



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Aplicaciones terapéuticas de la quercetina

Therapeutic applications of quercetin

Autora

María de Pablo de las Heras

Directora

Matilde Desirée Pereboom Maicas

Facultad de Medicina

Curso 2018 - 2019

ÍNDICE

ABREVIATURAS	4
RESUMEN.....	6
ABSTRACT.....	6
1. INTRODUCCIÓN	7
1.1 DIETA Y QUERCETINA	7
1.2 ESTRUCTURA QUÍMICA Y PROPIEDADES.....	7
1.3.CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE LA QUERCETINA.....	8
1.3.1.Absorción	9
1.3.2. Metabolismo	9
1.3.3.Distribución	9
1.3.4.Excreción	9
1.4 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS	10
1.4.1. Acción antioxidante.....	10
1.4.2. Acción antiinflamatoria	11
1.4.3. Inducción de apoptosis	12
1.5 TOXICIDAD.....	13
2. MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
3. APLICACIONES TERAPÉUTICAS	15
3.1 EFECTOS PROTECTORES DE LA QUERCETINA SOBRE LA CITOTOXICIDAD PRODUCIDA POR RADIACIÓN UVB	15
3.2 EFECTOS PROTECTORES DE LA QUERCETINA SOBRE LA NEURODEGENERACIÓN	16
3. 3. EFECTO ENDOCRINO-METABÓLICO DE LA QUERCETINA.	19
3.3.1 Obesidad	19
3.3.2 Diabetes tipo II	20
3.3.3 Síndrome de ovario poliquístico	22
3.4. EFECTOS CARDIOVASCULARES DE LA QUERCETINA.....	23
3.4.1 Hipertensión arterial	23
3.4.2. Aterosclerosis	26
3.4.3. Isquemia miocárdica	27
3.4.4. Ictus	27
3.5 EFECTO ANTICANCERÍGENO DE LA QUERCETINA	28
3.6 PROSTATITIS Y QUERCETINA	30
3.7 QUERCETINA Y SISTEMA INMUNE.....	30
3.7.1. Acciones dermatológicas.....	31

3.7.2. Asma.....	31
3.7.3. Rinitis alérgica	32
3.7.4. Artritis reumatoide.....	32
3.8 QUERCETINA E INFECCIONES	33
4. CONCLUSIONES	34
4. CONCLUSIONS	35
5. BIBLIOGRAFÍA	36
5.1 RECURSOS BIBLIOGRÁFICOS.....	36
5.2 BIBLIOGRAFÍA UTILIZADA	36

ABREVIATURAS

6-OHDA	6-Hydroxydopamina
ACC	Acetil-CoA Carboxilasa
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AMPc	Adenosín monofosato cíclico
AMPK	Proteína quinasa activada por AMP
ARN	Ácido ribonucleico
BCL2	B-cell lymphoma 2
BCLxL	B-cell lymphoma-extra large
CAT	Catalasa
COX	Ciclooxigenasa
DL	Dosis Letal
DM	Diabetes Mellitus
DMF	Dimetilformamida
DMSF	Dimetilsulfóxido
ECA	Enzima convertidora de angiotensina
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
ET-1	Endotelina 1
FAS	Ácido graso sintasa
GMPc	Guanosín monofosfato cíclico
GSH	Glutación reducido
GSH-Px	Glutación peroxidasa
GSSG	Glutación oxidado
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HMG-1	High-mobility group protein 1
HO-1	Hemooxigenasa-1
HTA	Hipertensión arterial
IL	Interleucina
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LH	Hormona luteinizante
LOX	Lipooxigenasa
LPS	Lipopolisacáridos
MAP	Presión arterial media

MCL1	Induced myeloid leukemia cell differentiation protein
MMP	Metaloproteinasas de matriz
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NO	Óxido nítrico
NOS	Óxido nítrico sintasa
NRF2	Factor nuclear tipo 2
PA	Presión arterial
PARP	ADP ribosa polimerasa
PDE	Fosfodiesterasa
PKb	Protein Kinasa B
PPAR	Proliferador de peroxisoma
RAAS	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
RNS	Especies de nitrógeno reactivo
ROS	Especies de oxígeno reactivo
SGLT1	Proteína de transporte Sodio-Glucosa
SHBG	Hormona transportadora de globulina
SMAC	Second mitochondria-derived activator of caspases
SREBP-1	Proteína de unión a elementos reguladores de esteroides
SOD	Superóxido dismutasa
SOP	Síndrome de ovario poliquístico
STATs	Signal Transducer and Activator of Transcription proteins
TDI	Diisocianato de tolueno
TNF	Factor de necrosis tumoral
Th	Linfocito T helper
UV	Ultravioleta
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VLDL	Lipoproteína de muy baja densidad
XO	Xantina Oxidasa

RESUMEN

La quercetina es un flavonoide que se encuentra principalmente en verduras y frutas con varios efectos biológicos demostrados *in vitro* e *in vivo*. Es el flavonoide más abundante en la dieta humana¹. Debido a su estructura química básica, su principal característica es la fuerte actividad antioxidante que le permite neutralizar radicales libres.

En los estudios preclínicos revisados, la quercetina posee efectos antiinflamatorios², antialérgicos³ y antivirales^{4,5}, con un papel protector frente a enfermedades cardiovasculares⁶, tumorales⁷ y otras diversas patologías. En todos estos estudios, las dosis utilizadas de esta isoflavona han sido superiores a las ingeridas en una dieta rica en este flavonoide.

En esta revisión, se tendrán en cuenta las bases moleculares, celulares y funcionales de la quercetina basándose en los datos que aparecen en la literatura revisada y resumiendo las principales aplicaciones terapéuticas de la misma.

Palabras clave: Quercetina, apoptosis, flavonoides, antioxidante, anti-inflamatorio.

ABSTRACT

Quercetin is a flavonoid mainly found in vegetables and fruits with multiple biological effects demonstrated *in vitro* and *in vivo*. It is the most abundant flavonoid in the human diet. Due to its basic chemical structure, its main characteristic is the strong antioxidant activity that allows it to neutralize free radicals.

In the preclinical studies I have reviewed, quercetin has anti-inflammatory, antiallergic and antiviral effects, with a protective role against cardiovascular, tumor and other pathological diseases. In these studies, the doses used for this isoflavone have always been superior to those ingested in a diet rich in this flavonoid.

In this review, the molecular, cellular and functional bases of quercetin will be given importance based on the data that appears in the reviewed literature and summarizing the main therapeutic applications of it.

Keywords: Quercetin, apoptosis, flavonoids, antioxidant, anti-inflammatory.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 DIETA Y QUERCETINA

La quercetina (3,3', 4', 5,7-pentahidroxi-flavona) es un flavonoide polifenólico natural que se encuentra comúnmente en diferentes frutas y vegetales como alcaparras, apio, eneldo, cilantro, cebollas, manzanas, arándanos y vino. (Figura 1)

Alimento	Contenido de quercetina (mg/100g)
Manzana con piel	4,42
Brócoli	3,21
Cebolla	13,27
Espinaca	4,28
Hojas de té negro	204,66
Hojas de té verde	255,55
Vino tinto	0,84
Alcaparras	233,00

Figura 1. Concentración quercetina en alimentos

Se estima que la ingesta diaria de quercetina en el medio occidental es de aproximadamente 15 mg. Estudios realizados por D'Andrea (2015) respaldan que una dieta rica en quercetina se correlaciona positivamente con la promoción de la salud. La quercetina también se puede tomar como un suplemento dietético con dosis diarias recomendadas de 200 mg a 1200 mg.⁸

1.2 ESTRUCTURA QUÍMICA Y PROPIEDADES

Se han identificado más de 5000 variedades de flavonoides que se agrupan en flavonas, flavonoles, antocianinas, flavanoles, flavanonas e isoflavonas. De todos estos compuestos, la quercetina es el más abundante, representando el 60-75% del total de los flavonoides consumidos.⁹

El término flavonoide es un nombre colectivo que agrupa a los pigmentos de plantas derivados de la benzo-g-piron-19. Se componen de un esqueleto de difenil propano (C6C3C6) con dos anillos bencénicos (A y B) conectados a un anillo pirano(C)¹⁰. (Figuras 2 y 3)

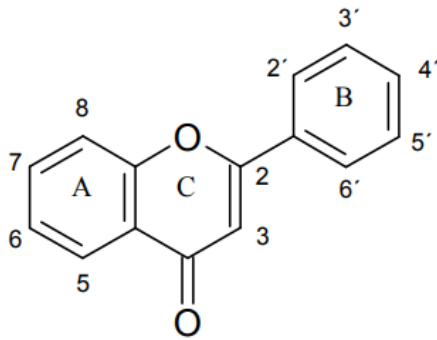


Figura 2. Estructura básica de los flavonoides.⁸

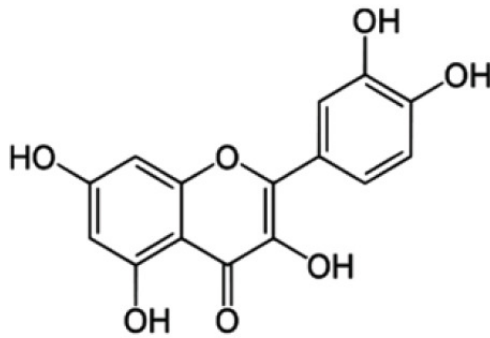


Figura 3. Estructura química quercetina ¹¹ La quercetina tiene grupos -OH en las posiciones 3, 5, 7, 3', 4'

Estudios moleculares identificaron que las capacidades antioxidantes de la quercetina son atribuidas a la presencia de un grupo hidroxilo en el anillo A y un grupo catecol en el anillo B¹². Actúa como protector frente a las especies reactivas de oxígeno, mediante la neutralización de radicales libres como: anión superóxido, óxido nítrico y peroxinitrito. Tal eliminación de especies reactivas de oxígeno reduce la inflamación y protege a las células del estrés oxidativo. El efecto antioxidante también podría deberse a su capacidad para inhibir enzimas como la xantina oxidasa, lipooxigenasa y NADPH oxidasa, impidiendo la muerte celular. Además puede incrementar la producción de antioxidantes endógenos.¹³

1.3.CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE LA QUERCETINA

La quercetina se encuentra presente en las plantas principalmente en su forma glicosiladas, altamente hidrofílicas, principalmente en forma de β -glucósido.

La biodisponibilidad de la quercetina no está claramente definida. Depende en primer lugar de los hidratos de carbono adjuntos a ella y en segundo lugar de la solubilidad, aumentada por emulsión, presencia de grasas, etanol, dimetilformamida (DMF) y dimetilsulfóxido (DMSF).¹⁴ Los primeros estudios sugirieron una disponibilidad del 2%¹⁵. En su forma aglicona solubilizada en etanol puede alcanzar una biodisponibilidad de 44.8%.¹⁶

1.3.1.Absorción

La quercetina en su forma natural se encuentra como glucósido (unido a diferentes hidratos de carbono), lo que influye en su absorción. La mayor parte se absorbe en el intestino delgado (10-50%) principalmente como aglicona.¹⁷ Chen definió que la cantidad de quercetina absorbida por vía oral en ratones alcanzaba el 60%¹⁸. La forma glucósido puede ser hidrolizada en aglicona por la acción de las hidrolasas salivales pero el sitio principal donde se produce la hidrolización es en las células epiteliales del intestino delgado. La unión de un grupo azúcar a la quercetina hace que esta sea más hidrofílica y tenga mayor peso molecular, necesitando para su transporte un transportador de glucosa sodio dependiente localizado en la membrana de los enterocitos (SGLT1). La quercetina en forma de aglicona puede atravesar las membranas por difusión pasiva. Una vez atraviesan la membrana pueden seguir dos vías:

1. Hidrolización por las B-glucosidasas específicas intracelulares.
2. Hidrolización por las hidrolasas lumbinales.

1.3.2. Metabolismo

El primer paso ocurre en el intestino delgado, donde tienen lugar procesos de metilación, sulfatación y/o conjugación con el ácido glucurónico obteniéndose metabolitos con propiedades fisicoquímicas y actividades biológicas diferentes a las de la quercetina. Parte de estas reacciones tienen lugar en el hígado.

1.3.3.Distribución

La quercetina y sus metabolitos tienen una fuerte unión a proteínas (99%) principalmente a la albúmina. Es un compuesto hidrofílico. Se distribuye ampliamente por todo el organismo llegando prácticamente a la totalidad de los tejidos.⁹ Se ha observado que la vida media plasmática de la quercetina es muy elevada (20-72 horas) debido en parte a la recirculación enterohepática.

1.3.4.Excreción

La mayor parte de la excreción de la quercetina es por vía urinaria. También se secreta por la bilis y el resto sufre degradación microbiana en el intestino grueso formando monóxido de carbono y subproductos que se eliminarán en heces.¹⁹

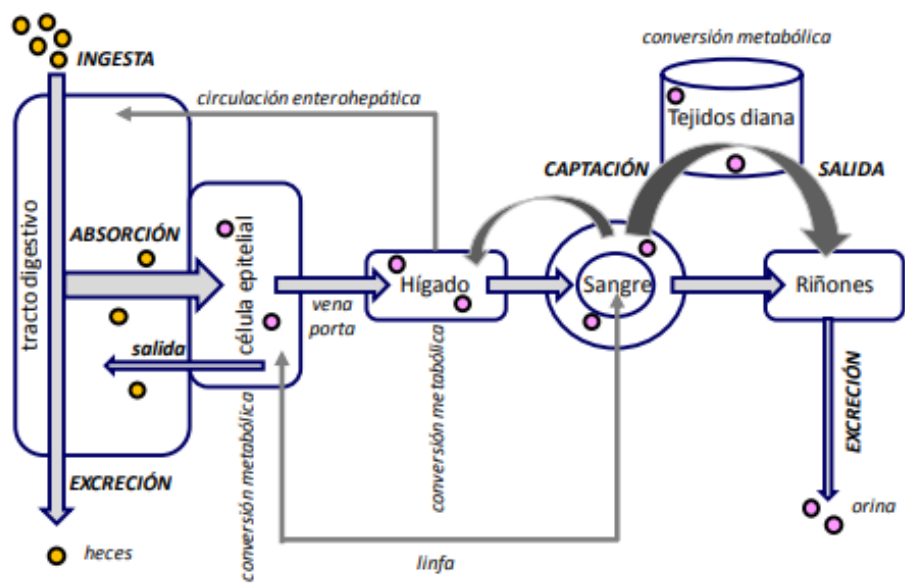


Figura 4. Absorción, distribución, metabolismo y excreción de la quercetina procedente de la dieta. ● Quercetina. ● Metabolitos de quercetina²⁰

1.4 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

1.4.1. Acción antioxidante

Los beneficios de la quercetina se atribuyen a su acción antioxidante. Dentro de la familia de los flavonoides, la quercetina es el neutralizador más potente de ROS.

Las especies reactivas de oxígeno atacan a los ácidos grasos saturados en las membranas celulares causando peroxidación lipídica y además producen lesión de las proteínas de membrana disminuyendo la permeabilidad de la membrana celular. Todos estos procesos dan lugar a patologías como desarrollo de neoplasias, enfermedades cardiovasculares, inmunodeficiencias y alteraciones neurodegenerativas.

La quercetina también es capaz de inhibir enzimas capaces de generar ROS como la xantina oxidasa (XO), ciclooxigenasa (COX), lipooxigenasa (LOX), NADPH oxidasa y de estimular enzimas con capacidad antioxidante como la catalasa (CAT) , glutatión peroxidasa (GSH-Px) y la superóxido dismutasa (SOD).²¹

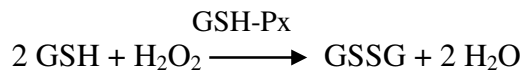
Superóxido dismutasa. Esta enzima cataliza al anión superóxido resultando en oxígeno y peróxido de hidrógeno, que será eliminado por la catalasa o la glutatión peroxidasa posteriormente. Existen 3 tipos de SOD de diferente localización. Son: Mn-SOD mitocondrial, CuZn-SOD citosólica y CuZn-SOD extracelular.²²



Catalasa. Esta enzima se encuentra en los peroxisomas y cataliza la descomposición del H₂O₂. Utiliza como cofactor el hierro.



Glutatión peroxidasa. Se localiza en el citosol y mitocondria y junto a la catalasa elimina el H₂O₂. Utiliza como cofactor el selenio. El glutatión reducido (GSH) actúa como donante de hidrógeno; a continuación, el glutatión oxidado (GSSG) se reduce de nuevo mediante una reacción en la que participa glutatión reductasa para reestablecer los niveles de GSH.



Asimismo, se ha comprobado su potente capacidad de inhibir la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) por los macrófagos y reducir la citotoxicidad de las LDL oxidadas.²³

1.4.2. Acción antiinflamatoria

El barrido de ROS llevado a cabo por la quercetina previene la aparición de estrés oxidativo y disminuye inflamación. Estas especies reactivas de oxígeno (ROS) intervienen en la promoción de procesos inflamatorios a través de la activación de factores de transcripción como NF-κB y proteína AP-1 que inducen la producción de citoquinas.

Resumiendo, las acciones antiinflamatorias de la quercetina son:

- Inhibe síntesis de TNF α en macrófagos²³ y la producción de IL8 inducida por LPS en células pulmonares.²⁴
- En las células gliales puede inhibir los niveles de ARNm inducidos por lipopolisacáridos y las citoquinas TNF α e IL1.²⁵
- Inhibe la producción y la expresión génica de TNF α a través de modulación de NF- κ B²⁶ que es un factor de transcripción con papel fundamental en la activación de macrófagos inducidos por LPS que deriva en la producción de citocinas proinflamatorias y otros mediadores.
- Inhibición ciclooxigenasa (COX) y lipooxigenasa (LOX)²⁷. La liberación del ácido araquidónico de los fosfolípidos de membrana es metabolizada por la vía LOX y COX con la generación respectiva de leucotrienos vasoactivos. La quercetina inhibe estas vías.
- Reduce la secreción de histamina liberada por basófilos y mastocitos.²⁸
- Inhibe a las células dendríticas
- Reduce la maduración y migración del linfocito T.²⁹

1.4.3. Inducción de apoptosis

La quercetina puede interactuar directamente con el ADN, induciendo apoptosis en células sanas, células tumorales y tejidos. Entre los fenómenos que tienen lugar durante el proceso carcinogénico se encuentra la formación de metabolitos tóxicos, por la acción de enzimas citosólicas y microsómicas. La quercetina puede modular la actividad de estas enzimas.

Srivastava³⁰ y colaboradores describieron los mecanismos por los cuales la quercetina inducía apoptosis: (Figura 5)

- Aumento de los niveles de p53 (proteína supresora de tumores)
- Reducción de los niveles de proteínas antiapoptóticas como BCL2 (B-cell lymphoma 2) y BCLxL (B-cell lymphoma-extra large) y aumento de proteínas proapoptóticas BAX (Bcl-2-associated X protein)
- El citocromo C (proteína proapoptótica) en conjunto con SMAC/DIABLO activa la vía intrínseca mitocondrial que conduce a apoptosis.
- Aumento de los niveles de caspasa 3 y caspasa 9 activadas.

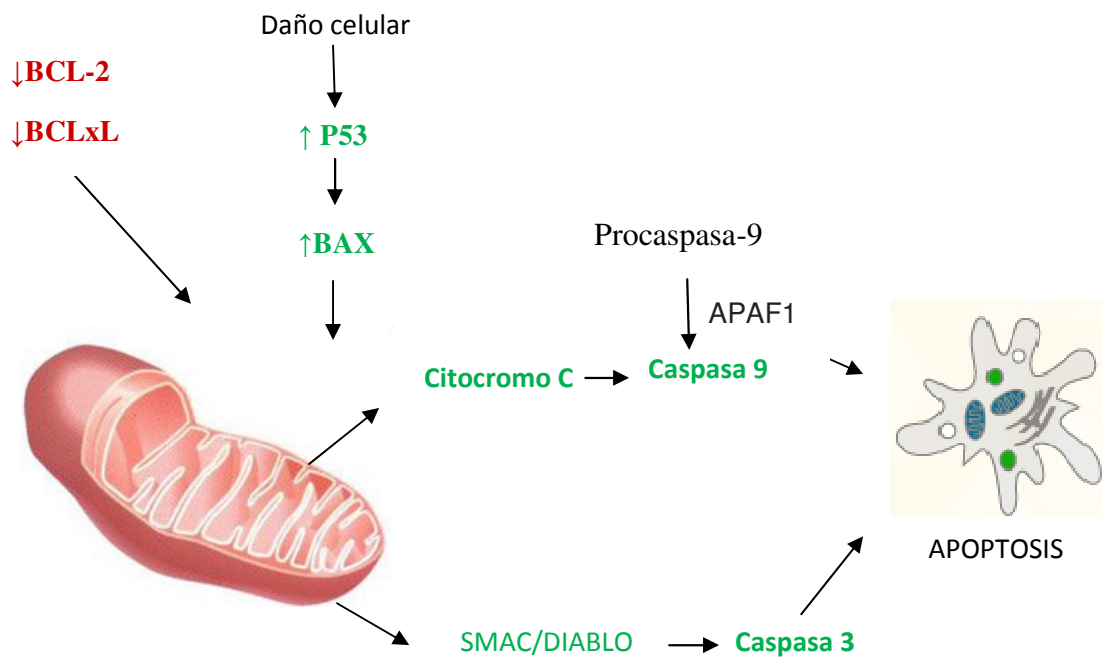


Figura 5. Vía intrínseca mitocondrial de la apoptosis (figura realizada por la autora)

1.5 TOXICIDAD

A pesar de ser un producto seguro, en estudios de toxicidad, la quercetina ha mostrado diversos efectos tóxicos. En estudios *in vitro* en los que se usaba altas dosis de quercetina, se ha observado aumento de la muerte celular como consecuencia de cambios en la estructura química de la quercetina. Estos efectos no han sido observados *in vivo*. Una posible explicación es que en los estudios *in vitro* la quercetina no sufre un primer paso hepático⁹.

Rafiq en 2015 no definió aparición de efectos tóxicos hasta dosis de 40 μM .³¹ Zhu, en el estudio sobre el efecto protector de la quercetina frente a UVB no observó efectos tóxicos con dosis de 20 μM de quercetina.³²

La bacteria *Salmonella typhimurium* ha sido objeto de estudio para demostrar la dosis letal 50% de la quercetina, observándose *in vitro* la DL_{50} desde 2.5 μg ³³ a 500 μg .³⁴

En cultivos de fibroblastos humanos, dosis de 5 μM y 10 μM no producen toxicidad tras tratamiento de 24 horas con quercetina.³⁵

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: He realizado una revisión sistemática de documentos, revisiones y estudios científicos sobre la quercetina.

Estrategia de búsqueda. Se ha realizado una búsqueda en EndNote de artículos publicados por diferentes autores internacionales sobre las aplicaciones terapéuticas de la quercetina. Esta búsqueda se realizó en inglés, con límite de fecha en el año 2000. Las palabras claves utilizadas fueron: Quercetin, apoptosis, flavonoids, antioxidant, anti-inflammatory. Se analizaron además las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados con el fin de rescatar otros estudios relacionados con el tema.

Criterios de inclusión y exclusión: En la búsqueda se ha incluido todo tipo de documentos cuyo *abstract* y título se corresponden al tema de esta revisión, excluyendo artículos de antigüedad superior a 19 años.

Extracción de datos. Tras la búsqueda inicial de artículos que contuviesen la palabra "Quercetin" en título se localizaron 5034 publicaciones, de los que se seleccionaron 116. Para proceder a la selección se revisaron los *abstract*.

Análisis de datos. La información analizada se estructuró en dos partes: Una primera parte sobre las propiedades moleculares de la quercetina y una segunda sobre sus propiedades terapéuticas.

3. APLICACIONES TERAPÉUTICAS

3.1 EFECTOS PROTECTORES DE LA QUERCETINA SOBRE LA CITOTOXICIDAD PRODUCIDA POR RADIACIÓN UVB

La radiación ultravioleta (UVA, UVB y UVC) es un tipo de energía electromagnética que produce efectos tóxicos sobre los organismos vivos, especialmente UVB (280-320 nm). Se ha demostrado que UVB puede producir gran cantidad de lesiones en la piel mediante un aumento intracelular de especies de oxígeno reactivo (ROS). Estas especies de oxígeno reactivas atacan la membrana celular y mitocondrial, produciendo peroxidación lipídica y daño celular, desencadenando un proceso de apoptosis.³⁶

En los últimos años, flavonoides como la quercetina han demostrado efectos protectores sobre el daño inducido por UVB. En queratinocitos, la quercetina inhibe vías de señalización involucradas en la producción de radicales libres.

En el estudio de Zhu y col. de 2017³² se investiga la acción protectora de la quercetina frente a especies reactivas de oxígeno, demostrando antagonizar el daño inducido por ROS y bloquear la peroxidación lipídica, el daño mitocondrial y consecuentemente apoptosis celular. (Figuras 6 y 7)

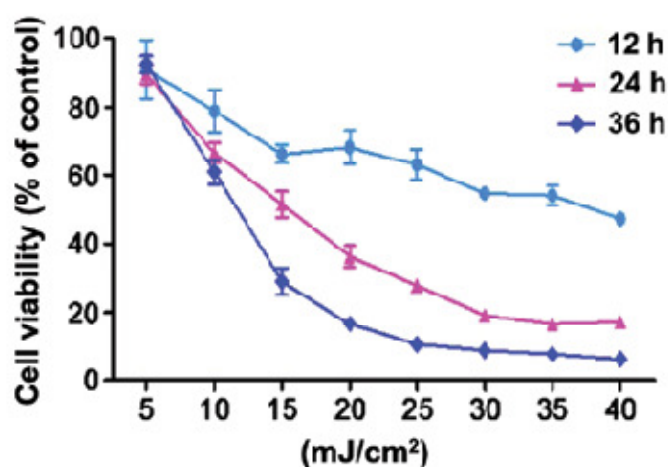


Figura 6. Viabilidad células después de usar dosis crecientes de UVB durante 12, 24, 48 horas. La viabilidad celular fue determinada mediante ensayo MTT.

(Zhu, 2017)

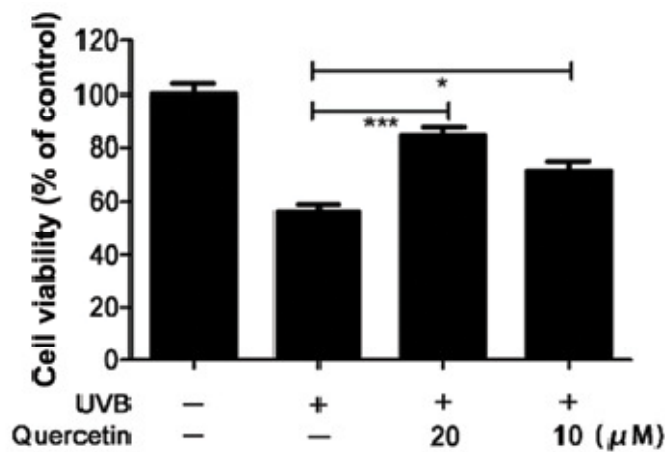


Figura 7. Tras incubación celular con quercetina a concentración de 20 ó 10 μM las células fueron irradiadas con 15 mJ/cm² . * $P < 0.05$ (Zhu, 2017)

El tratamiento con dosis de 1 μM de quercetina sobre fibroblastos sometidos radiación UVB (6J/cm²) o UVC (0,5J/ CM²) disminuye significativamente la producción de anión superóxido y oxígeno *singlete* hasta un 90%, reduce la mortalidad de los fibroblastos y aumenta la vitalidad de las muestras irradiadas.³⁵

3.2 EFECTOS PROTECTORES DE LA QUERCETINA SOBRE LA NEURODEGENERACIÓN

El estrés oxidativo es un factor precipitante en la patogenia de varias enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, Parkinson y enfermedad de Huntington . El cerebro es muy susceptible al estrés oxidativo por su alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados, alto consumo de oxígeno y menor capacidad antioxidante. Por lo tanto, aumentar la capacidad antioxidante del cerebro puede proporcionar protección contra la neurodegeneración. Recientemente varios autores han estudiado los efectos de flavonoides como la quercetina por su potencial modificador de la enfermedad neurodegenerativa demostrándose su papel neuroprotector.³⁷

La quercetina ejerce actividad antiinflamatoria mediante la inhibición de las citoquinas proinflamatorias liberadas en las células gliales e inhibe la producción de óxido nítrico (NO) en las células microgliales y las señales de NF- κ , previniendo lesiones neuronales relacionadas con la inflamación.

Sabogal-Guaqueta en 2015 demostraron en modelos de ratones que el tratamiento con quercetina mejoraba el daño neuronal en la enfermedad de Alzheimer. Se evidenció

una disminución en los niveles de depósitos de β -amiloide y proteína *tau* al microscopio y con técnica ELISA. La actividad de la microglía mejoró en el área CA1 (hipocampo), subiculum (hipocampo), cortex (área temporal) y la amígdala.³⁷

Sriraksa y colaboradores, basándose en las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de la quercetina sugirieron que podía atenuar la neurotoxicidad y deterioro cognitivo en un modelo *in vitro* de enfermedad de Parkinson inducida por la neurotoxina 6-Hydroxydopamina (6-OHDA). Evaluaron la densidad de neuronas presentes en el hipocampo tras tratamiento con 6-OHDA demostrando que la quercetina atenuaba la neurodegeneración en todas las regiones del hipocampo.³⁸ (Figura 8)

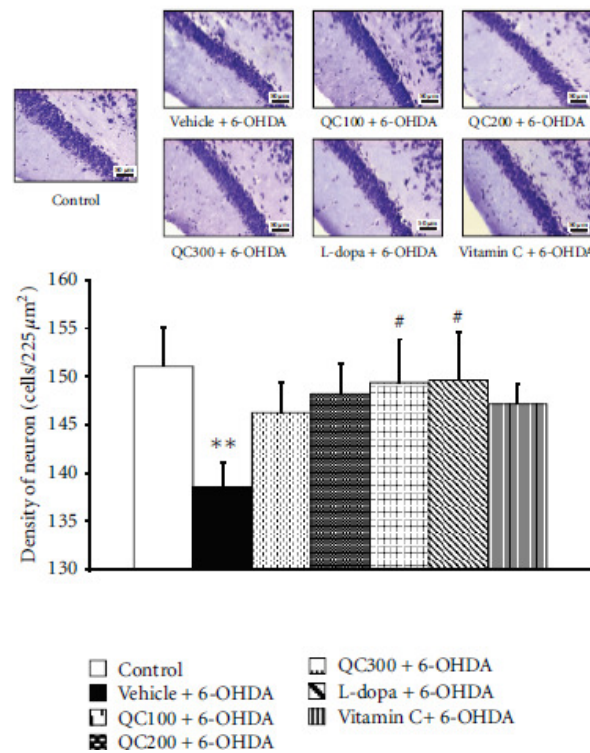


Figura 8. Efectos de la quercetina sobre la densidad neuronal en el hipocampo de roedores con enfermedad de Parkinson inducida por 6-OHDA. (Sriraska, 2012)

Estos autores demostraron que en los cerebros de pacientes de afectos de Parkinson, existe un aumento de la peroxidación de los lípidos³⁹ y de radicales libres, siendo estos efectos contrarrestados por la acción de la quercetina.⁴⁰

Además de efectos neuroprotectores, se ha sugerido que la quercetina puede ejercer otros efectos beneficiosos sobre el sistema nervioso central como anti-ansiolítico y mejora cognitiva.⁴¹

Según un estudio realizado por Khan y colaboradores en el año 2018, el tratamiento de quercetina invierte el efecto del lipopolisacárido (LPS) y mejora significativamente la función de memoria. Estos autores investigaron el LPS, que es un componente esencial de la pared celular bacteriana *Gram* negativa y observaron que actuaba como un potente estimulador de neuroinflamación y neurodegeneración. Cuando se administraba a los ratones, se producía una disfunción cognitiva y deterioro de memoria.⁴²

A estos mismos ratones se les administró una dieta suplementada con quercetina 30 mg/kg/día durante dos semanas. Para evaluar las funciones de memoria de los ratones se les entrenó en un circuito con varias estaciones. Inicialmente los ratones con LPS inyectados tardaron más en encontrar una plataforma oculta (Figura 9A). Sin embargo, en los tratados con quercetina se invirtió el efecto del LPS y mejoró significativamente la función de memoria. Los ratones suplementados con quercetina atravesaban más estaciones (Figura 9B) y empleaban más tiempo en buscar la plataforma oculta en la estación en la que previamente se encontraba. (Figura 9C).

La conclusión de este estudio es que la quercetina no solo mejora la función de memoria sino también la velocidad de respuesta neuronal.

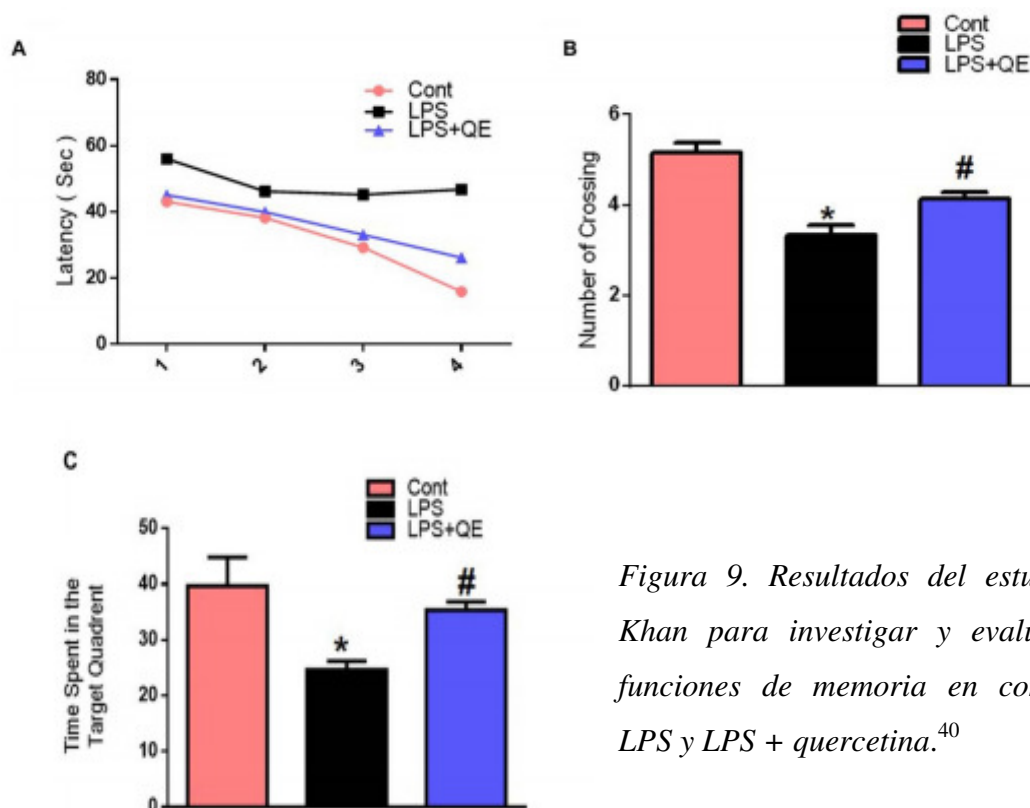


Figura 9. Resultados del estudio de Khan para investigar y evaluar las funciones de memoria en controles, LPS y LPS + quercetina.⁴⁰

3. 3. EFECTO ENDOCRINO-METABÓLICO DE LA QUERCETINA.

3.3.1 Obesidad

La obesidad es uno de los problemas de salud más importante actualmente, ya que incrementa el riesgo de padecer otras patologías aumentando la morbilidad y mortalidad. El estrés oxidativo participa en la patogenia de la obesidad, por lo que numerosos estudios han sugerido el papel de la quercetina como un posible factor protector.⁴³

La quercetina disminuye la expresión de la proteína de unión a elementos reguladores de esteroides (SREBP-1) y la proteína ácido graso sintasa (FAS) y aumenta la fosforilación de la Acetil-CoA Carboxilasa (ACC).⁴⁴ La disminución de la lipoproteinlipasa (LPL) se traduce en una menor incorporación de los triglicéridos a los adipocitos (Figura 10).⁴⁵

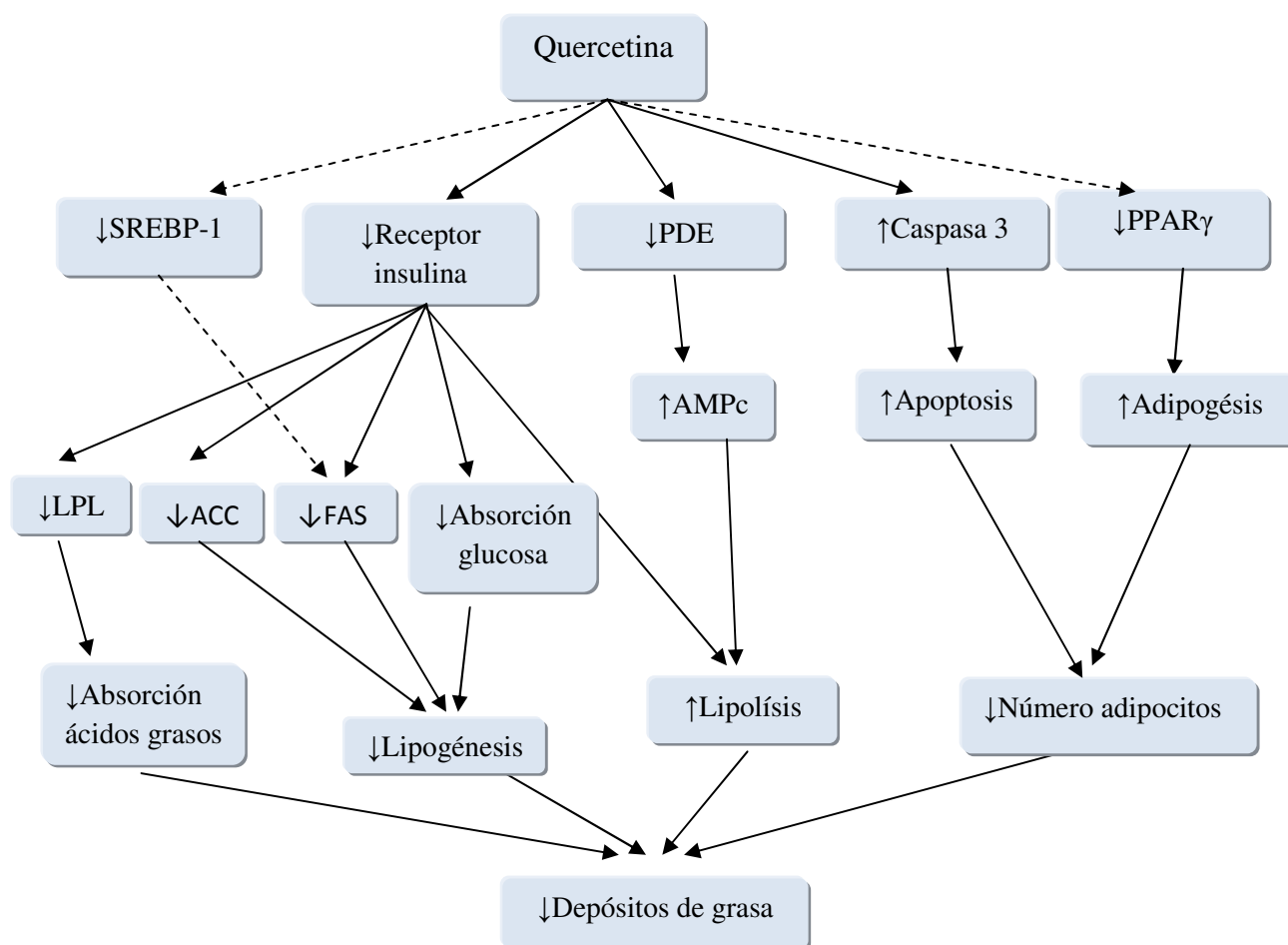


Figura 10. Mecanismo de acción de la quercetina en la obesidad. Las flechas continuas muestran efectos *in vitro* y las discontinuas *in vivo*. Cuadro realizado por la autora.

La quercetina compite por el mismo lugar de acción que la fosfodiesterasa (PDE) disminuyendo su concentración y esto a su vez aumentaría la concentración de Adenosín Monofosato cíclico (AMPC) activando la lipasa sensible a hormonas y aumentando la lipólisis.⁴⁶ Hsu y Yen describieron un aumento de apoptosis en los adipocitos debido a la disminución de enzima poli ADP ribosa polimerasa (PARP), que se encarga de la reparación de ADN. La activación de caspasa-3 también aumenta la apoptosis.⁴⁷

3.3.2 Diabetes tipo II

El número de personas con DM ha aumentado de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014, y se prevé que este número se duplique en los próximos 20 años⁴⁸. El mecanismo exacto por el que se produce no está bien definido. La teoría más aceptada es el aumento de resistencia a la insulina y el fallo de la célula beta pancreática. Se ha evidenciado que los mecanismos de estrés oxidativo e inflamación están involucrados en el desarrollo y progresión de la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)⁴⁹. Especies reactivas de oxígeno (ROS) y nitrógeno (RNS) son capaces de inducir apoptosis en las células β -pancreáticas⁵⁰. La quercetina y sus derivados pueden afectar al metabolismo de los hidratos de carbono por su capacidad de inhibir α -glucosidasa y glucosa-6- fosfatasa y minimizar la apoptosis en las células β pancreáticas.⁵¹

Zhanxin Yao realizaron un estudio transversal estudiando la relación entre el consumo de quercetina y DM2⁵² sobre una base de datos (Tianjin Chronic Low-grade Systemic Inflammation and Health) de 14.711 personas. (Figura 11)

La cantidad media de quercetina ingerida fue 20.9 ± 2.32 mg/día.

	Gender-specific quartiles of quercetin intake (mg/day)			
	Level 1	Level 2	Level 3	Level 4
Quercetin (range)	(Males, 0–15.7; females, 0–14.8)	(Males, 15.8–22.6; females, 14.9–21.3)	(Males, 22.7–32.4; females, 21.4–30.3)	(Males, 32.5–159.6; females, 30.4–150.7)
Cases/subjects	274/3679	223/3678	236/3677	254/3678
Model 1 ^b	1.00 (reference)	0.76 (0.63, 0.92) ^c	0.76 (0.63, 0.91)	0.75 (0.63, 0.90)

Figura 11. Relación entre la dosis de quercetina ingerida y diabetes mellitus tipo 2 (Yao Z, 2018)

En este ensayo los sujetos a estudio se dividieron por cuartiles en función de cantidad de quercetina ingerida en la dieta y se observó una reducción de riesgo de 0,76 con respecto a una dieta baja o ausente en quercetina, demostrándose el efecto protector frente al desarrollo de Diabetes Mellitus.

Jeong y colaboradores realizaron un ensayo en el que investigaron el efecto hipoglicémico, hipolipémico y antioxidante de una dieta rica en quercetina en un modelo con ratones afectados de Diabetes Mellitus tipo II (Figura 12).⁵³ En el ensayo un grupo de ratones fue alimentado con una dosis de quercetina que corresponde con un 0.04% del total de la dieta (baja dosis de quercetina) y otro grupo con 0.08% de la dieta (alta dosis de quercetina). Después de 6 semanas se evidenciaron descensos en los niveles de glucosa y triglicéridos en plasma y mayores niveles de las enzimas superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT) y glutatión peroxidasa (GSH-Px) en el hígado. La quercetina inhibe la enzima α -glucosidasa *in vivo* e *in vitro*, disminuyendo la absorción de hidratos de carbono.⁵⁴

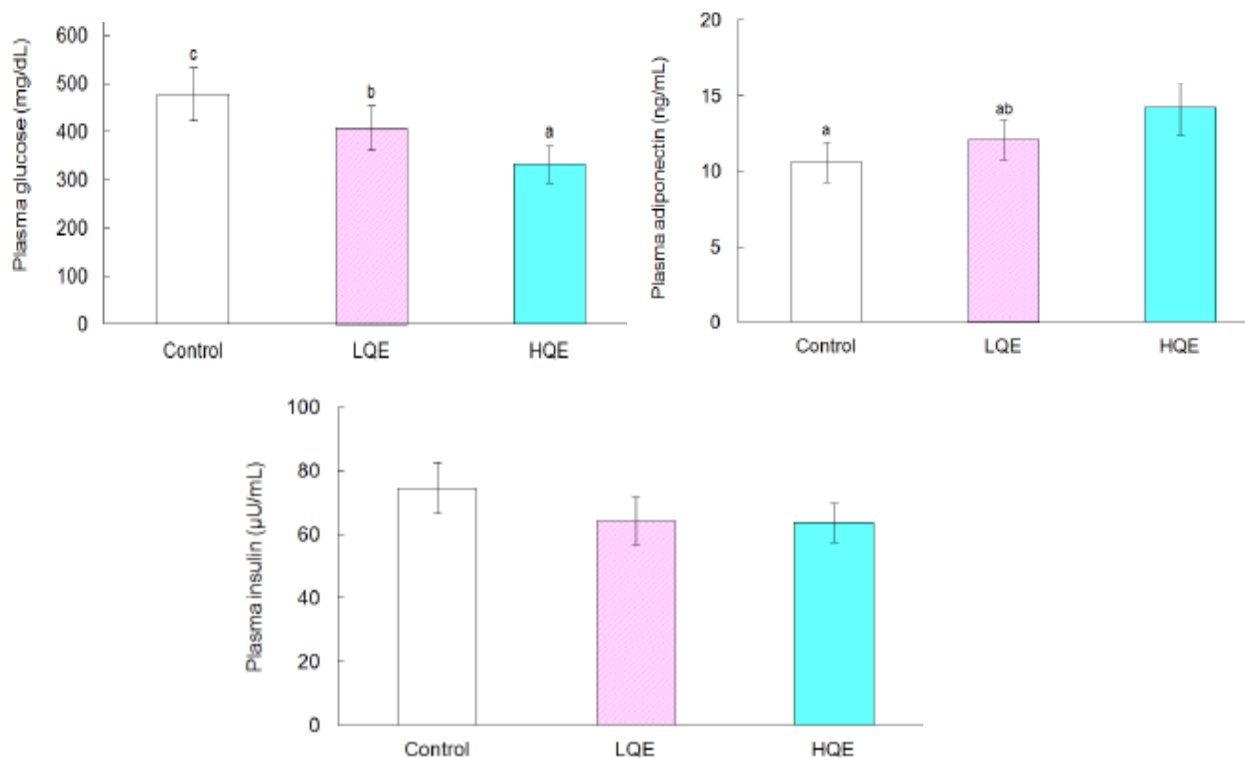


Figura 12. Niveles de glucosa en plasma, adiponectina e insulina en ratones afectados de DM2 tratados con quercetina correspondiente con 0,04% de la dieta (LQE) y 0,08% (HQE) durante 6 semanas. (Jeong SM, 2012)

Altas dosis de quercetina pueden elevar los niveles de adiponectina en plasma. La adiponectina es una hormona producida en el tejido adiposo capaz de reducir la resistencia a la insulina.⁵⁵

3.3.3 Síndrome de ovario poliquístico

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una endocrinopatía caracterizada por elevación de los niveles de andrógenos, inhibición de la ovulación, resistencia a la insulina, obesidad y alteraciones menstruales. En el SOP se produce aumento de los niveles de insulina, hormona luteinizante (LH) y disminución de la hormona transportadora de globulina (SHBG) creando un estado de hiperandrogenismo por hipertrofia de la teca.⁵⁶ El estrés oxidativo favorece hiperplasia en el ovario lo que deriva en aparición de preclampsia, endometriosis, abortos y reducción de la fertilidad.⁵⁷

Un estudio realizado por Jahan y colaboradores en 2018 demostró los efectos de la quercetina en ratas con SOP inducido por letrozol (inhibidor de la aromatasa). Los resultados se resumen en la Figura 13.⁵⁸

Parameters	Control	PCOS	PCOS + Quercetin
Initial Body Weight (gm)	180.50 ± 1.82	180.33 ± 3.92	180.14 ± 1.54
Final Body Weight (gm)	199.25 ± 2.19	223.16 ± 3.85	199.28 ± 2.75
Glucose (mg/dL)	56.62 ± 0.48	72.20 ± 0.58 ^{a***}	56.14 ± 0.29 ^{b***}
Ovary diameter (mm)	28.50 ± 1.08	68.16 ± 3.12 ^{a***}	33.85 ± 0.55 ^{b***}
Ovary weight (mg)	3.63 ± 0.14	5.23 ± 0.11 ^{a***}	3.91 ± 0.10 ^{b***}
Secondary follicle diameter (µm)	236.96 ± 15.06	270.42 ± 13.84	217.72 ± 12.55 ^{b*}
Granulosa layer thickness (µm)	46.17 ± 1.39	50.83 ± 3.14	41.83 ± 2.01
Theca layer thickness (µm)	20.43 ± 1.22	21.82 ± 0.80	21.02 ± 0.73

Figura 13. Valores analíticos tras tratamiento con quercetina en ratones con síndrome de ovario poliquístico (Jahan S, 2018)

Efecto sobre el peso. Las ratas con SOP aumentaron un 24% su peso con respecto a su peso inicial en comparación con el grupo control mientras que las ratas suplementadas con quercetina son comparables al grupo control.

Efectos sobre el ovario. La quercetina demostró una reducción del peso y del diámetro de ovario así como una disminución del grosor de la teca y disminución del número de folículos primordiales y primarios.

Efectos en el perfil lipídico.

- Glucosa, colesterol y triglicéridos: En las ratas con SOP se observó un aumento en los niveles en sangre, volviendo a niveles basales en ratas tratadas con quercetina.
- HDL, LDL, VLDL: En ratas con SOP se observó un aumento en los niveles de LDL Y VLDL, efecto contrarrestado por la acción de la quercetina.

Efectos sobre los niveles hormonales. Se observó un descenso de los niveles de progesterona y estradiol con aumento de los niveles de testosterona en ratas con SOP en comparación al grupo control. El tratamiento con quercetina restableció los niveles basales de estas hormonas.

Rezvan realizó un ensayo en 2017 con mujeres afectas de SOP. Estudió el efecto de la suplementación con 2000 mg/día de quercetina durante 12 semanas, demostrándose un aumento de los niveles de adiponectina de un 5,5%.⁵⁹

3.4. EFECTOS CARDIOVASCULARES DE LA QUERCETINA

3.4.1 Hipertensión arterial

La presión arterial (PA) elevada es el principal factor de riesgo de enfermedad cardiovascular global con una relación directa entre la PA y el desarrollo de enfermedad cardiovascular. La hipertensión arterial está definida como cifras mayores de 140 mmHg de presión sistólica y 90 mmHg de diastólica. En España, el 33% de las personas adultas padecen hipertensión arterial (HTA), siendo conocida sólo en el 60% de los casos y controlada en un 25%⁶⁰. La presión arterial está controlada, entre otros, por el sistema nervioso autónomo y mecanismos humorales como óxido nítrico (NO) y endotelina-1 (ET-1).

Los flavonoides, especialmente la quercetina, han sido estudiando en los últimos años en modelos animales y en ensayos clínicos en humanos postulándose como un tratamiento natural para la hipertensión. Numerosos mecanismos han demostrado ser responsables del descenso de la presión arterial en el tratamiento con quercetina: descenso del estrés oxidativo, interferencia con el eje renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) y mejora de la función vascular dependiente del endotelio.

Quercetina y estrés oxidativo

El estrés oxidativo puede deteriorar los vasos y la función renal. Duarte y colaboradores observaron que el tratamiento con quercetina en modelo animal aumentó la vasodilatación descendiendo la tensión arterial, relacionándose con menores niveles de estrés oxidativo, medido por la disminución de marcadores de estrés como F2 isoprostanos en orina y malonilaldhideo en sangre (MDA) (Figura 14).⁶

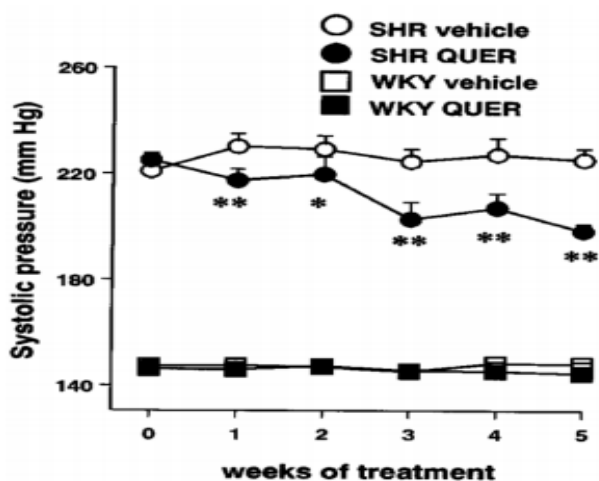


Figura 14. Efectos antihipertensivos de la quercetina (QUER) en ratas normotensas (WKY) y ratas espontáneamente hipertensas (SHR). Evolución de la presión arterial sistólica media. (Duarte y col, 2001)

La reducción de cifras de presión arterial observada en animales, también se ve reflejada en humanos hipertensos pero no en prehipertensos o normotensos (Figura 15).⁶¹

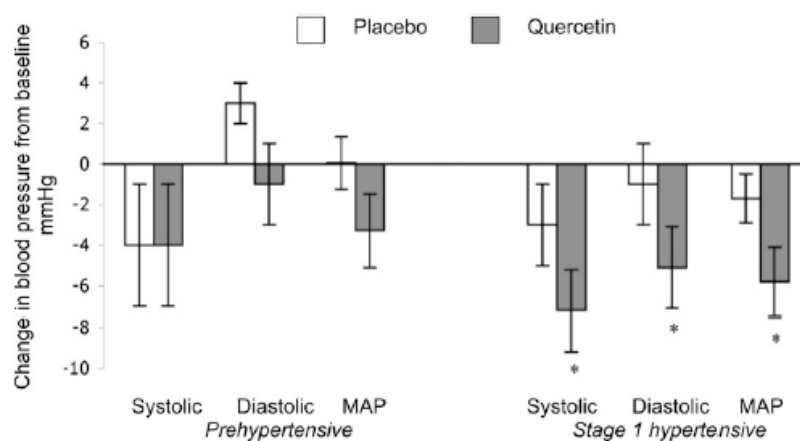


Figura 15. Cambios en la presión arterial observados en un ensayo doble ciego que compara adultos hipertensos suplementados con 760 mg/día quercetina, 4 semanas, versus placebo en pacientes hipertensos. MAP: presión arterial media. (Larson 2012)

Quercetina y sistema renina angiotensina aldosterona

Estudios *in vitro* han demostrado que la quercetina es capaz de inhibir la enzima convertidora de angiotensina (ECA), que cataliza el paso de angiotensina I a angiotensina II (Figura 16)⁶². Häckl y colaboradores demostraron que la administración oral e intravenosa de quercetina en ratones disminuía la presión arterial con una reducción de la ECA de un 31 %.⁶³

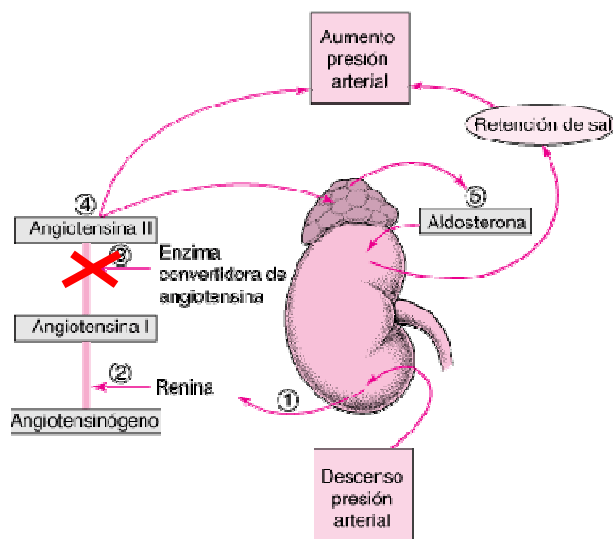


Figura 16: Eje Renina-Angiotensina-Aldosterona.

Manual MSD

Quercetina y función endotelial

El endotelio tiene un papel muy importante en el mantenimiento de la homeostasis vascular mediante la secreción de sustancias vasodilatadoras como óxido nítrico (NO) o vasoconstrictoras como endotelina-1 (ET-1).⁶⁴ La disfunción endotelial está caracterizada por un deterioro en la vasodilatación dependiente del endotelio, la reducción de la actividad de la óxido nítrico sintasa (NOS) y un estado protrombótico y proinflamatorio de las células endoteliales. Esta disfunción endotelial es una de las primeras manifestaciones en enfermedades cardiovasculares como hipertensión, enfermedad coronaria, diabetes, sepsis, obesidad y envejecimiento.⁶⁵

En *Journal of Hypertension*, Sánchez y colaboradores afirman que la quercetina aumenta la producción de NO al aumentar la actividad de la NOS endotelial (eNOS) y aumenta la biodisponibilidad del óxido nítrico derivado del endotelio.⁶⁶

Por otra parte, Vlachopoulos y colaboradores en otra publicación de *Journal of Hypertension* afirman que el efecto hipotensor de la quercetina se debe a un aumento de la expresión de una proteína quinasa activada por AMP (AMPK) ya que este complejo enzimático inhibe la actividad de la NADPH oxidasa y aumenta la expresión de NOS. El óxido nítrico ejerce su acción vasodilatadora al activar la guanilato cilasa (GMP) en las células del músculo liso vascular y el posterior aumento de GMPc. El GMPc es catalizado por fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos (PDE). La quercetina es capaz de inhibir la PDE consiguiendo así un aumento de GMPc. Podemos concluir que la quercetina es capaz de impedir la metabolización del GMPc y el NO continua ejerciendo su acción vasodilatadora.⁶⁷

La Endotelina-1 es un potente vasoconstrictor que ejerce su acción sobre las células endoteliales. Se ha observado niveles más altos de ET-1 en asociación con disfunción endotelial. En este estudio la quercetina reduce la cantidad de ET-1 liberada por las células endoteliales en humanos⁶⁸ y en células endoteliales aórticas bovinas.⁶⁹

3.4.2. Aterosclerosis

La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial caracterizada por un engrosamiento de la pared arterial causado por el depósito de ateroma. Los síntomas se manifiestan mucho después del inicio de la enfermedad. El estrés oxidativo, la inflamación y la disfunción endotelial son claves en el desarrollo de la enfermedad.

La hipótesis oxidativa de la aterogénesis considera que la placa de ateroma se forma por acumulación de células espumosas (macrófagos que han captado un exceso de moléculas LDL). No está claramente establecido si la quercetina tiene efectos beneficiosos sobre el perfil LDL/HDL pero si se sabe que es capaz de inhibir la oxidación de LDL y la citotoxicidad inducida por LDL⁷⁰. Estudios realizados por Kamada y colaboradores demostraron una reducción en los niveles de triglicéridos y colesterol en conejos tratados con quercetina⁷¹. En condiciones normales los metabolitos de la quercetina no se acumulan en aorta sana pero si se depositan en lesiones arterioscleróticas reduciendo significativamente los niveles de F2-isoprostano (derivado de la oxidación de radicales libres), anión superóxido, leucotrieno B4 (producto de la oxidación de leucotrienos) y aumenta el NO y la hemooxigenasa-1 (enzima que cataboliza la degradación del grupo hemo).⁷²

3.4.3. Isquemia miocárdica

La hipertensión, la arterosclerosis y la disfunción endotelial son los principales sustratos en el desarrollo de la enfermedad miocárdica. Como ya hemos revisado anteriormente la quercetina ejercería efecto protector en la isquemia miocárdica actuando sobre los factores precipitantes de esta. La quercetina reduce la expresión de las metaloproteinasas de matriz MMP-2 y MMP-9⁷³. Las MMP son endopeptidasas encargadas de degradar proteínas de la matriz extracelular favoreciendo la inestabilidad de la placa de ateroma. Durante la fase isquémica y post-isquemia hay un proceso inflamatorio agudo en las paredes del miocardio producido por la liberación de citoquinas y ROS. En la fase de reperfusión se observan niveles de NO bajos asociados a disfunción endotelial y daño tisular e infiltración de neutrófilo. La quercetina disminuye la disfunción contráctil y el tamaño infartado en experimentos con ratones.⁷⁴

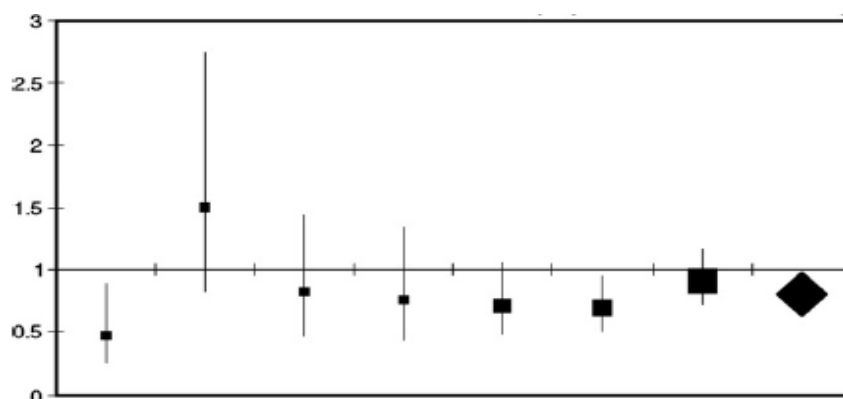


Figura 17. Metaanálisis. En personas con alta ingesta de quercetina en la dieta se asocia una reducción de riesgo [0.80(95% CI 0.69–0.93)] de mortalidad coronaria⁷⁵. (Huxley R.R, 2012)

3.4.4. Ictus

El proceso fisiopatológico subyacente en el ictus depende de la gravedad, duración y localización del daño isquémico. Los principales factores de riesgo son la hipertensión, aterosclerosis, altos niveles de LDL, diabetes y fibrilación auricular. Flavonoides como la quercetina han sido descritos como posibles agentes protectores y terapéuticos. Dependiendo de la fase del ictus la quercetina tiene acciones diferentes. En la fase aguda mejora el flujo cerebral, previene la agregación plaquetaria⁷⁶ y reduce el estrés oxidativo. En la fase intermedia reduce la inflamación y mantiene la integridad del endotelio. En la fase crónica reduce las células muertas mediante un incremento de la apoptosis.⁷⁷ La figura 18 resume todos los efectos cardiovasculares.

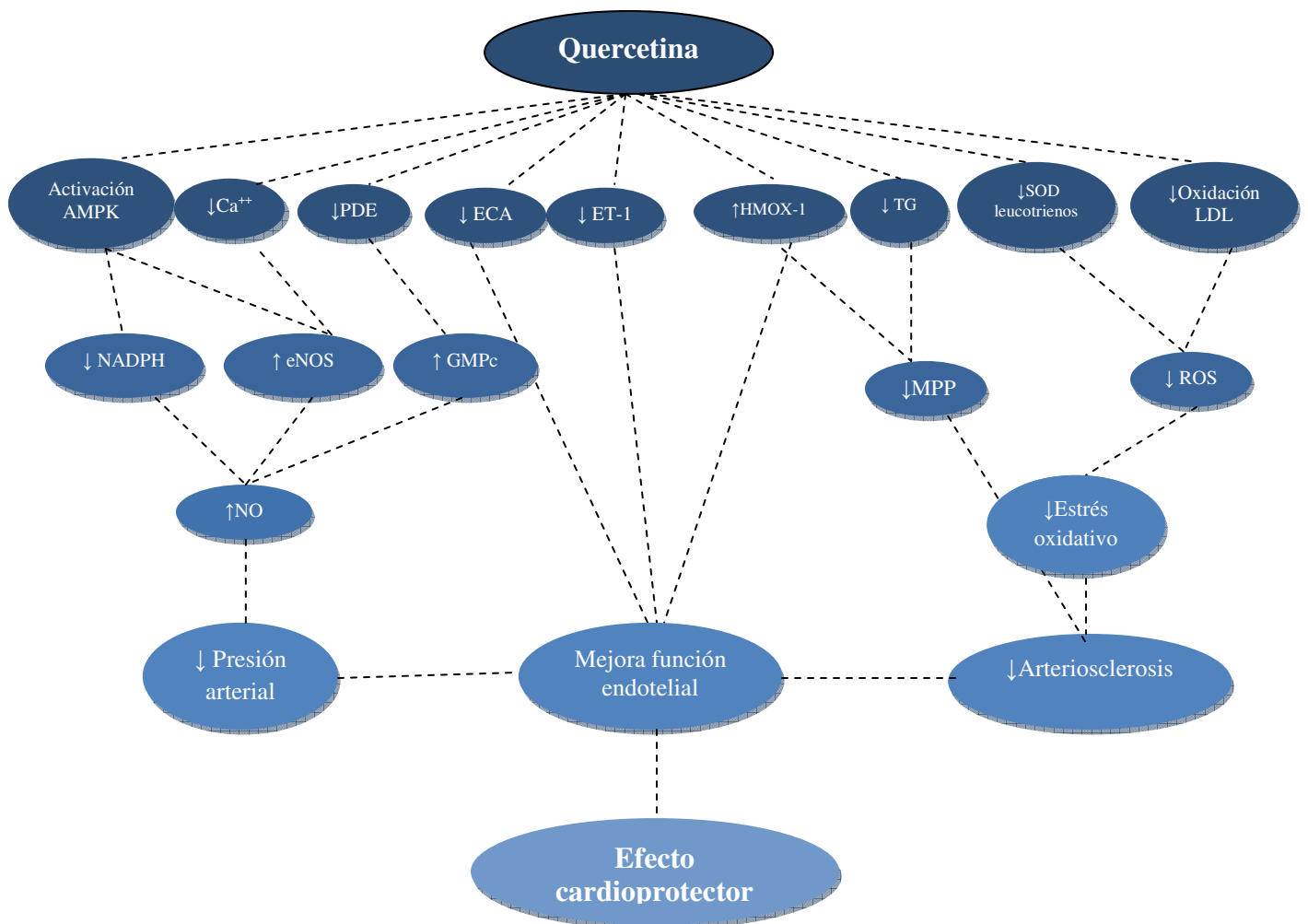


Figura 18. Resumen de los efectos cardiovasculares de la quercetina. Esquema realizado por la autora.

3.5 EFECTO ANTICANCERÍGENO DE LA QUERCETINA

La segunda causa de muerte en países desarrollados es el cáncer tras muerte por enfermedad cardiovascular. La mortalidad se atribuye en un 90 % al estilo de vida y el 10% a defectos genéticos. Los efectos protectores de la quercetina se pueden atribuir a mecanismos bioquímicos como la apoptosis, detención del crecimiento en una o más fases en el ciclo celular, inhibición de la síntesis de ADN, y modulación de las vías de transducción de señales.⁷⁸

Una revisión llevada a cabo por Rauf y colaboradores resumió el efecto antitumoral de la quercetina en diferentes líneas tumorales (Figura 19):

TEJIDO TUMORAL	MECANISMO DE ACCIÓN QUERCETINA
Mama	<p>Aumenta apoptosis e inhibe progresión en el ciclo celular</p> <p>Reduce la expresión N-cadherina, metaloproteinasa-2 (MMP-2), MMP-9, VEGF, EGFR, Akt y JAK-1.</p> <p>Aumenta los niveles de caspasas 3 y 9</p> <p>Inhibe la expresión de glicoproteína p</p>
Colon	<p>Induce apoptosis mediante la vía de las MAP quinasas</p> <p>Causa detención del ciclo celular en fase G₂</p> <p>Regula la expresión de E-cadherina y β-catapsina</p> <p>Reduce la producción de marcadores de inflamación (TNF-α, IL-6 y COX-2)</p>
Páncreas	<p>Reduce el crecimiento tumoral y la resistencia a quimioterápicos</p> <p>Promueve la fosforilación de quinasas C-Jun N-terminal(JNKs)</p> <p>Activa caspasa 3,8 y 9</p> <p>Inhibe expresión de VEGF y EGFR</p>
Pulmón	<p>Desencadena la apoptosis mediada por BCL2/BAX</p> <p>Inhibe el potencial migratorio de las células tumorales A549</p> <p>Reduce las fosforilación de histona 3</p>
Próstata	<p>Disminuye la expresión de Ki67, VEGF y EGFR</p> <p>Activa caspasa 7</p>
Estómago	<p>Inhibe expresión del virus de Epstein Barr</p> <p>Induce apoptosis del prooncogen p53</p> <p>Activa caspasas 3 y 9</p> <p>Disminuye la expresión de Bcl-2 y aumenta BAX y citocromo C</p>
Sangre	<p>Suprime la expresión de COX-2, Hsp 27, MPP-2.</p> <p>Modula la vía JAK2/STAT3</p> <p>Disminuye la expresión de Bcl-2.</p>
Cerebro	<p>Inhibe expresión de COX-2 , HSP27, MMP-2</p> <p>Reduce la expresión de Bcl-2</p> <p>Aumenta expresión de RNA mitocondrial y modula la vía JAK2/STAT3</p>
Cabeza y cuello	<p>Suprime MMP-2 Y MMP 9</p> <p>Detiene el ciclo celular en fase G₁</p> <p>Disminuye la expresión de Bcl-2 y aumenta BAX y citocromo C</p> <p>Induce apoptosis vía PI3/Akt</p>
Piel	<p>Bloquea radiación UV</p> <p>Induce expresión de COX-2 y NF-kB</p> <p>Reduce el tamaño tumoral y el numero de papilomas</p> <p>Inhibe la vía de las MAP quinasas</p>
Retina	<p>Reduce la expresión de VEGF y la proliferación celular</p>
Tiroides	<p>Induce apoptosis mediante activación de caspas</p> <p>Reduce la actividad de quimiotripsina</p>

Riñón	Protege de la toxicidad inducida por doxorrubicina. Disminuye la expresión de TNF α IL-1B, inducible oxido sintasa (iNOS) y caspasa 3
Ovario	Suprime el daño inducido por ROS Reduce expresión de MCL-1 y Bcl-2 y aumenta BAX

Figura 19: Efectos antitumorales de la quercetina 7

3.6 PROSTATITIS Y QUERCETINA

Shoskes llevo a cabo un ensayo doble ciego en el que comparo la eficacia de la quercetina en la reducción de la sintomatología de la prostatitis en comparación con un grupo control al que se le administró un placebo. Los hombres que tomaron placebo obtuvieron una mejora de la sintomatología de 20.2 a 18.8 en la escala National Institutes of Health (NIH) mientras que los que consumieron una dieta alta en quercetina (500mg/día/1mes) obtuvieron una mejora de 21.0 a 13.1 (p= 0.003). Se redujeron los niveles de F2 isoprostano (metabolito que aumenta en situaciones de estrés oxidativo) y los niveles de prostaglandina E2⁷⁹. En un estudio llevado a cabo por Gallo y colaboradores en 2016 la quercetina demostró reducir los niveles de antígeno prostático específico (PSA).⁸⁰

Meng demostró el papel protector de la quercetina en un modelo de prostatitis inducida en ratones disminuyendo la expresión de citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-17A, MCP1, y TNF α), reduciendo los niveles de estrés oxidativo (menores niveles de superóxido dismutasa y catalasa) y suprimiendo los cambios histopatológicos observados en la prostatitis.⁸¹

3.7 QUERCETINA Y SISTEMA INMUNE

Las propiedades antialérgicas de la quercetina se deben a su capacidad para estimular el sistema inmune, actividad antiviral, inhibición de la liberación de histamina, disminución de citoquinas y leucotrienos, restricción de la formación de IgE y mejora del balance Th1/Th2. Estas propiedades le confieren utilidad en el tratamiento de alergias, asma, dermatitis, rinitis y otras alteraciones del sistema inmune.³

3.7.1. Acciones dermatológicas

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria de la piel caracterizada por infiltración de células inflamatorias como monocitos, eosinófilos, macrófagos, mastocitos y linfocitos T helper (Th1 y Th2).

La quercetina y sus derivados han demostrado aumentar la expresión de diversos genes, como el factor nuclear tipo 2 (Nrf2), receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR), y hemooxigenasa 1 (HO-1). Por el contrario, disminuyen la expresión de HMGB1, NF-kB, JAK-STAT, proteínas quinasas, quimiocinas y citoquinas.

Recientes estudios han demostrado que la activación de Nrf2 atenúa el estrés oxidativo en las enfermedades inflamatorias de la piel facilitando la activación de enzimas antioxidantes como la HO-1. Nrf2 también puede ejercer acción inhibitoria sobre HMGB1 y NF-kB disminuyendo la secreción de macrófagos o monocitos.⁸²

HMGB1 es una citoquina proinflamatoria asociada al desarrollo de dermatitis, psoriasis, artritis, sepsis y enfermedades autoinmunes.⁸³ Es capaz de activar al NF-kB que media la producción de citoquinas. La quercetina es capaz de inhibir citoquinas proinflamatorias como IL-1B, IL-6 Y TNF α y aumentar la expresión de citoquinas reguladoras como IL-10.⁸⁴

La quercetina también puede ser administrada por vía tópica. Un ensayo clínico con rutina, compuesto de quercetina y un grupo azúcar, estudió el efecto antioxidante y antienvjecimiento de la rutina sobre fibroblastos, objetivándose un descenso de los niveles de ROS, mejora de la elasticidad y disminución del número de arrugas.⁸⁵

3.7.2. Asma

El asma bronquial es una alteración de la inmunidad caracterizada por hipersensibilidad de las vías respiratorias e inflamación mediada por eosinófilos de la vía aérea. Las células T helper 2 (Th2) son las principales responsables de esta inflamación aumentando la producción de citoquinas como IL-4, IL-5, IL-13⁸⁶. Estudios realizados por Park y colaboradores demostraron la capacidad de la quercetina para mejorar el balance Th1/Th2 (Figura 20 y 21).

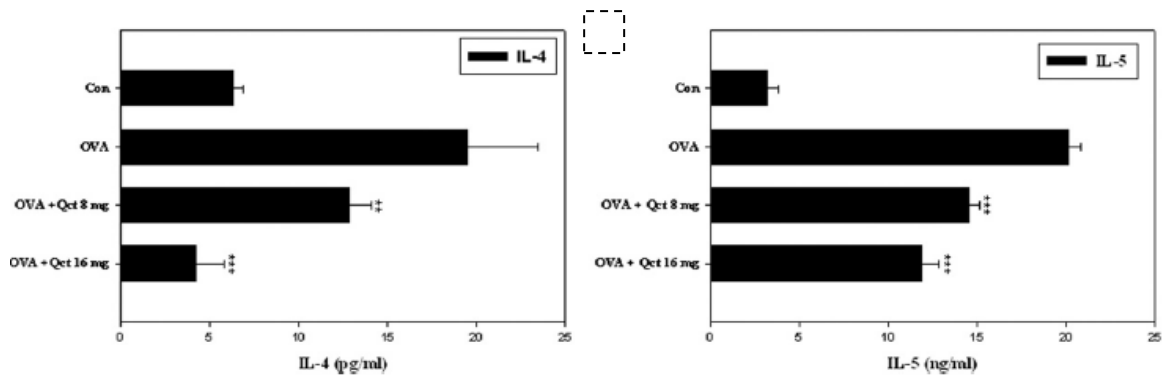


Figura 20: Efectos del tratamiento de la quercetina a dosis de 8 mg y 16 mg en un modelo asmático inducido con ovoalbúmina (OVA) en ratones con obstrucción de la vía aérea en comparación con un grupo control (Con) (Park, 2009)⁸⁷

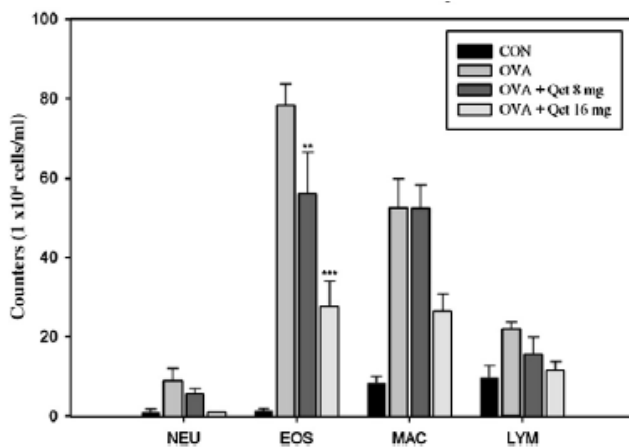


Figura 21: Efecto de quercetina en el recuento celular en lavado broncoalveolar de ratones tratados con quercetina frente a no tratados. (Park, 2009)

3.7.3. Rinitis alérgica

La rinitis alérgica es una enfermedad inflamatoria de la mucosa nasal mediada por Ig-E. Estudios realizados por Kashiwabara demostraron que la administración oral de quercetina entre 5 y 7 días puede reducir los síntomas de la rinitis como congestión, estornudos y picor en un modelo de rinitis inducida con diisocianato de tolueno (TDI) en ratones. La mínima dosis a la que se vieron efectos fue de 25mg/kg.⁸⁸

3.7.4. Artritis reumatoide

La artritis es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por degeneración articular y aumento del infiltrado de células inflamatorias en dicha articulación. Un estudio realizado por Guazelli en artritis inducida con colágeno en ratones describió el efecto del tratamiento con quercetina. La mejoría en el tratamiento con quercetina se objetivó con descenso en los niveles de TNF- α , IL-1b, IL-17 disminución del edema

periarticular pero no se observaron cambios radiológicos. La evidencia sugiere que la quercetina previene la hiperplasia de sinoviocitos y fibroblastos y reduce el efecto angiogénico disminuyendo la formación de *pannus* articulares.⁸⁹

En un ensayo clínico con 50 pacientes afectados de Artritis Reumatoide, se usaron dosis de quercetina de 500 mg/día durante 8 semanas. Se produjo una mejoría clínica con medida con la escala específica DAS28 reduciéndose la rigidez articular, dolor y disminución de niveles de TNF-alfa.⁹⁰

Otro ensayo fue llevado a cabo con pacientes afectados de sarcoidosis, utilizando dosis de 2000 mg/día durante 8 semanas. El resultado fue un descenso de los niveles de TNF-alfa e IL-8.⁹¹

3.8 QUERCETINA E INFECCIONES

La quercetina ha demostrado reducir la actividad viral de los virus Influenza A y B inhibiendo la replicación viral de ARN.⁹² Frente al virus de la hepatitis C, la quercetina demostró disminuir la replicación del genoma viral y la infectividad del virus.⁹³ En las últimas décadas se ha estudiado el efecto antiviral de los flavonoides frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Estudios *in vitro* demostraron que la quercetina podía inhibir la transcriptasa inversa y la DNA polimerasa pero no hay evidencia en pacientes infectados por VIH.⁹⁴ Otros virus frente a los que ha mostrado actividad antiviral son: adenovirus⁹⁵, dengue⁴, virus respiratorio sincitial⁹⁶, hepatitis B⁹⁷, herpes virus⁹⁸, ébola⁹⁹, zika¹⁰⁰ y enterovirus¹⁰¹

Resumiendo, su efecto antiviral se debe principalmente a la inhibición de la capacidad del virus para infectar otras células y a la inhibición de la replicación de células previamente infectadas, postulándose, así como un posible remedio natural ante las infecciones.

4. CONCLUSIONES

La quercetina posee un amplio espectro de aplicaciones terapéuticas, por su acción antioxidante, anti-inflamatoria y anti-proliferativa, con efectos demostrados *in vitro* e *in vivo* en humanos y animales.

Su acción antioxidante es la principal propiedad de la que derivan sus efectos protectores frente a enfermedades cardiovasculares, disfunción vascular, neoplasias e infecciones entre otras.

Los ensayos clínicos en pacientes hipertensos demuestran un efecto hipotensor ligero con tratamientos de 760 mg/día.

Ensayos clínicos en pacientes afectados de artritis reumatoide, dosis de quercetina de 500mg/día, producen mejoría clínica medida reduciéndose la rigidez articular, dolor y disminución de niveles de TNF-alfa. Para conseguir esta mejoría en pacientes afectados de sarcoidosis utilizan dosis de 2000 mg/día.

Con respecto a su acción dermatológica, un ensayo con rutina tópica evidenció un descenso de los niveles de ROS, mejora de la elasticidad de la piel y menor número de arrugas.

La dosis de quercetina que ingerimos en dieta es inferior a la utilizada en ensayos clínicos y su dosis óptima como antioxidante no está claramente definida por el desconocimiento exacto de su biodisponibilidad.

Flavonoides como la quercetina han ocupado un papel relevante en la literatura científica de los últimos diez años. Actualmente hay una extensa línea de investigación con ensayos clínicos en humanos que intenta ampliar las aplicaciones de estas sustancias.

4. CONCLUSIONS

Quercetin has a wide spectrum of defined therapeutic applications, such as antioxidant, anti-inflammatory, anti-proliferative, its effects have been demonstrated mostly *in vitro* and *in vivo* with humans and animals.

Its antioxidant action is the main property from which derives its protective actions against diseases such as heart disease, vascular dysfunction, diabetes mellitus, cancer and infections.

Clinical trials in hypertensive patients show a slight hypotensive effect with treatments of 760 mg / day.

Clinical trials in patients suffering from rheumatoid arthritis, dose of quercetin 500 mg/day, produce clinical improvement measured with the specific scale DAS28, reducing joint stiffness, and pain and decreased levels of TNF-alpha. To achieve these improvements in patients suffering from sarcoidosis use doses of 2000 mg / day.

About its dermatological action, a topical routine test showed a decrease in ROS levels, improved skin elasticity and fewer wrinkles.

The dose of quercetin we ingest in the diet is lower than the dose that is used in clinical trials. The optimal dose from which quercetin develops its antioxidant function is not clearly defined, mainly due to the exact lack of bioavailability.

Flavonoids as quercetin have played an important role in the scientific literature in the last ten years. Currently there is an extensive line of research with clinical trials in humans that seeks to expand the applications of these substances.

5. BILIOGRAFÍA

5.1 RECURSOS BIBLIOGRÁFICOS

Para las referencias bibliográficas se ha utilizado el gestor bibliográfico **EndNote** version X9 siguiendo normas Vancouver.

Medline es una base de datos producida por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. Recoge referencias bibliográficas de los artículos publicados en unas 5.500 revistas médicas desde 1964. Actualmente reúne más de 25.000.000 citas. PubMed es el motor de búsqueda de libre acceso a la base de datos de Medline.

La **Biblioteca Cochrane** es una colección de bases de datos sobre ensayos clínicos controlados en medicina y otras áreas de la salud relacionadas con la información que alberga la Colaboración Cochrane.

Embase es una base de datos biomédica. Abarca la bibliografía biomédica internacional desde 1947 hasta el presente de las publicaciones de Elsevier. Tiene más de 32 millones de registros y más de 8.500 revistas de 95 países.

Scielo es una biblioteca virtual formada por una colección de revistas científicas latinoamericanas y españolas sobre ciencias de la salud seleccionadas de acuerdo a unos criterios de calidad preestablecidos.

5.2 BIBLIOGRAFÍA UTILIZADA

¹ Aherne SA y O'Brien NM.: Dietary flavonols: chemistry, food content, and metabolism. *Nutrition*, 2002, 18:75-81.

²Li Y, Yao J, Han C, Yang J, Chaudhry MT, Wang S, et al. Quercetin, Inflammation and Immunity. *Nutrients*. 2016;8(3):167.

³Mlcek J, Jurikova T, Skrovankova S, Sochor J. Quercetin and Its Anti-Allergic Immune Response. *Molecules*. 2016;21

⁴Anusuya S, Gromiha MM. Quercetin derivatives as non-nucleoside inhibitors for dengue polymerase: molecular docking, molecular dynamics simulation, and binding free energy calculation. *J Biomol Struct Dyn*. 2017;35(13):2895-909. Immune Response. *Molecules*. 2016;21(5).

- ⁵Farazuddin M, Mishra R, Jing Y, Srivastava V, Comstock AT, Sajjan US. Quercetin prevents rhinovirus-induced progression of lung disease in mice with COPD phenotype. *PLoS One*. 2018;13(7):e0199612.
- ⁶ Duarte J, Perez-Palencia R, Vargas F, Ocete MA, Perez-Vizcaino F, Zarzuelo A, Tamargo J. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin in spontaneously hypertensive rats. *Br J Pharmacol*. 2001;133:117–24.
- ⁷Rauf A, Imran M, Khan IA, Ur-Rehman M, Gilani SA, Mehmood Z, et al. Anticancer potential of quercetin: A comprehensive review. *Phytother Res*. 2018;32(11):2109-30.
- ⁸D'Andrea G. Quercetin: A flavonol with multifaceted therapeutic applications *Fitoterapia*. 2015;106:256-71.
- ⁹ Vicente-Vicente, L., Prieto, M., Morales, A. I., Eficacia y seguridad de la quercetina como complemento alimenticio. *Revista de Toxicología* 2013, 30 (Julio-Diciembre)
- ¹⁰Behling, E. V., sendão, M. C., Francescato, H. D. C., Antunes, L. M. G., & Bianchi, M. D. L. P. (2008). Flavonóide quercetina: aspectos gerais e ações biológicas. *Alimentos e Nutrição Araraquara*, 15(3), 285-292.
- ¹¹Nam JS, Sharma AR, Nguyen LT, Chakraborty C, Sharma G, Lee SS. Application of Bioactive Quercetin in Oncotherapy: From Nutrition to Nanomedicine. *Molecules*. 2016;21(1):E108.
- ¹²Heijnen C.G., Haenen G.R., Oostveen R.M., Stalpers E.M., Bast A. Protection of flavonoids against lipid peroxidation: The structure activity relationship revisited. *Free Radic. Res*. 2002;36:575–581.
- ¹³ Nijveldt RJ, van Nood E, van Hoorn DE, Boelens PG, van Norren K, van Leeuwen PA Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am J Clin Nutr* (2001) . 74:418-425
- ¹⁴Fishbein J, Heilman J. *Advances in molecular toxicology*. 2018; 73-74
- ¹⁵ R. Gugler, M. Leschik, H.J. Dengler, Disposition of quercetin in man after single oral and intravenous doses, *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 9 (1975) 229–234
- ¹⁶ T.Walle, U.K.Walle, P.V. Halushka, Carbon dioxide is themajormetabolite of quercetin in humans, *J. Nutr*. 131 (2001) 2648–2652.
- ¹⁷ Hollman PC and Katan MB. Health effects and bioavailability of dietary flavonols. *Free radic res*. 1999; 31: S75-80.

- ¹⁸ Chen, X., Yin, O.Q., Zuo, Z., Chow, M.S., 2005. Pharmacokinetics and modeling of quercetin and metabolites. *Pharm. Res.* 22, 892–901.
- ¹⁹ Harwood M, Danielewska-Nikiel B, Borzelleca JF, Flamm GW, Williams GM, Lines TC (2007) A critical review of the data related to the safety of quercetin and lack of evidence of in vivo toxicity, including lack of genotoxic/carcinogenic properties. *Food Chem Toxicol* 45:2179-2205.
- ²⁰ Biodisponibilidad y efecto antihipertensivo de quercetina. . GalindoGallardo P. [Tesis doctoral]. Granada. Servicio de Farmacología. Universidad de Granada. 2012.
- ²¹ Hirano R, Sasamoto W, Matsumoto A, Itakura H, Igarashi O y Kondo K: Antioxidant ability of various flavonoids against DPPH radicals and LDL oxidation. Internal Medicine I, National Defense Medical College, Tokorozawa, Saitama, Japan *J Nutr Sci Vitaminol(Tokyo)*, 2001, 47:357-362.
- ²² García Triana Bárbara, García Morales Onel, Clapes Hernández Sonia, Rodes Fernández Lorenzo, García Piñeiro José Carlos. Enzimas que participan como barreras fisiológicas para eliminar los radicales libres: I. Superóxido dismutasas. *Rev Cubana Invest Bioméd* . 1995
- ²³ Manjeet, K.R., Ghosh, B., 1999. Quercetin inhibits LPS-induced nitric oxide and tumor necrosis factor-alpha production in murine macrophages. *Int. J. Immunopharmacol.* 21, 435–443.
- ²⁴ Geraets, L., Moonen, H.J.J., Brauers, K., Wouters, E.F.M., Bast, A., Hageman, G.J., 2007. Dietary flavones and flavonoles are inhibitors of poly(ADP-ribose)polymerase-1 in pulmonary epithelial cells. *J. Nutr.* 137, 2190–2195.
- ²⁵ Bureau, G., Longpré, F., Martinoli, M.G., 2008. Resveratrol and quercetin, two natural polyphenols, reduce apoptotic neuronal cell death induced by neuroinflammation. *J. Neurosci. Res.* 86, 403–410 (Electronic publication ahead of print).
- ²⁶ Nair, M.P.N.; Kandaswami, C.; Mahajan, S.; Chadha, K.C.; Chawda, R.; Nair, H.; Kumar, N.; Nair, R.E.; Schwartz, S.A. The flavonoid, quercetin, differentially regulates Th-1 (IFN γ) and Th-2 (IL4) cytokine gene expression by normal peripheral blood mononuclear cells. *Biochim. Biophys. Acta* 2002, 1593, 29–36.
- ²⁷ H.P. Kim, I. Mani, V.A. Ziboh, Effects of naturally-occurring flavonoids and bioflavonoids on epidermal cyclooxygenase from guinea pigs, *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids* 58 (1998) 17–24.

- ²⁸ Middleton E, Drzewiecki G, Krishnarao D. Quercetin: an inhibitor of antigen induced human basophil histamine release. *Journal of Immunology* 1981;127 (2):546-50.
- ²⁹ C. Gardi, K. Bauerova, B. Stringa, V. Kuncirova, L. Slovak, S. Ponist, F. Drafi, L. Bezakova, I. Tedesco, A. Acquaviva, S. Bilotto, G.L. Russo, Quercetin reduced inflammation and increased antioxidant defense in rat adjuvant arthritis, *Arch. Biochem. Biophys.* 583 (2015) 150–157.
- ³⁰ Srivastava S, Somasagara RR, Hegde M, Nishana M, Tadi SK, Srivastava M, et al. Quercetin, a Natural Flavonoid Interacts with DNA, Arrests Cell Cycle and Causes Tumor Regression by Activating Mitochondrial Pathway of Apoptosis. *Sci Rep.* 2016;6:24049
- ³¹ Rafiq RA, Quadri A, Nazir LA, Peerzada K, Ganai BA, Tasduq SA. A Potent Inhibitor of Phosphoinositide 3-Kinase (PI3K) and Mitogen Activated Protein (MAP) Kinase Signalling, Quercetin (3, 3', 4', 5, 7-Pentahydroxyflavone) Promotes Cell Death in Ultraviolet (UV)-B-Irradiated B16F10 Melanoma Cells. *PLoS One.* 2015;10(7):e0131253.
- ³² Zhu X, Li N, Wang Y, Ding L, Chen H, Yu Y, et al. Protective effects of quercetin on UVB irradiation-induced cytotoxicity through ROS clearance in keratinocyte cells. *Oncol Rep.* 2017;37(1):209-18.
- ³³ Nguyen, T., Fluss, L., Madej, R., Ginther, C. & Leighton, T. (1989) The distribution of mutagenic activity in red, rose and white wines. *Mutat. Res.*, 223, 205–212
- ³⁴ Hardigree, A.A. & Epler, L.L. (1978) Comparative mutagenesis of plant flavonoids in microbial systems. *Mutat. Res.*, 58, 231–239
- ³⁵ Estudio del efecto de la radiación ultravioleta sobre fibroblastos y su protección por quercetina. Casanova Flor de Lis A. [Tesis doctoral]. Zaragoza. Departamento de Farmacología y fisiología. Area de Fisiología. Universidad de Zaragoza. 2015.
- ³⁶ Hanson KM and Clegg RM: Observation and quantification of ultraviolet induced reactive oxygen species in ex vivo human skin. *Photochem Photobiol* 76: 5763, 2002.
- ³⁷ Sabogal-Guaqueta, A.M., Munoz-Manco, J.I., Ramirez-Pineda, J.R., et al., 2015. The flavonoid quercetin ameliorates Alzheimer's disease pathology and protects cognitive and emotional function in aged triple transgenic Alzheimer's disease model mice. *Neuropharmacology* 93C, 134–145.
- ³⁸ Napatr Sriraksa, Jintanaporn Wattanathorn, Supaporn Muchimapura, Somsak Tiamkao, Kamoltip Brown, and Kowit Chaisiwamongkol, "Cognitive-Enhancing Effect

of Quercetin in a Rat Model of Parkinson's Disease Induced by 6-Hydroxydopamine,” *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2012, Article ID 823206, 9 pages, 2012.

³⁹ D. T. Dexter, A. E. Holley, W. D. Flitter et al., “Increased levels of lipid hydroperoxides in the Parkinsonian Substantia nigra: an HPLC and ESR study,” *Movement Disorders*, vol. 9, no. 1, pp. 92–97, 1994.

⁴⁰ S. J. Kish, C. Morito, and O. Hornykiewicz, “Glutathione peroxidase activity in Parkinson’s disease brain,” *Neuroscience Letters*, vol. 58, no. 3, pp. 343–346, 1985.

⁴¹ Williams RJ, Spencer JP, Rice-Evans C. Flavonoids: antioxidants or signalling molecules. *Free Radic Biol Med*. 2004; 36:838–849. [PubMed: 15019969]

⁴² Khan, M. S., Ali, T., Kim, M. W., Jo, M. H, Chung, J. I., and Kim, M. O. (2018). Anthocyanins improve hippocampus-dependent memory function and prevent neurodegeneration via JNK/Akt/GSK3 β signaling in LPS-treated adult mice. *Mol. Neurobiol*. doi: 10.1007/s12035-018-1101-1

⁴³ Furukawa, S., Fujita, T., Shimabukuro, M., Iwaki, M., Yamada, Y., Nakajima, Y., et al. (2004). Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *Journal of Clinical Investigation*, 114(12), 1752–1761.

⁴⁴ Ahn J, Lee H, Suna K, Park J, Ha T. The anti-obesity effect of quercetin is mediated by the AMPK and MAPK signaling pathways. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 373: 545-9.

⁴⁵ Motoyashiki T, Morita T, Ueki H. Involvement of the rapid increase in cAMP content in the Vanadate-Stimulated Release of Lipoprotein Lipase activity from rat fat pad. *Biol Pharm Bull* 1996; 19: 1412-6.

⁴⁶ Kuppusamy UR, Das NP. Effects of flavonoids on cyclic AMP phosphodiesterase and lipid mobilization in rat adipocytes. *Biochem Pharmacol* 1992; 44: 1307-15.

⁴⁷ Hsu CL, Yen GC. Induction of cell apoptosis in 3T3-L1 preadipocytes by flavonoids is associated with their antioxidant activity. *Mol Nutr Food Res* 2006; 50: 1072-9.

⁴⁸ Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* 387(10027):1513–1530.

⁴⁹ Evans JL, Maddux BA, Goldfine ID (2005) The molecular basis for oxidative stress-induced insulin resistance. *Antioxid Redox Signal* 7(7–8):1040–1052.

- ⁵⁰ Aharoni-Simon M, Shumiatcher R, Yeung A, Shih AZ, Dolinsky VW, Doucette CA, Luciani DS (2016) Bcl-2 regulates reactive oxygen species signaling and a redox-sensitive mitochondrial proton leak in mouse pancreatic beta-cells. *Endocrinology* 157(6):2270–2281.
- ⁵¹ Wang L, Waltenberger B, Pferschy-Wenzig EM, Blunder M, Liu X, Malainer C, Blazevic T, Schwaiger S, Rollinger JM, Heiss EH, Schuster D, Kopp B, Bauer R, Stuppner H, Dirsch VM, Atanasov AG (2014) Natural product agonists of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma): a review. *Biochem Pharmacol* 92(1):73–89.
- ⁵² Yao Z, Gu Y, Zhang Q, Liu L, Meng G, Wu H, et al. Estimated daily quercetin intake and association with the prevalence of type 2 diabetes mellitus in Chinese adults. *Eur J Nutr*. 2018.
- ⁵³ Jeong SM, Kang MJ, Choi HN, Kim JH, Kim JI. Quercetin ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia and improves antioxidant status in type 2 diabetic db/db mice. *Nutr Res Pract*. 2012;6(3):201-7.
- ⁵⁴ Jo SH, Ka EH, Lee HS, Apostolidis E, Jang HD, Kwon YI. Comparison of antioxidant potential and rat intestinal α -glucosidases inhibitory activities of quercetin, rutin, and isoquercetin. *Int J Applied Res Nat Prod* 2009;2:52-60.
- ⁵⁵ Sheng T, Yang K. Adiponectin and its association with insulin resistance and type 2 diabetes. *J Genet Genomics* 2008;35:321-6.
- ⁵⁶ Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev*. 1997;18(6):774–800.
- ⁵⁷ Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol*. 2005;3(1):28.
- ⁵⁸ Jahan S, Abid A, Khalid S, Afsar T, Qurat-Ul-Ain, Shaheen G, et al. Therapeutic potentials of Quercetin in management of polycystic ovarian syndrome using Letrozole induced rat model: a histological and a biochemical study. *J Ovarian Res*. 2018;11(1):26.
- ⁵⁹ Effects of Quercetin on Adiponectin-Mediated Insulin Sensitivity in Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Placebo-Controlled Double-Blind Clinical Trial. Rezvan N, Moini A, Janani L, Mohammad K, Saedisomeolia A, Nourbakhsh M, Gorgani-Firuzjaee S, Mazaherioun M, Hosseinzadeh-Attar MJ. *Horm Metab Res*. 2017 Feb; 49(2):115-121.

- ⁶⁰J.R. Banegas, A. Graciani, J.J. de la Cruz, L. León, P. Guallar, A. Coca, et al. Achievement of cardiometabolic goals in aware hypertensive patients in Spain: A nationwide population-based study *Hypertension*, 60 (2012), pp. 898-905
- ⁶¹ Larson AJ, Symons JD, Jalili T. Therapeutic potential of quercetin to decrease blood pressure: review of efficacy and mechanisms. *Adv Nutr*. 2012;3(1):39-46.
- ⁶² Loizzo MR, Said A, Tundis R, Rashed K, Statti GA, Hufner A, Menichini F. Inhibition of angiotensin converting enzyme (ACE) by flavonoids isolated from *Ailanthus excelsa* (Roxb) (Simaroubaceae). *Phytother Res*. 2007;21:32–6.
- ⁶³ Häckl LP, Cuttle G, Dovichi SS, Lima-Landman MT, Nicolau M. Inhibition of angiotensin-converting enzyme by quercetin alters the vascular response to bradykinin and angiotensin I. *Pharmacology*. 2002;65: 182–6.
- ⁶⁴ Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:1983–92.
- ⁶⁵ Widlansky, M.E., Gokce, N., Keaney Jr., J.F., Vita, J.A., 2003. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol*. 42, 1149–1160.
- ⁶⁶ Sanchez M, Galisteo M, Vera R, et al. Quercetin downregulates NADPH oxidase, increases eNOS activity and prevents endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2006;24 : 75 – 84
- ⁶⁷ Vlachopoulos, C., Tsekoura, D., Alexopoulos, N., Panagiotakos, D., Aznaouridis, K., Stefanadis, C., 2004. Type 5 phosphodiesterase inhibition by sildenafil abrogates acute smoking-induced endothelial dysfunction. *Am. J. Hypertens*. 17, 1040–1044.
- ⁶⁸ Loke, W.M., Hodgson, J.M., Proudfoot, J.M., McKinley, A.J., Puddey, I.B., Croft, K.D., 2008. Pure dietary flavonoids quercetin and (–)-epicatechin augment nitric oxide products and reduce endothelin-1 acutely in healthy men. *Am. J. Clin. Nutr*. 88, 1018–1025.
- ⁶⁹ Khan, N.Q., Lees, D.M., Douthwaite, J.A., Carrier, M.J., Corder, R., 2002. Comparison of red wine extract and polyphenol constituents on endothelin-1 synthesis by cultured endothelial cells. *Clin. Sci. (Lond.)* 103 (Suppl. 48), 72S–75S.
- ⁷⁰ Negre-Salvayre, A., Salvayre, R., 1992. Quercetin prevents the cytotoxicity of oxidized LDL on lymphoid cell lines. *Free Radic. Biol. Med*. 12, 101–106.

- ⁷¹ Kamada, C., da Silva, E.L., Ohnishi-Kameyama, M., Moon, J.H., Terao, J., 2005. Attenuation of lipid peroxidation and hyperlipidemia by quercetin glucoside in the aorta of high cholesterol-fed rabbit. *Free Radic. Res.* 39, 185–194.
- ⁷² Kawai, Y., Nishikawa, T., Shiba, Y., Saito, S., Murota, K., Shibata, N., Kobayashi, M., Kanayama, M., Uchida, K., Terao, J., 2008. Macrophage as a target of quercetin glucuronides in human atherosclerotic arteries: implication in the anti-atherosclerotic mechanism of dietary flavonoids. *J. Biol. Chem.* 283, 9424–9434.
- ⁷³ Huang, Y.T., Hwang, J.J., Lee, P.P., Ke, F.C., Huang, J.H., Huang, C.J., Kandaswami, C., Middleton Jr., E., Lee, M.T., 1999. Effects of luteolin and quercetin, inhibitors of tyrosine kinase, on cell growth and metastasis-associated properties in A431 cells overexpressing epidermal growth factor receptor. *Br. J. Pharmacol.* 128, 999–1010.
- ⁷⁴ Punithavathi, V.R., Prince, P.S., 2010. Pretreatment with a combination of quercetin and alpha-tocopherol ameliorates adenosine triphosphatases and lysosomal enzymes in myocardial infarcted rats. *Life*
- ⁷⁵ Huxley, R.R., Neil, H.A., 2003. The relation between dietary flavonol intake and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur. J. Clin. Nutr.* 57, 904–908.
- ⁷⁶ Beretz, A., Cazenave, J.P., Anton, R., 1982. Inhibition of aggregation and secretion of human platelets by quercetin and other flavonoids: structure–activity relationships. *Agents Actions* 12, 382–387.
- ⁷⁷ Perez-Vizcaino F, Duarte J. Flavonols and cardiovascular disease. *Mol Aspects Med.* 2010;31(6):478-94.
- ⁷⁸ Yang, C. S.; Landau, J. M.; Huang, M. T.; Newmark, H. L. Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. *Annu. Rev. Nutr* 2001; 21: 381-406
- ⁷⁹ Shoskes DA, Zeitlin SI, Shahed A, Rajfer J. Quercetin in men with category III chronic prostatitis: a preliminary prospective, doubleblind, placebo-controlled trial. *Urology.* 1999;54:960–963.
- ⁸⁰ Gallo L. The effect of a pure anti-inflammatory therapy on reducing prostate-specific antigen levels in patients diagnosed with a histologic prostatitis. *Urology.* 2016;94:198–203.

- ⁸¹ Meng LQ, Yang FY, Wang MS, Shi BK, Chen DX, Chen D, et al. Quercetin protects against chronic prostatitis in rat model through NF- κ B and MAPK signaling pathways. *Prostate*. 2018;78(11):790-800.
- ⁸² Li, W. et al. (2008) Activation of Nrf2-antioxidant signaling attenuates NFkappaB-inflammatory response and elicits apoptosis. *Biochem. Pharmacol.* 76, 1485–1489
- ⁸³ Chen, T. et al. (2013) Increased HMGB1 serum levels and altered HMGB1 expression in patients with psoriasis vulgaris. *Arch. Dermatol. Res.* 305, 263–267
- ⁸⁴ Liao, Y.R. and Lin, J.Y. (2015) Quercetin intraperitoneal administration ameliorates lipopolysaccharide-induced systemic inflammation in mice. *Life Sci.* 137, 89–97
- ⁸⁵ Choi, S. J., Lee, S., Kim, K., Joo, D. H., Shin, S., Lee, J., Lee, H. K., Kim, J., Kwon, S. B., Kim, M. J., Ahn, K. J., An, I., An, S., Cha, H. J."Biological effects of rutin on skin aging". *International Journal of Molecular Medicine* 38.1 (2016): 357-363
- ⁸⁶ Busse WW, Lemanske Jr RF. Asthma. *N Engl J Med* 2001;344:350–62.
- ⁸⁷ Park HJ, Lee CM, Jung ID, Lee JS, Jeong YI, Chang JH, et al. Quercetin regulates Th1/Th2 balance in a murine model of asthma. *Int Immunopharmacol.* 2009;9(3):261-7.
- ⁸⁸ Kashiwabara M, Asano K, Mizuyoshi T, Kobayashi H. Suppression of neuropeptide production by quercetin in allergic rhinitis model rats. *BMC Complement Altern Med.* 2016;16:132.
- ⁸⁹ Guazelli CFS, Staurengo-Ferrari L, Zarpelon AC, Pinho-Ribeiro FA, Ruiz-Miyazawa KW, Vicentini FTMC, et al. Quercetin attenuates zymosan-induced arthritis in mice. *Biomed Pharmacother.* 2018;102:175-84
- ⁹⁰Javadi F, Ahmadzadeh A, Egtesadi S, Aryaeian N, Zabihyeganeh M, Rahimi Foroushani A, et al. The Effect of Quercetin on Inflammatory Factors and Clinical Symptoms in Women with Rheumatoid Arthritis: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *J Am Coll Nutr.* 2017;36(1):9-15.
- ⁹¹Agnes W. Boots, Marjolein Drent, Vincent C.J. de Boer, Aalt Bast, Guido R.M.M. Haenen, Quercetin reduces markers of oxidative stress and inflammation in sarcoidosis, *Clinical Nutrition*, Volume 30, Issue 4, 2011, Pages 506-512
- ⁹² Gansukh E, Kazibwe Z, Pandurangan M, Judy G, Kim DH. Probing the impact of quercetin-7-O-glucoside on influenza virus replication influence. *Phytomedicine.* 2016;23(9):958-67.

- ⁹³ Rojas Á, Del Campo JA, Clement S, Lemasson M, García-Valdecasas M, Gil-Gómez A, et al. Effect of Quercetin on Hepatitis C Virus Life Cycle: From Viral to Host Targets. *Sci Rep.* 2016;6:31777.
- ⁹⁴ Ng TB, Huang B, Fong WP, Yeung HW. Anti-human immunodeficiency virus (anti-HIV) natural products with special emphasis on HIV reverse transcriptase inhibitors. *Life Sci* 1997;61:933–49.
- ⁹⁵ Karimi A, Moradi MT, Alidadi S, Hashemi L. Anti-adenovirus activity, antioxidant potential, and phenolic content of black tea (*Camellia sinensis* Kuntze) extract. *J Complement Integr Med.* 2016;13(4):357-63
- ⁹⁶ Shi H, Ren K, Lv B, Zhang W, Zhao Y, Tan RX, et al. Baicalin from *Scutellaria baicalensis* blocks respiratory syncytial virus (RSV) infection and reduces inflammatory cell infiltration and lung injury in mice. *Sci Rep.* 2016;6:35851.
- ⁹⁷ Alam P, Parvez MK, Arbab AH, Al-Dosari MS. Quantitative analysis of rutin, quercetin, naringenin, and gallic acid by validated RP- and NP-HPTLC methods for quality control of anti-HBV active extract of *Guiera senegalensis*. *Pharm Biol.* 2017;55(1):1317-23.
- ⁹⁸ Ferreira CGT, Campos MG, Felix DM, Santos MR, Carvalho OV, Diaz MAN, et al. Evaluation of the antiviral activities of *Bacharis dracunculifolia* and quercetin on Equid herpesvirus 1 in a murine model. *Res Vet Sci.* 2018;120:70-7
- ⁹⁹ Qiu X, Kroeker A, He S, Kozak R, Audet J, Mbikay M, et al. Prophylactic Efficacy of Quercetin 3-β-O-d-Glucoside against Ebola Virus Infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(9):5182-8
- ¹⁰⁰ Wong G, He S, Siragam V, Bi Y, Mbikay M, Chretien M, et al. Antiviral activity of quercetin-3-β-O-D-glucoside against Zika virus infection. *Viol Sin.* 2017;32(6):545-7
- ¹⁰¹ Yao C, Xi C, Hu K, Gao W, Cai X, Qin J, et al. Inhibition of enterovirus 71 replication and viral 3C protease by quercetin. *Viol J.* 2018;15(1):116