabral, PhD. Laboratorio de Biología de la Neurotransmisión, Departamento de Biología Celular y Molecular, Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias (CUCBA). Cam. Ramón Padilla Sánchez 2100, Las Agujas, 45221, Zapopan, Jalisco, México. Correo electrónico: jluis.castaneda@academicos.udg.mx

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la [Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional](#). Se permite el uso, distribución o reproducción en otros medios, siempre que se acredite al autor y se cite la publicación original en esta revista, de acuerdo con la práctica académica aceptada.

Descargo de responsabilidad: Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.

Resumen

La epilepsia, que afecta a aproximadamente 65 millones de personas en todo el mundo, representa un desafío significativo en la salud pública, particularmente porque cerca del 30% de los casos son resistentes al tratamiento farmacológico convencional. En este contexto, la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas cobra una relevancia crucial. Entre las principales características de la epilepsia, la hiperexcitabilidad neuronal asociada a las crisis epilépticas genera un aumento significativo en la producción de radicales libres y promueve procesos inflamatorios. Estos factores, en conjunto, subrayan la importancia de desarrollar enfoques terapéuticos que controlen tanto el estrés oxidativo como la inflamación. En este escenario, los agentes antioxidantes y antiinflamatorios destacan por su capacidad para potenciar los efectos neuroprotectores de los tratamientos anticrisis. La granada (*Punica granatum*) surge como una alternativa innovadora y prometedora, gracias a su composición rica en polifenoles, que le confiere potentes propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. Estos compuestos no solo neutralizan radicales libres, sino que también actúan restaurando el equilibrio de neurotransmisores clave para la funcionalidad del sistema nervioso central (SNC). Además, su acción antiinflamatoria amplifica su potencial terapéutico. Por tanto, las propiedades únicas de la granada abren nuevas perspectivas en el tratamiento de la epilepsia, destacándola como una opción terapéutica de gran interés, particularmente para pacientes con resistencia a tratamientos convencionales.

Palabras clave: epilepsia; *Punica granatum*; granada; polifenoles; ácido punícico; punicalagina.

Abstract

Epilepsy, affecting approximately 65 million people worldwide, represents a significant public health challenge, particularly because nearly 30% of cases are resistant to conventional pharmacological treatment. In this context, the search for new therapeutic strategies becomes crucial. Among the main features of epilepsy, neuronal hyperexcitability associated with seizures leads to a significant increase in the production of free radicals and promotes inflammatory processes. These factors collectively highlight the importance of developing therapeutic approaches that address both oxidative stress and inflammation. In this scenario, antioxidant and anti-inflammatory agents stand out for their ability to enhance the neuroprotective effects of anticonvulsant treatments. Pomegranate (*Punica granatum*) emerges as an innovative and promising alternative, due to its polyphenol-rich composition, which endows it with potent antioxidant and anti-inflammatory properties. These compounds not only neutralize free radicals but also help restore the balance of key neurotransmitters essential for central nervous system (CNS) functionality. Moreover, its anti-inflammatory action further amplifies its therapeutic potential. Therefore, the unique properties of pomegranate open new perspectives in epilepsy treatment, positioning it as a highly interesting therapeutic option, particularly for patients resistant to conventional treatments.

Keywords: epilepsy, *Punica granatum*; pomegranate; polyphenols; puniceic acid; punicalagin.

I. Introducción

La epilepsia es la cuarta enfermedad neurológica más común a nivel mundial, afectando a alrededor de 65 millones de personas (0.8% de la población global), sin excepción de edad, sexo, etnia, nivel socioeconómico y ubicación geográfica.¹⁻³ Aunque puede desarrollarse en cualquier etapa de la vida, la incidencia de la epilepsia es mayor en la infancia y la vejez.^{1,4} La prevalencia es mayor en los países de bajos recursos, debido primordialmente a las deficiencias en la atención médica, el acceso limitado a fármacos anticrisis (FAC), los diagnósticos erróneos, las lesiones cerebrales no tratadas y las infecciones parasitarias.⁴ Además, las personas con epilepsia pueden desarrollar otros trastornos físicos y psiquiátricos, ver reducida su calidad de vida, tener menores niveles de empleabilidad y productividad, hacer un mayor uso de los servicios de atención médica, así como enfrentar un riesgo incrementado de accidentes y muerte.⁵

La epilepsia no tiene cura, sólo puede ser controlada, por lo general con FAC, anteriormente conocidos como fármacos antiepilépticos o anticonvulsivos, términos que están cayendo en desuso. El control de las crisis epilépticas es primordial para disminuir el daño neurológico y reducir la probabilidad de que se vuelvan más severas, agravando la evolución de la enfermedad. En este sentido, aunque las crisis epilépticas remiten en cerca del 63% de los pacientes, el resto puede desarrollar resistencia al tratamiento farmacológico, lo que requiere intervenciones quirúrgicas mayores, como la resección del área cerebral considerada como foco epiléptico (origen de las crisis) o la desconexión interhemisférica, entre otros procedimientos.⁶ Dicho lo anterior, resulta de gran interés el desarrollo de nuevos tratamientos farmacológicos anticrisis o coadyuvantes en el manejo de la

enfermedad, con el objetivo de que disminuyan los riesgos de complicaciones y aumenten tanto la sobrevida como la calidad de vida de los pacientes.

El cerebro es particularmente susceptible al estrés oxidativo y la hiperexcitabilidad neuronal asociada a las crisis conduce a la producción excesiva de radicales libres y a la muerte neuronal. Por lo cual, controlar estos procesos resulta crítico en el tratamiento de la epilepsia.⁷ En este sentido, se ha reportado que los agentes antioxidantes pueden ejercer efectos neuroprotectores positivos cuando se asocian con los tratamientos anticrisis.⁷⁻⁹

La granada (*Punica granatum*) emerge como una opción terapéutica prometedora en la epilepsia, debido a que se han descrito propiedades neuroprotectoras, antiinflamatorias y antioxidantes para varios de los extractos o metabolitos secundarios, en diferentes modelos experimentales de epilepsia y otras enfermedades neurológicas. Sin embargo, estos estudios se encuentran dispersos y se han discutido de forma aislada.

En esta revisión, se recopilan los principales hallazgos sobre el potencial terapéutico de la granada en el tratamiento de la epilepsia. Se abordarán los mecanismos fisiopatológicos de la epilepsia, los componentes fitoquímicos de los extractos de granada y los posibles mecanismos de acción de sus efectos terapéuticos. Además, se compararán estos efectos con los de algunos FAC, con el propósito de determinar la viabilidad de utilizar los extractos de granada como coadyuvantes en el tratamiento convencional de la epilepsia.

2. Fisiopatología y semiología de la epilepsia

La crisis epiléptica se origina a partir de una actividad eléctrica anormal en el cerebro, en la cual un grupo de neuronas de una

región específica experimenta una despolarización excesiva y sincronizada de forma más o menos sostenida. Esta actividad anómala se propaga a través de las redes neuronales, hasta resultar en una manifestación evidente, como podrían ser las convulsiones.¹⁰ Las neuronas que intervienen en las crisis epilépticas suelen presentar propiedades eléctricas modificadas, asociadas con alteraciones estructurales membranales, que se relacionan primordialmente con cambios en la densidad, distribución o composición de proteínas transportadoras de iones. Estas modificaciones pueden cambiar el potencial de equilibrio de los iones implicados en el establecimiento del potencial de reposo, y del potencial de acción neuronales, afectando el umbral de excitación, la velocidad de propagación de los impulsos eléctricos a nivel axonal y la repolarización neuronal. En consecuencia, la información que se transmite entre las neuronas se ve alterada, tanto a nivel neuroquímico como electrofisiológico, lo que conduce a los signos y síntomas característicos de las crisis epilépticas.¹¹ De manera general, una crisis epiléptica puede originarse a partir del desequilibrio entre los potenciales postsinápticos excitadores e inhibidores, en favor de la excitación.¹⁰ Durante las crisis epilépticas, se generan condiciones de estrés oxidativo, hiperexcitabilidad e inflamación que contribuyen tanto al daño celular neuronal como a exacerbar las crisis epilépticas. Al controlar el daño celular, los antioxidantes ofrecen un enfoque terapéutico que puede mitigar la frecuencia y severidad de las crisis epilépticas, favorecer el tratamiento anticrisis tradicional y mejorar el pronóstico de los pacientes con epilepsia.^{12,13}

La semiología de la epilepsia es diversa y compleja, por lo que su definición aún es debatida en la comunidad científica. En general, se caracteriza por la propensión a

generar crisis electrográficas convulsivas o no convulsivas, que se presentan de forma espontánea (sin un daño aparente) y repetitiva a consecuencia de una hiperexcitabilidad anormal en el cerebro.¹² La epilepsia se clasifica en cuatro tipos principales: focal, generalizada, combinada generalizada/focal y de origen desconocido. Se estructura en tres niveles clínicos: crisis epilépticas, epilepsias y síndromes epilépticos, con un enfoque en la etiología y las comorbilidades en cada nivel. Esta clasificación facilita el diagnóstico y manejo clínico al agrupar las crisis en entidades similares. La definición de epilepsia, basada en criterios clínicos y epidemiológicos, hace referencia a la generación de dos o más crisis reflejas o espontáneas con más de 24 horas de diferencia entre ellas. La presentación de una crisis refleja o espontánea, aumenta hasta en un 60% la probabilidad de sufrir más crisis en los próximos 10 años.¹⁴ Por otro lado, las convulsiones son un tipo específico de manifestación clínica de una crisis epiléptica que involucra contracciones musculares involuntarias y descoordinadas. Las crisis pueden manifestarse como: episodios breves de desatención (crisis de ausencia), movimientos espasmódicos involuntarios (crisis clónicas) o convulsiones severas y prolongadas, con aumento o pérdida del tono muscular (crisis tónicas o crisis atónicas, respectivamente) o con pérdida de la postura y/o conciencia (convulsiones tónico-clónicas), entre otras, cada una con sus respectivos subtipos.¹⁵ En este sentido, aunque la epilepsia puede manifestarse con crisis convulsivas, no todas las convulsiones son epilepsia (convulsiones febriles, inducidas por fármacos o traumatismos, etc.), ni todos los tipos de epilepsia presentan la misma clase de crisis convulsivas.

3. La granada como posible estrategia terapéutica en la epilepsia

En los últimos años, se han investigado y desarrollado nuevas terapias con propiedades antioxidantes que podrían ser de gran utilidad en el tratamiento de la epilepsia. Estas sustancias activas tienen como objetivo reducir el estrés oxidativo y el daño neuronal, condiciones que como ya se ha mencionado se asocian tanto a la generación como a la exacerbación de las crisis epilépticas. La granada es un fruto con gran potencial terapéutico debido al alto contenido de metabolitos secundarios, como los polifenoles, con fuertes propiedades antioxidantes que podrían mejorar el tratamiento de la epilepsia. Al reducir el daño oxidativo, también se restablece la función mitocondrial y se protege al cerebro de la hiperexcitabilidad y el deterioro neuronal asociados con la epilepsia. Aunque se requieren más estudios, la granada se perfila como una alternativa complementaria viable y prometedora para favorecer el control de las crisis epilépticas, al disminuir la frecuencia, duración o severidad de estas.

3.1 Compuestos bioactivos de la granada

La granada es un fruto con cáscara leñosa, del tipo de una baya globosa, multilobular con numerosas semillas de pulpa jugosa y rojiza; con una composición rica en moléculas antioxidantes (vitaminas C y E, polifenoles, antocianinas y elagitaninos, entre otros). Las cáscaras de la granada, que constituyen aproximadamente el 43% de la fruta, poseen propiedades antiinflamatorias, anticancerígenas y antioxidantes, y se han utilizado tradicionalmente para tratar afecciones como úlceras y diarrea. Se han identificado más de 48 compuestos químicos en las cáscaras, incluyendo alcaloides, antocianinas, taninos, flavonoides, fenoles y esteroides, que contribuyen a sus propiedades medicinales.

El jugo de granada, extraído de los arilos y las cáscaras de la fruta, es rico en vitamina C y compuestos fenólicos como punicalagina y punicalina. También contiene minerales esenciales como sodio (3 mg/100 g) que desempeña un papel clave en la homeostasis celular; potasio (236 mg/100 g) que contribuye al equilibrio de líquidos en el organismo; calcio (10 mg/100 g), el cual es fundamental para la salud de los huesos y los dientes; y zinc (12 mg/100 g), importante para el metabolismo celular.¹⁶ La corteza y las raíces de la planta han mostrado propiedades antihelmínticas y antiparasitarias, mientras que diferentes extractos de granada han demostrado efectos de mejora cognitiva, especialmente en la memoria y el aprendizaje. Las semillas de granada son la parte más investigada de la planta debido a sus propiedades antimicrobianas, anticancerígenas y antioxidantes, las cuales están enriquecidas con fitocompuestos como antocianinas y flavonoides¹⁷ que se concentran en su pulpa. Otros compuestos notables incluyen proantocianidinas, esteroides, terpenos y lignanos, cada uno de los cuales contribuye al potencial terapéutico de la granada. Los esteroides, que son esteroides naturales, están presentes en la granada, aunque representan los compuestos bioactivos menos prevalentes en esta fruta. Su principal función es disminuir la absorción de colesterol y reducir los niveles de lipoproteínas de baja densidad en el torrente sanguíneo. Entre los compuestos esterólicos más importantes que se encuentran en la granada se incluyen el estigmasterol, el sitosterol y el colesterol. Además, las semillas de la granada contienen esteroides como estrona, testosterona y estriol, así como otros esteroides como el daucosterol, acetato de sitosterol y campesterol (Figura 1).¹⁷ Los terpenos y terpenoides son compuestos bioactivos que ofrecen una amplia gama de

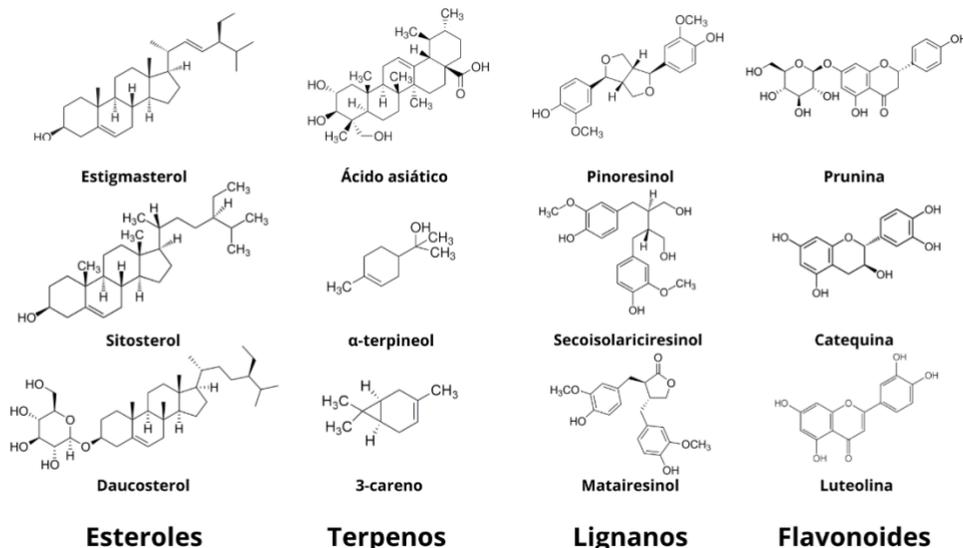


Figura 1. Estructuras químicas representativas de algunos compuestos bioactivos aislados de *Punica granatum* clasificados en cuatro grupos: esteroides (estigmasterol, sitosterol, daucosterol), terpenos (ácido asiático, α -terpineol, 3-careno), lignanos (pinoresinol, secoisolariciresinol, matairesinol) y flavonoides (prunina, catequina, luteolina).

beneficios tales como anticancerígenos, antimicrobianos, antiinflamatorios, antioxidantes y antialérgicos. En la granada, los terpenos destacados identificados se encuentran el ácido asiático, los α -terpenos (α -terpineol y el 3-careno) (Figura 1), junto con otros compuestos como aldehídos y monoterpenos oxigenados. Los lignanos son metabolitos secundarios que protegen a las plantas de los patógenos. Estos compuestos ofrecen diversos efectos de protección contra enfermedades cardiovasculares, poseen propiedades antioxidantes, efectos antitumorales y actividad antiinflamatoria. Se han identificado diferentes lignanos en el jugo de la granada, los cuales incluyen el pinoresinol, secoisolariciresinol, syringaresinol y cicloláriciserol. Por su parte, en las semillas y en el fruto completo se ha observado la presencia de los lignanos matairesinol, medioresinol, conidendrina, isohidroxiimateiresinol, isolariciresinol, filigenina, secoisolariciresinol,

pomegralignano y punicatannina C (Figura 1).^{16,17} Además, los estudios fitoquímicos realizados en las diferentes partes del fruto han revelado la presencia de diversas clases de compuestos bioactivos, entre los que destacan los elagitaninos, flavonoides y alcaloides, como el ácido elágico y las antocianinas, de gran interés debido a su potencial terapéutico, por las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias que los caracterizan. Por otro lado, se han identificado compuestos fenólicos como el ácido gálico, la punicalina y el ácido elágico, los cuales demuestran efectos inhibidores sobre la actividad de la enzima α -glucosidasa.¹⁷ La granada es rica en polifenoles, particularmente taninos que se encuentran en sus semillas y cáscaras. Estos taninos contribuyen a diversas propiedades antimicrobianas y antivirales. Los taninos más destacados presentes en la planta son los galotaninos y elagitaninos junto con la punicalina y la castagalina. Además, los

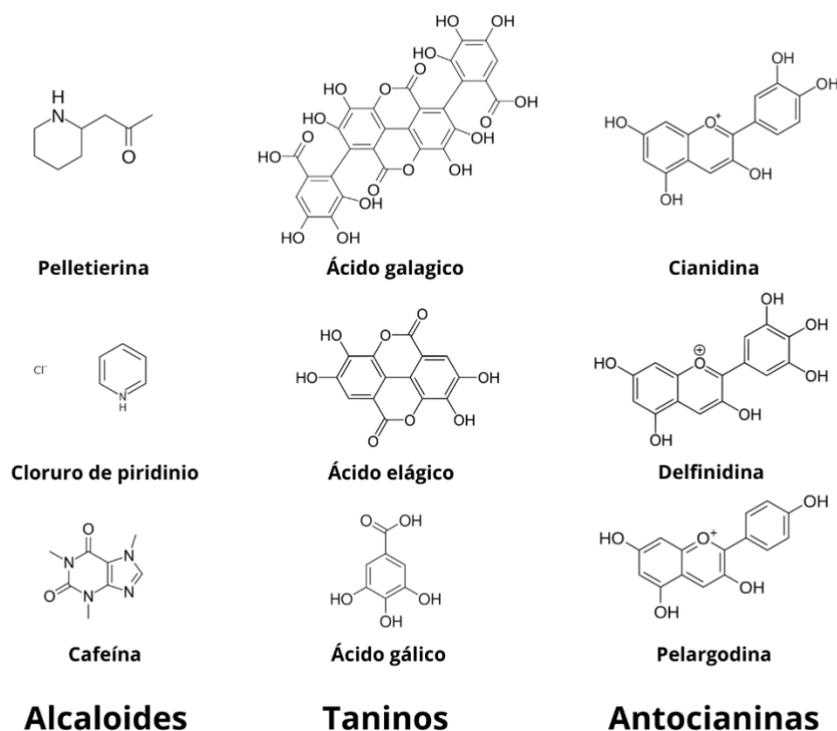


Figura 2. Estructuras químicas representativas de algunos compuestos bioactivos aislados de *Punica granatum* clasificados en tres grupos: alcaloides (pelletierina, cloruro de piridinio y cafeína), taninos (ácido galálgico, ácido elálgico y ácido gálgico) y antocianinas (cianidina, delfinidina y pelargodina).

flavonoides más comunes presentes en la granada (prunina, catequina y luteolina) (Figura 1) exhiben actividades antimicrobianas, antioxidantes, antiinflamatorias y anticancerígenas.¹⁶⁻¹⁸

Las antocianinas son pigmentos polifenólicos coloridos y solubles en agua, que tienen la capacidad de extinguir los radicales libres, inhibir la actividad de la *xantina oxidasa* que genera radicales libres y quelar iones metálicos que participan en la oxidación de lipoproteínas de baja densidad. Entre las principales antocianinas identificadas en este fruto se encuentran la delfinidina, cianidina y pelargodina (Figura 2). Además, se ha identificado la visticina A como parte de los compuestos bioactivos presentes.¹⁷ Asimismo, inducen la expresión del factor nuclear eritroide 2 similar al factor

2 (Nrf2) que regula la expresión de enzimas antioxidantes endógenas, como la *hemoxygenasa-1*.¹⁹ Además de las especies reactivas de oxígeno (ROS), las antocianinas también inhiben la producción de especies reactivas de nitrógeno (RNS), particularmente la del óxido nítrico, lo que conduce a controlar los procesos oxidativos asociados estrechamente con esta RNS. Además, las antocianinas también reducen la liberación de mediadores proinflamatorios y moléculas de adhesión, a través de la modulación de las respectivas vías de señalización, las cuales incluyen la vía del ácido araquidónico y las vías del

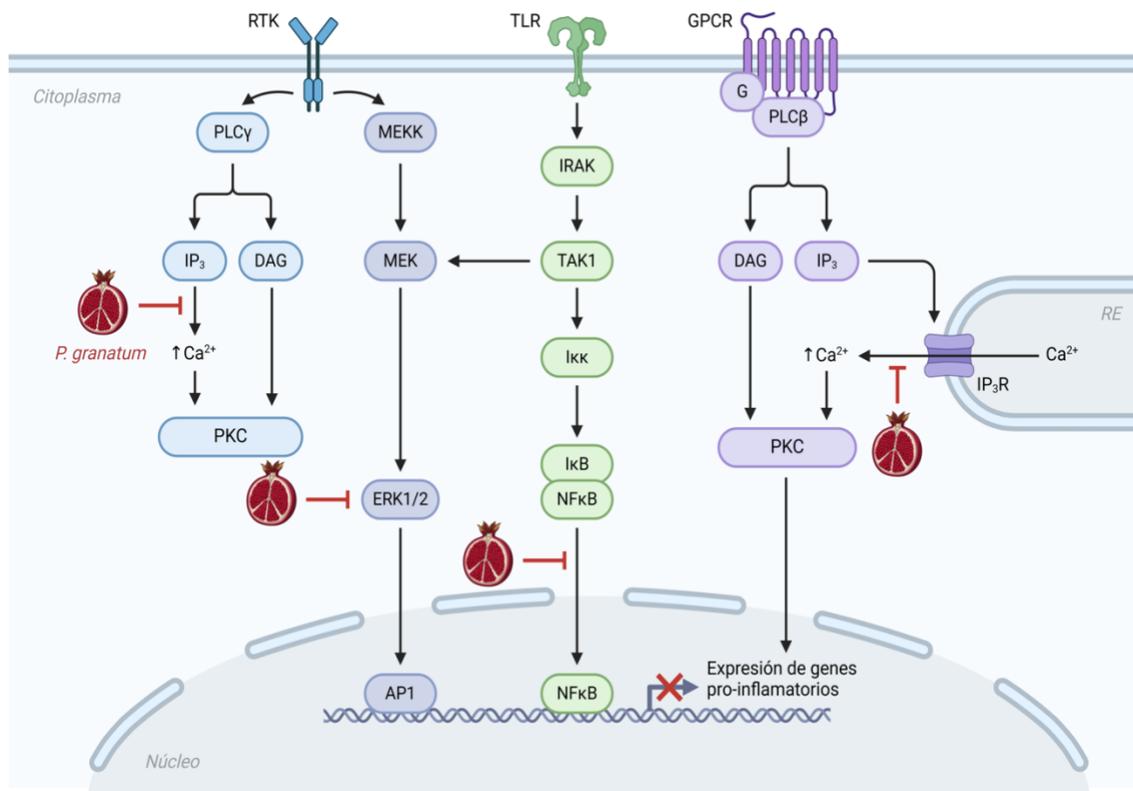


Figura 3. Vías de señalización involucradas en la expresión de genes proinflamatorios y los efectos moduladores de *Punica granatum* (granada) en dichas rutas. Los receptores de tirosina quinasa (RTK), los receptores tipo Toll (TLR) y los receptores acoplados a proteínas G (GPCR) activan varias cascadas de señalización, que conducen a la activación de factores de transcripción (como NF-κB y AP-1) responsables de la expresión de genes proinflamatorios. En estas vías, *P. granatum* inhibe distintos elementos como IP₃, ERK1/2 y la liberación de Ca²⁺ en el retículo endoplasmático (RE), interfiriendo en la activación de NF-κB y, en última instancia, reduciendo la expresión de genes proinflamatorios. Figura elaborada en Bio-Render.com.

factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) asociadas al factor nuclear kappa B (NF-κB) (Figura 3).¹⁶

Entre los compuestos extraídos de *P. granatum* se encuentran los alcaloides, incluyendo los derivados de la pelletierina como la pseudopelletierina, N-metilpelletierina, isopelletierina, 1-pelletierina y di-pelletierina. Además, otros alcaloides presentes en la granada incluyen la cafeína y el cloruro de piridinio (Figura 2).¹⁷ Por otro lado, el ácido elálgico que también es una molécula fenólica, tiende a

reaccionar formando complejos con otras moléculas como las proteínas y los alcaloides, entre otras. Al igual que la punicalagina, el ácido elálgico es un fitoquímico perteneciente a la clase de los elagitaninos, es precursor del ácido punílico y se encuentra presente tanto en la cáscara del fruto como en la hoja, la flor, la semilla y el duramen de la granada. Es un compuesto ampliamente estudiado, debido a su capacidad para neutralizar radicales libres.¹⁶

En este punto, debemos considerar que, si bien los efectos antioxidantes y

antiinflamatorios de los compuestos bioactivos de la granada han sido ampliamente estudiados en diferentes enfermedades crónicas y degenerativas, como la diabetes o el cáncer, el interés en el estudio sistemático de los efectos terapéuticos de *P. granatum* en la epilepsia es algo relativamente reciente.

3.2. Efectos terapéuticos de la granada en la epilepsia

La granada es una planta rica en polifenoles que ha evidenciado numerosos efectos neuroprotectores, antioxidantes y antiinflamatorios en diferentes modelos de enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, tales como epilepsia, migraña, lesión cerebral traumática y trastornos neuroconductuales, así como estudios clínicos de las enfermedades de Creutzfeldt-Jakob, de Alzheimer y de Parkinson.²⁰⁻²² La evidencia ha demostrado que la granada puede inhibir la neuroinflamación, la neurotoxicidad y la producción de ROS.²³⁻²⁵

En los últimos años, diversas investigaciones han explorado los efectos terapéuticos de la granada y sus extractos en la epilepsia, utilizando modelos murinos para evaluar sus propiedades antioxidantes, neuroprotectoras y anticonvulsivas. En un estudio preclínico, se investigó el efecto anticonvulsivo de tres extractos de granada y se encontró que el extracto metanólico de las hojas de *P. granatum* tiene una actividad anticonvulsiva significativa de manera dependiente de la dosis (50, 100, 200 y 400 mg/kg). Además, se reportó una correlación entre los efectos anticonvulsivos de este extracto y los niveles elevados de ácido γ -aminobutírico (GABA) en el cerebro, el cual desempeña un papel crucial en la regulación de la excitabilidad de la red neuronal asociada a las crisis epilépticas.²⁶

Por otro lado, también se ha investigado el efecto anticonvulsivante y neuroprotector del ácido elágico que, como ya se describió,

es un polifenol con propiedades antiinflamatorias y antioxidantes presente en la granada y en otras frutas. En un modelo de crisis convulsivas inducidas con pentilentetrazol (PTZ) se encontró que el ácido elágico (100 mg/kg) aumentaba significativamente el umbral de excitación de los animales, por lo cual se requirieron dosis mayores de PTZ tanto para la generación de la primera contracción mioclónica como para la convulsión clónica generalizada y la extensión tónica de las extremidades delanteras.²⁷ Por otro lado, en las crisis convulsivas inducidas por pilocarpina, el ácido elágico (50 mg/kg), administrado antes o después del convulsivante, disminuye la severidad de las crisis convulsivas al retrasar el establecimiento del estado epiléptico y disminuir la amplitud y duración de las descargas epileptiformes, de manera más eficiente que el alopurinol (50 mg/kg), un medicamento conocido por inhibir la actividad de la *xantina oxidasa*.²⁸ En ambos modelos de inducción de crisis convulsivas, los efectos benéficos del ácido elágico han sido relacionados con su actividad antioxidante y antiinflamatoria (Tabla 1).^{28,29} Estos resultados respaldan el interés en el estudio del potencial terapéutico de la granada en la epilepsia.

3.3. Posibles mecanismos de acción de la granada en la epilepsia

3.3.1. Interacción de los polifenoles de la granada con algunos sistemas de neurotransmisión

Los polifenoles de la granada han demostrado poseer efectos sobre los sistemas de neurotransmisión (dopaminérgico, colinérgico, glutamatérgico y GABAérgico) implicados en trastornos neurológicos y enfermedades neurodegenerativas como la epilepsia, la migraña, las lesiones cerebrales traumáticas,

Tabla 1. Evaluación de compuestos derivados de granada en modelos murinos de epilepsia.

Compuesto(s)	Modelo y tratamientos	Dosis (mg/kg)	Mecanismo	Conclusiones	Referencia
Extracto metanólico de granada (MLPG).	Crisis convulsivas inducidas por 6 Hz, electrochoque máximo (MES) y pentilentetrazol (PTZ) en ratón albino suizo macho. Tres días de pretratamiento con MLPG, crisis inducidas 1 hora después de la última dosis en el día 3.	50, 100, 200 y 400.	El MLPG aumentó significativamente los niveles de ácido γ -aminobutírico (GABA) en el cerebelo y el resto del cerebro en los modelos evaluados, con una efectividad comparable a la del diazepam (3 mg/kg).	El MLPG posee propiedades anticonvulsivas significativas de manera dependiente de la dosis y aumenta los niveles de GABA en el cerebro.	Viswanatha <i>et al.</i> (2016).
Ácido elálgico (EA).	Prueba de crisis convulsivas inducidas con PTZ y prueba del umbral convulsivo de MES en ratón albino suizo macho. Pretratamiento con EA 1 hora antes de cada prueba convulsiva.	100 y 200.	Las propiedades anticonvulsivas son a través del aumento de la neurotransmisión GABAérgica y de la inhibición de la entrada de sodio a través de la membrana celular.	El EA ejerció efectos anticonvulsivos significativos en dos pruebas distintas de umbral convulsivo en ratones.	Pieróg <i>et al.</i> (2021).
Ácido elálgico (EA).	Crisis convulsivas y estado epiléptico inducido con pilocarpina en ratas <i>Wistar</i> macho. Pretratamiento con EA 30 minutos antes de inducir las crisis o 60 minutos después del estado epiléptico.	50.	El EA actúa como anticonvulsivo mediante sus propiedades antioxidantes, que neutralizan los radicales libres y la quelación de iones metálicos. Además, el EA aumenta la expresión de proteínas antioxidantes reguladas por Nrf2, equilibra los niveles de GABA en el cerebro y retrasa el inicio de las crisis convulsivas.	El EA mostró un efecto anticonvulsivo al reducir significativamente la actividad epileptiforme y la severidad de las crisis, aumentando la latencia de aparición del estado epiléptico y reduciendo la amplitud de las descargas epileptiformes.	Pardo-Peña <i>et al.</i> (2023).
Nanoformulación de ácido elálgico (EA) con alginato de calcio (Ca^{2+} -ALG NPs).	Crisis convulsivas inducidas con PTZ en ratón albino suizo macho. Tratamiento con nanopartículas de EA durante 33 días (17 dosis).	50.	Los efectos anticonvulsivos del EA son a través de la modulación del estrés oxidativo, reduce el nivel de glutamato e incrementa las concentraciones de GABA. Además, disminuye la producción de citocinas proinflamatorias y proteínas proapoptóticas.	Las nanopartículas previnieron las crisis convulsivas durante el periodo experimental y mostraron mayor eficacia que el EA libre.	El-Missiry <i>et al.</i> (2020).

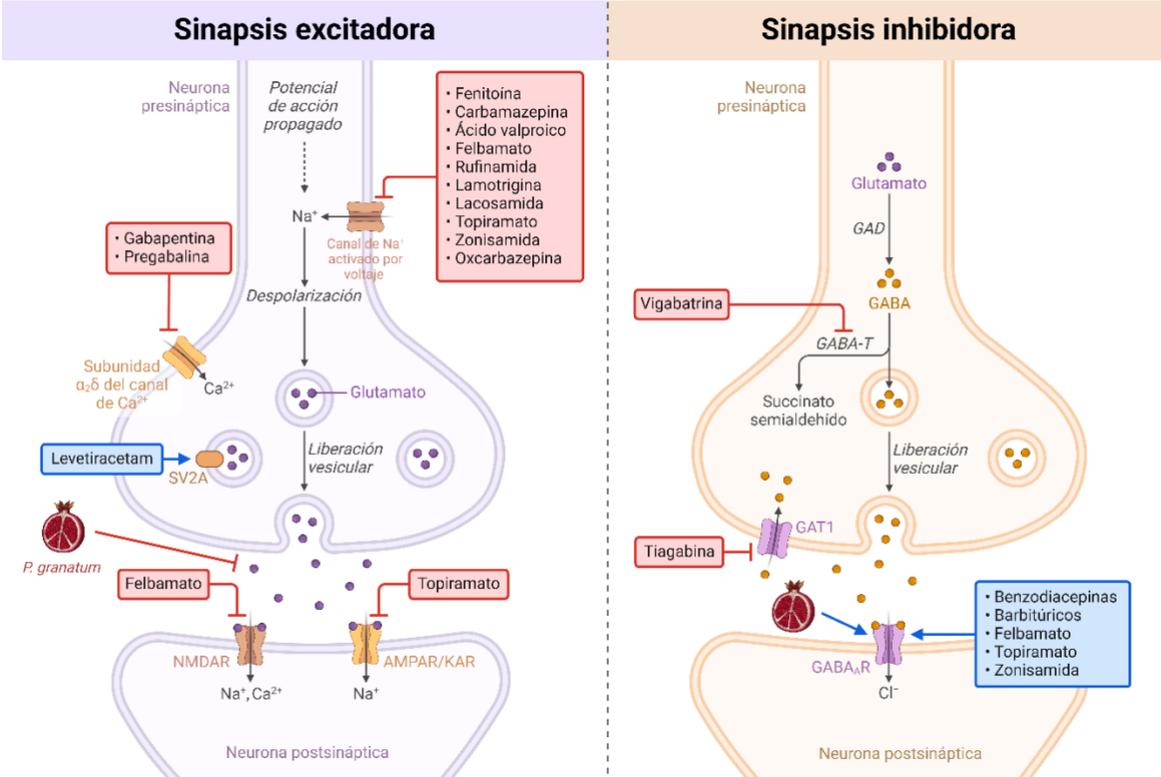


Figura 4. Mecanismos de acción de los fármacos anticrisis (FAC) y el posible efecto de la granada. En la sinapsis excitadora, los medicamentos como la gabapentina y la pregabalina actúan sobre la subunidad $\alpha_2\delta$ del canal de Ca^{2+} en la neurona presináptica, mientras que el levetiracetam actúa en la proteína SV2A, inhibiendo la liberación de glutamato. Otros fármacos, como la fenitoína, la carbamazepina y el ácido valproico, bloquean los canales de Na^+ activados por voltaje. En la neurona postsináptica, el felbamato y el topiramato inhiben los receptores de glutamato NMDA y AMPA/KAR. En la sinapsis inhibitoria, la vigabatrina inhibe la enzima GABA-T, reduciendo la degradación de GABA y aumentando su concentración en la sinapsis. La tiagabina inhibe la recaptación de GABA mediante el transportador GAT1, aumentando la disponibilidad de GABA en la sinapsis. En la neurona postsináptica, los receptores GABA_A son potenciados por fármacos como las benzodiazepinas y los barbitúricos, que facilitan la entrada de Cl^- y potencian el efecto inhibitorio de GABA, reduciendo la excitabilidad neuronal. Figura elaborada en Bio-Render.com.

junto con enfermedades como la de Creutzfeldt-Jakob, de Alzheimer y de Parkinson.

Estos compuestos fenólicos actúan a través de mecanismos que restauran el equilibrio de neurotransmisores cruciales (dopamina, acetilcolina, glutamato y GABA) para el funcionamiento adecuado del sistema nervioso central (SNC).³⁰

En cuanto al sistema dopaminérgico, se ha observado que los polifenoles de la granada, en particular el ácido elágico y la

urolitina A, protegen a las neuronas dopaminérgicas. En un modelo de enfermedad de Parkinson en ratas, el pretratamiento con ácido elágico restauró los niveles de dopamina, mientras que la urolitina A disminuyó significativamente la pérdida de las neuronas dopaminérgicas.^{31,32}

El sistema colinérgico también se ve afectado por los polifenoles de la granada. En modelos experimentales de demencia, la suplementación con ácido elágico redujo la actividad de la acetilcolinesterasa, lo que sugiere un efecto protector sobre la función

colinérgica. Además, se ha demostrado que los metabolitos activos de la granada, como las urolitinas, exhiben una notable actividad anticolinesterásica, lo que refuerza el potencial terapéutico de estos compuestos en trastornos asociados con la disfunción colinérgica, incluyendo la epilepsia.^{31, 33-35}

Los polifenoles de la granada, como el ácido elálgico y la punicalagina, ayudan a regular los niveles de glutamato, protegiendo así a las neuronas del daño excitotóxico (Figura 4). El tratamiento con ácido elálgico aumentó la resistencia de las neuronas hipocámpales a la exposición al glutamato, mejorando su viabilidad celular en un proceso dependiente del factor Nrf2. Además, la punicalagina contribuye a restaurar el equilibrio entre los receptores excitadores e inhibidores en el cuerpo estriado de las ratas expuestas al manganeso.³⁴

Por último, el sistema GABAérgico, clave en la regulación de la excitabilidad neuronal, también se ve influenciado por los polifenoles de la granada (Figura 4). El ácido elálgico ha mostrado efectos ansiolíticos, similares a los de las benzodiazepinas, mediando su acción a través de la unión al sitio de benzodiazepinas de los receptores GABA_A, lo que podría desempeñar un papel importante en la modulación del sistema GABAérgico al influir indirectamente en el equilibrio de la neurotransmisión inhibitoria.³⁰

3.3.2. Estrés oxidativo y los polifenoles de la granada

Los polifenoles de la granada y sus metabolitos son capaces de reducir los niveles de lipoproteínas de baja densidad oxidadas e inhibir la oxidación causada por los iones de Cu²⁺, así como disminuir la peroxidación lipídica en el sistema nervioso. Los polifenoles de la granada también han sido asociados con la regulación de enzimas antioxidantes endógenas como el *superóxido dismutasa*, la *catalasa* y el *glutatión peroxidasa*, entre otras.³⁰

Diversos estudios han demostrado que la punicalagina purificada, junto con el extracto de la granada tienen la capacidad de atrapar radicales libres de OH⁻ y ONOO⁻, así como prevenir la oxidación lipídica en el hipotálamo de ratas. Además, el ácido elálgico disminuye la concentración aumentada de H₂O₂ durante el estado epiléptico inducido por pilocarpina,²⁸ y también, incrementa los niveles de glutatión, así como de las enzimas *glutatión reductasa* y *glutatión peroxidasa*, como parte de los efectos antioxidantes evaluados en las crisis convulsivas inducidas por PTZ.²⁹ Por lo anterior, este efecto protector que ejercen estos compuestos de la granada, se relaciona con el control de la producción de ROS en el cerebro y la disminución de la peroxidación lipídica.^{36,37} En este sentido, el ácido elálgico es particularmente eficiente para prevenir la oxidación de lípidos, actuando a un nivel subcelular, así como evitando la desmielinización neuronal.^{38,39}

3.3.3. Vías inflamatorias

La inflamación desempeña un papel crucial en diversas enfermedades neurodegenerativas, así como en la epilepsia.¹² La inflamación crónica puede conducir a la pérdida neuronal y activación de la microglía, que contribuyen a la aparición y progresión de la epilepsia. La polarización de macrófagos hacia un perfil M1 genera un entorno proinflamatorio, mientras que la polarización M2 promueve la neuroprotección. El ácido urolítico, un compuesto presente en la granada ha demostrado inducir la polarización M2 tanto en macrófagos como en células de la microglía, lo que sugiere un potencial terapéutico en el manejo de la inflamación asociada con la epilepsia.³⁰

En estudios previos, la punicalina ha mostrado un efecto más significativo que otros extractos de granada en cuanto a la transformación de los macrófagos periféricos del fenotipo M1 al M2.⁴⁰ Además,

tanto el ácido urolítico como el extracto de flor de la granada han mostrado efectos benéficos al modular la activación reactiva de astrocitos y microglía en modelos experimentales de la enfermedad de Parkinson.⁴¹

Entre los mecanismos asociados a la epilepsia, se conoce que la inflamación neurogénica puede favorecer la aparición de crisis. Por lo que, los efectos antiinflamatorios de los polifenoles de la granada, relacionados principalmente con la disminución de los niveles de citocinas proinflamatorias, son de interés en el manejo terapéutico de la epilepsia.⁴² En este sentido, el ácido elágico controla el aumento en los niveles de la interleucina (IL) 6 y del TNF- α producido por las crisis convulsivas inducidas con PTZ.²⁹

Por otro lado, el ácido elágico también ha mostrado la capacidad de suprimir la activación del inflammasoma NLRP3, que puede estar relacionado con la epileptogénesis⁴³ y podría tener implicaciones directas en la prevención de crisis epilépticas.⁴⁴ Asimismo, el ácido urolítico ha mostrado eficacia en la reducción de la producción de IL-17 en la microglía,⁴⁵ lo cual tiene relevancia en el control de la inflamación crónica asociada a la epilepsia.⁴⁶

Las prostaglandinas como la PGE2 producidas por la *ciclooxigenasa*, contribuyen al desarrollo de la inflamación y la percepción del dolor. Además, en la epilepsia también están implicadas en el control de la excitabilidad neuronal. En este sentido, los extractos de granada han demostrado reducir la síntesis de PGE2 en células neuronales, lo que sugiere un efecto antiinflamatorio que podría beneficiar a los pacientes con epilepsia.⁴⁷

La autofagia, relacionada con la neuroinflamación y la neurodegeneración, también juega un papel importante en la epilepsia. Una autofagia ineficiente puede llevar a la acumulación de desechos

celulares, aumentando el riesgo de apoptosis en las neuronas. Tanto la punicalagina como el ácido elágico, inducen la autofagia y mejoran la formación de autofagosomas, lo que es crucial para mantener la viabilidad celular en contextos inflamatorios.³⁰

Otros mecanismos asociados a la epilepsia, como la remodelación vascular o la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE)⁴⁸ que podrían ser regulados por los extractos de granada, aún no han sido estudiados en modelos animales. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que los efectos benéficos del ácido elágico sobre algunos tipos de cáncer se relacionan con la regulación de la señalización mediada por el factor de crecimiento endotelial vascular.⁴⁹ Estas evidencias aumentan el interés en el estudio de los extractos de granada en la epilepsia.

3.4. Comparativa de los compuestos bioactivos de la granada con los FAC actuales

Los mecanismos de acción de los FAC se clasifican en cuatro grupos principales: aquellos que actúan sobre los canales iónicos dependientes de voltaje, los cuales disminuyen la excitabilidad neuronal al bloquear o modular el canal de sodio, estabilizando así la membrana neuronal y reduciendo la actividad epiléptica y la progresión de las crisis; los que actúan sobre el sistema GABAérgico, promoviendo la inhibición de la excitabilidad neuronal; los que interactúan principalmente con los receptores ionotrópicos de glutamato; y, finalmente, los que modulan la maquinaria sináptica facilitadora de la liberación de neurotransmisores (Figura 4).⁵⁰

A pesar de la variedad de opciones terapéuticas existentes para la epilepsia, se estima que aproximadamente un 20-30% de los pacientes presentan farmacorresistencia.^{6, 51} Este diagnóstico se

establece cuando, tras el uso de al menos dos fármacos en dosis terapéuticas máximas toleradas, persisten las crisis recurrentes.^{52,53} Diversas hipótesis han sido propuestas para explicar los mecanismos subyacentes a la farmacorresistencia en epilepsia. Una de ellas sugiere que las alteraciones estructurales y funcionales inducidas por la epilepsia en el cerebro reducen la sensibilidad de las moléculas diana al tratamiento. La efectividad de los FAC depende de su interacción con estas moléculas, que incluyen canales iónicos, receptores de neurotransmisores y transportadores.⁶ Estudios en ratas tratadas con pilocarpina han demostrado que la expresión de los receptores sensibles a GABA en células hipocámpales se encuentra alterada, lo cual se relaciona con cambios en la efectividad de los FAC.⁵⁴ Otra hipótesis relevante es la limitada penetración de los FAC a través de la BHE, lo que se asocia con una expresión al alza de la glicoproteína P (Pgp) en las células endoteliales, que disminuye la concentración de los FAC en el cerebro y por ende, su efectividad terapéutica.⁵⁴ Las variaciones genómicas que incluyen polimorfismos de un solo nucleótido también parecen desempeñar un rol relevante en la farmacorresistencia, tal es el caso de las mutaciones en *SCN1A* (subunidad 1A de canal de sodio sensible a voltaje) y *ABCB1* (que codifica para Pgp). Sin embargo, no se han encontrado variantes genéticas comunes que predigan consistentemente la farmacorresistencia, lo que indica que se requiere una mayor investigación sobre el tema.⁵⁵

Los FAC presentan efectos secundarios que varían según las características del paciente, tales como la edad, el sexo, las comorbilidades asociadas y los tratamientos concomitantes.⁵⁶ Entre los efectos adversos, los más comunes son dependientes de la dosis, que suelen presentarse de forma aguda al inicio del tratamiento y tienden a disminuir con el tiempo, siempre y cuando

se eviten incrementos rápidos de dosis o niveles plasmáticos elevados del FAC. Estos efectos suelen desaparecer al reducir la dosis y rara vez requieren la suspensión del fármaco. Suelen ser de naturaleza sistémica o neurotóxica. En contraste, los efectos idiosincráticos, menos frecuentes e impredecibles, se producen por mecanismos como reacciones de hipersensibilidad o interacción errónea con órganos diana. Los efectos adversos crónicos, que se desarrollan tras una exposición prolongada, pueden motivar la retirada del tratamiento. Estos incluyen efectos en la cognición, alteraciones estéticas como alopecia y aumento de peso, así como complicaciones endocrinológicas, urológicas y visuales, tales como déficit de vitamina D, litiasis renal y reducción del campo visual, entre otras.⁵⁰

Por este motivo, se están investigando nuevas alternativas que podrían complementar el tratamiento de la epilepsia, sin efectos adversos significativos, como el consumo de extractos o compuestos bioactivos derivados de la granada. Sin embargo, el principal obstáculo radica en la escasez de estudios sistemáticos rigurosos que validen tanto la eficacia como la seguridad de los tratamientos con extractos o compuestos bioactivos derivados de la granada como terapia complementaria en esta enfermedad. Aunque se ha demostrado que los compuestos bioactivos de la granada tienen propiedades benéficas para el cerebro, como el ácido púrico que se metaboliza rápidamente en ácido linoleico conjugado, un compuesto que se encuentra en concentraciones elevadas en el cerebro, su papel en la regulación de la respuesta inflamatoria y su capacidad neuroprotectora son todavía aspectos de interés que deben estudiarse más.⁵⁷ Este ácido linoleico conjugado actúa a través de su unión con los receptores activados por proliferadores peroxisomales, modulando procesos clave relacionados con la inflamación y la neuroprotección.^{58,59} A pesar de estos

hallazgos preliminares, se requiere más investigación para confirmar el potencial terapéutico de la granada en el tratamiento de la epilepsia.

4. Conclusión

Se ha demostrado que los compuestos bioactivos derivados de la granada, como el ácido elágico, la punicalagina y las urolitinas, destacan por su potencial terapéutico en trastornos del SNC, particularmente en modelos experimentales de epilepsia. Su capacidad para contrarrestar el daño neuronal mediante la modulación del estrés oxidativo, la excitotoxicidad y la inflamación sugiere una prometedora acción neuroprotectora. De manera innovadora, proponemos que los polifenoles de la granada podrían desempeñar un papel clave en la mitigación del daño neuronal asociado a las crisis epilépticas a través de la regulación de la respuesta inflamatoria y el restablecimiento del equilibrio redox. Sin embargo, a pesar de estos avances, la validación de su eficacia terapéutica en epilepsia requiere investigaciones más exhaustivas, que permitan establecer con precisión su aplicabilidad clínica. Este enfoque podría abrir nuevas perspectivas en el desarrollo de estrategias basadas en fitocompuestos para el manejo de esta enfermedad.

5. Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

6. Referencias

1. Beghi E. The epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology* 2019 54(2): 185-191.
2. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet* 2019 393(10172): 689-701.
3. Milligan TA. Epilepsy: a Clinical Overview. *Am J Med* 2021 134(7), 840-847.
4. Falco-Walter J. Epilepsy—Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology. *Sem Neurol* 2020 40(6): 617-623.
5. Chen Z, Brodie MJ, Ding D, Kwan P. Editorial: Epidemiology of epilepsy and seizures. *Front Epidemiol* 2023 3: 1273163.
6. Fonseca-Barriendos D, Frías-Soria CL, Pérez-Pérez D, Gómez-López R, Borroto-Escuela DO, Rocha L. Drug-resistant epilepsy: Drug target hypothesis and beyond the receptors. *Epilepsia Open* 2022 7 Suppl 1(Suppl 1):S23-S33.
7. Geronzi U, Lotti F, Grosso S. Oxidative stress in epilepsy. *Exp Rev Neurother* 2018 18(5): 427-434.
8. Ezz HS, Khadrawy YA, Noor NA. The neuroprotective effect of curcumin and nigella sativa oil against oxidative stress in the pilocarpine model of epilepsy: A comparison with valproate. *Neurochem Res* 2011 36(11): 2195-2204.
9. Martinc B, Grabnar I, Vovk T. Antioxidants as a preventive treatment for epileptic process: A review of the current status. *Curr Neuropharmacol* 2014 12(6): 527-550.
10. Carvalho G, López-Zuazo I, Provedano B, Sánchez I. Epilepsia. *Medicine. Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* 2019 12(72): 4222- 4231.
11. Scharfman HE. The neurobiology of epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007 7(4): 348-354.
12. Waldbaum S, Patel M. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress: a

- contributing link to acquired epilepsy? *J Bioenerg Biomembr* 42(6): 449–455.
13. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 5th Edition, Oxford University Press 2015, New York.
 14. Devinsky O, Vezzani A, O'Brien TJ, Jette N, Scheffer IE, De Curtis M, Perucca P. Epilepsy. *Nat Rev Dis Primers* 2018 4(1).
 15. Sarmast ST, Abdullahi AM, Jahan N. Current Classification of Seizures and Epilepsies: Scope, Limitations and Recommendations for Future Action. *Cureus* 2020 12(9):e10549.
 16. Wu S, Tian L. Diverse Phytochemicals and Bioactivities in the Ancient Fruit and Modern Functional Food Pomegranate (*Punica granatum*). *Molecules* (Basel, Switzerland) 2017 22(10): 1606.
 17. Maphetu N, Unuofin JO, Masuku NP, Olisah C, Lebelo SL. Medicinal uses, pharmacological activities, phytochemistry, and the molecular mechanisms of *Punica granatum* L. (pomegranate) plant extracts: A review. *Biomed Pharmacother* 2022 153: 113256.
 18. García-Viguera C, Pérez A. La granada. Alimento rico en polifenoles, antioxidantes y bajo en calorías. *Alimentación, nutrición y salud* 2004 11(4): 113-120.
 19. De la Rosa X, García I, Hernández J, Morales J, Quiroz J. Antocianinas, propiedades funcionales y potenciales aplicaciones terapéuticas. *Rev Bol Quím* 2022 39(5): 155-163.
 20. Binyamin O, Frid K, Keller G, Saada A, Gabizon R. Comparing anti-aging hallmark activities of metformin and Nano-PSO in a mouse model of genetic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurobiol Aging* 2022 110: 77-87.
 21. Kazemabad MJE, Toni SA, Tizro N, Dadkhah PA, Amani H, Rantiezayat SA, Sheikh Z, Mohammadi M, Alijanzadeh D, Alimohammadi F, Shahrokhi M, Erabi G, Noroozi M, Karimi MA, Honari S, Deravi N. Pharmacotherapeutic potential of pomegranate in age-related neurological disorders. *Front Aging Neurosci* 2022 14.
 22. Qubty D, Frid K, Har-Even M, Rubovitch V, Gabizon R, Pick CG. Nano-PSO administration attenuates cognitive and neuronal deficits resulting from traumatic brain injury. *Molecules* 2022 27(9): 2725.
 23. Bahari H, Rafiei H, Goudarzi K, Omidian K, Asbaghi O, Kolbadi KSH, Naderian M, Hosseini A. The effects of pomegranate consumption on inflammatory and oxidative stress biomarkers in adults: a systematic review and meta-analysis. *Inflammopharmacology* 2023 31(5): 2283-2301.
 24. Mehdi A, Benchagra L, Boulbaroud S, Ramchoun M, Khalil A, Fülöp T, Berrougui H. Pomegranate (*Punica granatum* L.) attenuates neuroinflammation involved in neurodegenerative diseases. *Foods* 2022 11(17): 2570.
 25. Ciccone L, Nencetti S, Rossello A, Orlandini E. Pomegranate: a source of multifunctional bioactive compounds potentially beneficial in Alzheimer's disease. *Pharmaceuticals* 2023 16(7): 1036.
 26. Viswanatha GL, Venkataranganna MV, Prasad NBL, Godavarthi A. Evaluation of anti-epileptic activity of leaf extracts of *Punica granatum* on experimental models of epilepsy in mice. *J Intercult Ethnopharmacol* 2016 5(4): 415.
 27. Pieróg M, Socała K, Wyska E, Poleszak E, Wiaż P. Effect of ellagic acid on seizure

- threshold in two acute seizure tests in mice. *Molecules* 2021 26(16): 4841.
28. Pardo-Peña K, Medina-Ceja L, Martínez-Gallegos S, Sánchez-Lira A. Allopurinol and ellagic acid decrease epileptiform activity and the severity of convulsive behavior in a model of status epilepticus. *Neuroreport* 2023 34(2): 67-74.
 29. El-Missiry MA, Othman AI, Amer MA, Sedki M, Ali SM, El-Sherbiny IM. Nanoformulated ellagic acid ameliorates pentylenetetrazol-induced experimental epileptic seizures by modulating oxidative stress, inflammatory cytokines and apoptosis in the brains of male mice. *Metab Brain Dis* 2020 35(2): 385-399.
 30. Aleksandrova S, Alexova R, Dragomanova E, Kalfin R, Nicoletti F, Fagone P, Petralia MC, Mangano K, Tancheva L. Preventive and Therapeutic Effects of Punica granatum L. Polyphenols in Neurological Conditions. *Int J Mol Sci* 2023 24(3).
 31. Boggia R, Turrini F, Roggeri A, Olivero G, Cisani F, Bonfiglio T, Summa M, Grilli M, Caviglioli G, Alfei S, Zunin P, Bertorelli R, Pittaluga A. Neuroinflammation in Aged Brain: Impact of the Oral Administration of Ellagic Acid Microdispersion. *Int J Mol Sci* 2020 21(10).
 32. Abu-Elfotuh K, Hamdan AME, Abbas AN, et al. Evaluating the neuroprotective activities of vinpocetine, punicalagin, niacin and vitamin E against behavioural and motor disabilities of manganese-induced Parkinson's disease in Sprague Dawley rats. *Biomed Pharmacother.* 2022; 153:113330.
 33. Huang X, Li W, You B, Tang W, Gan T, Feng C, Li C, Yang R. Serum Metabonomic Study on the Antidepressant-like Effects of Ellagic Acid in a Chronic Unpredictable Mild Stress-Induced Mouse Model. *J Agric Food Chem* 2020, 68(35), 9546–9556.
 34. Abu-Taweel GM, Al-Mutary MG. Pomegranate juice reverses AlCl₃-Induced neurotoxicity and improves learning and memory in female mice. *Environ Res* 2021 199: 111270.
 35. Wang Y, Tan B, Wang Y, Chen Z. Cholinergic Signaling, Neural Excitability, and Epilepsy. *Molecules (Basel, Switzerland)* 2021 26(8): 2258.
 36. Nasehi M, Hossein M, Reza M, Zarrabian M. Effect of punicalagin on memory deficit due to total sleep deprivation in male Wistar rats. *J Integr Neurosci* 2021 20(1): 87–93.
 37. Sun W, Yan C, Frost B, Wang X, Hou C, Zeng M, Gao H, Kang Y, Liu J. Pomegranate extract decreases oxidative stress and alleviates mitochondrial impairment by activating AMPK-Nrf2 in hypothalamic paraventricular nucleus of spontaneously hypertensive rats. *Sci Rep* 2016 6: 34246.
 38. Sharma P, Kumar M, Bansal N. Ellagic acid prevents 3-nitropropionic acid-induced symptoms of Huntington's disease. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2021 394: 1917–1928.
 39. Yaidikar L, Byna B, Thakur SR. Neuroprotective effect of punicalagin against cerebral ischemia reperfusion-induced oxidative brain injury in rats. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014 23(10): 2869-2878.
 40. Aharoni S, Lati Y, Aviram M, Fuhrman B. Pomegranate juice polyphenols induce a phenotypic switch in macrophage polarization favoring a M2 anti-inflammatory state. *BioFactors* 2015 41(1).

41. Serdar B, Erkmen T, Koçtürk S. Combinations of polyphenols disaggregate A beta 1-42 by passing through in vitro blood brain barrier developed by endothelium, astrocyte, and differentiated SH-SY5Y cells. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2021 81(4): 335-349.
42. Arias-Sánchez RA, Torner L, Fenton Navarro B. Polyphenols and Neurodegenerative Diseases: Potential Effects and Mechanisms of Neuroprotection. *Molecules* 2023 28(14).
43. He XM, Zhou YZ, Sheng S, Li JJ, Wang GQ, Zhang F. Ellagic Acid Protects Dopamine Neurons via Inhibition of NLRP3 Inflammasome Activation in Microglia. *Oxid Med Cell Longev* 2020: 2963540.
44. Haque I, Thapa P, Burns DM, Zhou J, Sharma M, Sharma R, Singh V. NLRP3 Inflammasome Inhibitors for Antiepileptogenic Drug Discovery and Development. *Int J Mol Sci* 2024 25(11): 6078.
45. Shen PX, Li X, Deng SY, Zhao L, Zhang YY, Deng X, Han B, Yu J, Li Y, Wang ZZ, Zhang Y. Urolithin A ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by targeting aryl hydrocarbon receptor. *EBioMedicine* 2021 64:103227.
46. An J, Li H, Xia D, Xu B, Wang J, Qiu H, He J. The role of interleukin-17 in epilepsy. *Epilepsy Res* 2022 186: 107001.
47. Velagapudi R, Baco G, Khela S, Okorji U, Olajide O. Pomegranate inhibits neuroinflammation and amyloidogenesis in IL-1 β -stimulated SK-N-SH cells. *Eur J Nutr* 2016 55(4), 1653–1660.
48. Castañeda-Cabral JL, Ureña-Guerrero ME, López-Pérez SJ. Cerebrovascular Remodeling and the Role of Vascular Endothelial Growth Factor in the Epileptic Brain and Pharmacoresistance. In: Rocha, L.L., Lazarowski, A., Cavalheiro, E.A. (eds) *Pharmacoresistance in Epilepsy* 2023. Springer, Cham.
49. Ramadan WS, Alkarim S, Moulay M, Alrefeai G, Alkudsy F, Hakeem KR, Iskander A. Modulation of the Tumor Microenvironment by Ellagic Acid in Rat Model for Hepatocellular Carcinoma: A Potential Target against Hepatic Cancer Stem Cells. *Cancers (Basel)* 2023 15(19): 4891.
50. Poza JJ, Becerra JL. Principales farmacológicos del tratamiento antiepiléptico. En Lopez-Gonzalez FJ, Villanueva V, Falip M, Toledo M, Campos D, Serratos J. *Manual de práctica clínica de la epilepsia. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019* (pp. 79-87). Luzán 5 Health Consulting.
51. Espinosa-Jovel C, Sobrino-Mejía F. Farmacorresistencia en epilepsia. Conceptos clínicos y neurobiológicos. *Rev Neurol* 2015 61(04): 159-166.
52. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010 51(6): 1069–1077.
53. Sequeira-Quezada C, Céspedes-Valverde M, Delgado-Gómez D, Chaves-Jiménez M. Epilepsia resistente a fármacos: definición y mecanismos. *Rev Hisp Cienc Salud* 2022 8(4): 141-147.
54. Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and

New Innovative Treatment Options.
Pharmacol Rev 2020 72(3) .606-638.

55. Boschiero MN, Camporeze B, Santos JSD, Costa LBD, Bonafé GA, Queiroz LS, Van Roost D, Marson FAL, de Aguiar PHP, Ortega MM. The single nucleotide variant n.60G>C in the microRNA-146a associated with susceptibility to drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Res* 2020 162: 106305.
56. Brodie MJ, Kwan P. Staged approach to epilepsy management. *Neurology* 2022 58(8 Suppl 5): S2–S8.
57. Pereira de Melo IL, de Oliveira e Silva AM, Yoshime LT, Gasparotto Sattler JA, Teixeira de Carvalho EB, Mancini-Filho J. Punicic acid was metabolised and incorporated in the form of conjugated linoleic acid in different rat tissues. *Int J Food Sci Nutr* 2019 70(4): 421–431.
58. Monaco A, Ferrandino I, Boscaino F, Cocca E, Cigliano L, Maurano F, Luongo D, Spagnuolo MS, Rossi M, Bergamo P. Conjugated linoleic acid prevents age-dependent neurodegeneration in a mouse model of neuropsychiatric lupus via the activation of an adaptive response. *J Lipid Res* 2018 59(1): 48–57.
59. Calvano CD, Losito I, Cataldi T. Editorial to the Special Issue “Lipidomics and Neurodegenerative Diseases.” *Int J Mol Sci* 2021 22(3): 1270.