



**Universidad**  
Zaragoza

# Trabajo Fin de Grado

Revisión bibliográfica de la quercetina y sus aplicaciones terapéuticas frente al SARS-CoV-2

Bibliographical review of Quercetin and its therapeutic applications against SARS-Cov-2

Autora

María Palacio Manchón

Directora

Matilde Desirée Pereboom Maicas

Facultad de Medicina

Curso 2021-2022



Facultad de Medicina  
Universidad Zaragoza

**SOLICITUD/DEPÓSITO**  
**Trabajo Fin Grado**

DEPARTAMENTO FARMACOLOGÍA, FISILOGÍA, MEDICINA LEGAL Y FORENSE TRIBUNAL Nº ...22...

**DATOS DEL ESTUDIANTE**

Apellidos y Nombre PALACIO MANCHÓN, MARÍA NIP. 734787

**TÍTULO DEL TRABAJO:**

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA QUERCETINA Y SUS APLICACIONES TERAPÉUTICAS FRENTE AL SARS-CoV-2

BIBLIOGRAPHICAL REVIEW OF QUERCETIN AND ITS THERAPEUTIC APPLICATIONS AGAINST SARS-CoV-2

**DATOS DEL DIRECTOR/A**

Apellidos y Nombre (1º) PEREBOOM MAICAS, MATILDE DESIRÉE

**CODIRECTOR/A (Si procede)**

Apellidos y Nombre (2º)

**DECLARO** Expresamente que asumo la originalidad y autoría del trabajo, no habiendo utilizado para su elaboración fuentes sin citarlas previamente.

El trabajo ha sido introducido en la página web de la Universidad de Zaragoza "http://deposita.unizar.es"

*D. Pereboom*

Firma estudiante:

Fecha: ...24... de.....MAYO..... de 20.22...

Deberá presentar este documento de solicitud/depósito a través del Registro electrónico (regtel.unizar.es) junto con el correo de confirmación de Deposita y una copia en formato pdf del TFG.

El director autorizará la defensa del TFG mediante la presentación en la secretaría de la Facultad de Medicina del Informe de Evaluación Director/a, por cualquiera de las formas indicadas en <https://medicina.unizar.es/trabajo-fin-de-grado>.

## ÍNDICE

RESUMEN .....	3
ABSTRACT .....	4
ABREVIATURAS .....	5
1. INTRODUCCIÓN .....	6
1.1 QUERCETINA: CARACTERÍSTICAS GENERALES .....	6
Absorción, metabolismo y excreción .....	6
Toxicidad .....	7
1.2 QUERCETINA: PROPIEDADES .....	8
2. OBJETIVOS .....	10
3. MATERIAL Y MÉTODOS .....	11
4. RESULTADOS .....	13
4.1 QUERCETINA Y COVID-19 .....	13
4.2 QUERCETINA Y PATOLOGÍA ONCOLÓGICA .....	26
4.3 QUERCETINA, ENFERMEDADES ENDOCRINAS Y CARDIOVASCULARES .....	33
4.4 QUERCETINA Y OTRAS PATOLOGÍAS INMUNES .....	36
4.5 QUERCETINA Y ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS .....	37
4.6 QUERCETINA Y MOSTAZAS SULFURADAS .....	38
5. CONCLUSIONES .....	40
6. BIBLIOGRAFÍA .....	42

## RESUMEN

La quercetina es un flavonoide ampliamente distribuido en las frutas y verduras de nuestra dieta cuyas principales características radican en sus efectos antioxidantes y antiinflamatorios. Tras la irrupción de la pandemia por SARS-CoV-2, los esfuerzos de la comunidad científica se han focalizado en la búsqueda fármacos y compuestos con potencial antiviral frente a la infección. Los flavonoides como la quercetina llevan décadas suscitando el interés de muchas investigaciones, dada su capacidad de interacción a nivel de múltiples objetivos celulares y vías de señalización, su óptimo perfil de seguridad y su bajo coste.

El reciente conocimiento de la etiopatogenia de la infección ha permitido establecer posibles dianas terapéuticas frente a las que la quercetina podría hacer frente al SARS-CoV-2, siendo el objetivo de esta revisión realizar un análisis de la evidencia actual. La quercetina destaca por su potencial idoneidad para impedir la entrada y replicación viral e inhibir el estado proinflamatorio y el estrés oxidativo generado en la infección y sus consecuencias a nivel sistémico, así como su actividad sinérgica con otros tratamientos antivirales. A pesar de estos prometedores resultados, es necesario continuar con la investigación, sobre todo mediante ensayos clínicos en humanos.

Asimismo, con el propósito de brindar una revisión actualizada en lo referido a la terapéutica con quercetina, se ha investigado a cerca de sus beneficios en otras patologías relacionadas con la inmunidad, oncología, endocrinología, sistema cardiovascular, neurología y toxicología, demostrando su potencial adyuvante dado su carácter pleiotrópico como parte de la terapia frente a estas enfermedades.

**Palabras clave:** Quercetina, SARS-CoV-2, antiinflamatoria, antioxidante.

## ABSTRACT

Quercetin is a flavonoid widely distributed in fruits and vegetables in our diet whose main characteristics lie in its antioxidant and anti-inflammatory effects. Following the outbreak of the SARS-CoV-2 pandemic, the efforts of the scientific community have focused on the search for drugs and compounds with antiviral potential against the infection. Flavonoids such as quercetin have been of interest to many researchers for decades, given their ability to interact with multiple cellular targets and signalling pathways, their optimal safety profile, and their low cost.

The recent understanding of the aetiopathogenesis of the infection has led to the establishment of potential therapeutic targets against which quercetin could tackle SARS-CoV-2, and the aim of this review is to analyse the current evidence in this regard. Quercetin stands out for its potential to prevent viral entry and replication and inhibit the proinflammatory state and oxidative stress generated by infection and its systemic consequences, as well as its synergistic activity with other antiviral treatments. Despite these promising results, further research is needed, particularly in human clinical trials.

Furthermore, in order to provide an up-to-date review of quercetin therapeutics, research has been carried out into its benefits in other immune-related pathologies, oncology, endocrinology and the cardiovascular system, neurology and toxicology, demonstrating its adjuvant potential given its pleiotropic nature as part of therapy for these diseases.

**Keywords:** Quercetin, SARS-CoV-2, anti-inflammatory, antioxidant.

## ABREVIATURAS

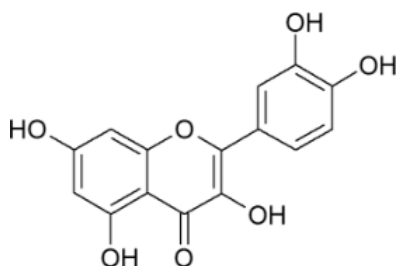
<b>3CLpro</b>	Proteasa similar a la 3-quimiotripsina
<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>ALT</b>	Alanina aminotransferasa
<b>AST</b>	Aspartato aminotransferasa
<b>Bcl-2</b>	<i>B-cell lymphoma 2</i>
<b>Bcl-xL</b>	<i>B-cell lymphoma-extra large</i>
<b>COVID-19</b>	Coronavirus 2019
<b>DM2</b>	Diabetes mellitus tipo 2
<b>ECA 2</b>	Enzima convertidora de la angiotensina 2
<b>EMT</b>	Transición epitelial-mesenquimatosa
<b>GGT</b>	Gamma-glutamil transferasa
<b>HDL</b>	Lipoproteínas de alta densidad
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	Interferón gamma
<b>IgE</b>	Inmunoglobulina E
<b>IL</b>	Interleucina
<b>IP-10</b>	Proteína inducible 10
<b>IRF5</b>	Factor regulador de interferón 5
<b>ISG15</b>	Gen 15 estimulado por el interferón
<b>LDL</b>	Lipoproteínas de baja densidad
<b>LPS</b>	Lipopolisacáridos
<b>MCP1</b>	Proteína quimioatrayente de monocitos-1
<b>MMP</b>	Metaloproteinasa de matriz
<b>NF- <math>\kappa</math>B</b>	Factor nuclear kappa B
<b>NRF-2</b>	Factor nuclear eritroide 2
<b>PAF</b>	<i>Platelet-activating factor</i> o factor activador de plaquetas
<b>PLpro</b>	Proteasa similar a la papaína
<b>Proteína E</b>	Proteína de envoltura
<b>Proteína M</b>	Proteína de membrana
<b>Proteína N</b>	Proteína de la nucleocápside
<b>Proteína S</b>	Proteína Spike
<b>RdRp</b>	Enzima ARN polimerasa dependiente de ARN
<b>ROS</b>	<i>Reactive oxygen species</i> o especies reactivas de oxígeno
<b>SARS-Cov-2</b>	Coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2
<b>SASP</b>	Fenotipo secretor asociado a la senescencia
<b>SOP</b>	Síndrome de ovario poliquístico
<b>TNF- <math>\alpha</math></b>	Factor de necrosis tumoral $\alpha$
<b>TRAIL</b>	Ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral
<b>UCI</b>	Unidad de cuidados intensivos
<b>VEGF</b>	Factor de crecimiento endotelial vascular
<b>VEGFR-2</b>	Receptor del factor de crecimiento endotelial vascular-2

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 QUERCETINA: CARACTERÍSTICAS GENERALES

La **quercetina** (3, 3', 4', 5, 7-pentahidroxiflavona) es uno de los flavonoides más abundantes en nuestra dieta. Está presente en diversas frutas (por ejemplo, manzanas, uvas o arándanos) y verduras (como las espinacas, pimientos o espárragos), además de otros alimentos como el té o el vino, siendo la cebolla la principal fuente de quercetina de nuestra alimentación.

Se ha estimado una ingesta diaria en las poblaciones occidentales de 3 a 40 mg, si bien es cierto que ello varía entre las distintas poblaciones y hábitos alimentarios, pudiéndose apreciar un consumo de más de 250 mg al día en personas asiduas a una dieta rica en frutas y vegetales. En los suplementos dietéticos estas cifras se ven notablemente incrementadas, siendo su rango aproximado de dosis entre 500 y 1000 mg. En la figura 1 se muestra su estructura química (1).



**Figura 1.** Estructura de la quercetina (1)

### Absorción, metabolismo y excreción

Los flavonoides están compuestos por una forma libre, las agliconas, cuyas propiedades lipofílicas permiten su difusión a través de la barrera epitelial intestinal; y por una forma glicosilada lipofóbica que ha de hidrolizarse en el enterocito para poder ser absorbida. Precisamente, la liposolubilidad es una característica determinante para su permeabilidad, hecho que se constata con la mejoría en la absorción de la quercetina que se observa cuando se consume junto a alimentos ricos en grasa. Tras este proceso, pasan a la circulación portal experimentando diversas reacciones metabólicas a nivel

hepático, y sus metabolitos son transportados unidos a la albúmina sérica para su distribución a través de la circulación sistémica. Se elimina fundamentalmente a través de la orina (2).

Precisamente, dada su escasa biodisponibilidad, su alta tasa metabólica con gran producción de metabolitos inactivos y su rápida excreción, se han propuesto técnicas que optimizarían estos inconvenientes de la quercetina además de reducir su posible toxicidad potenciando su eficacia, como es mediante sistemas de administración encapsulados. Entre dichos sistemas se encuentran la utilización de micelas poliméricas, geles, nanopartículas, conjugados con glucanos, nanocristales, formulaciones con liposomas y fosfolípidos o nanoemulsiones mucoadhesivas cargadas de quercetina (3).

### **Toxicidad**

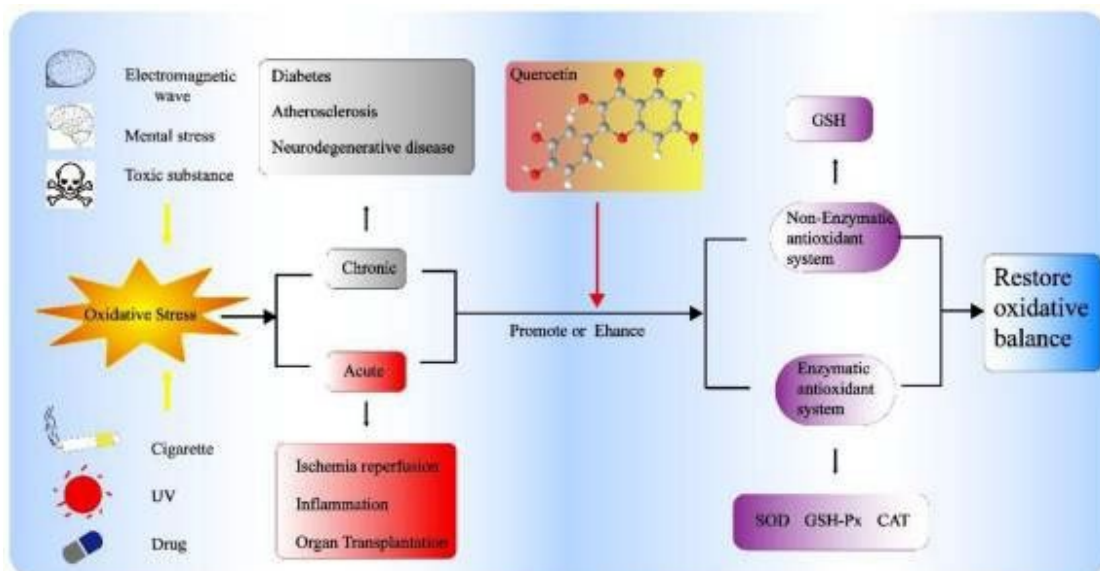
En cuanto a su seguridad, la quercetina suele ser bien tolerada y los efectos adversos derivados de su consumo son mínimos. En modelos animales experimentales se ha evidenciado que, en riñones con daño de base, la administración de dosis altas de quercetina puede conducir a un aumento del deterioro renal por nefrotoxicidad. Asimismo, se ha observado que podría favorecer el crecimiento y progresión de los tumores estrógeno-dependientes en base a investigaciones realizadas en animales (1). En estudios realizados en humanos, no se han observado alteraciones significativas en los valores analíticos hematológicos, electrolíticos, hepáticos ni renales; no obstante, cabe destacar la escasez de estudios a cerca de la toxicidad e interacciones de la quercetina en humanos (2).

En el trabajo de tesis doctoral de Y. Marzo, el estudio de toxicidad de la quercetina en modelos celulares muestra un efecto tóxico con incremento de mortalidad estadísticamente significativo a concentraciones superiores a 20  $\mu\text{M}$ , mientras que a concentraciones de 5 y 10  $\mu\text{M}$  muestra efectos protectores en las células. (4)

## 1.2 QUERCETINA: PROPIEDADES

La **actividad antioxidante** de la quercetina (Figura 2) ha suscitado el interés científico para su estudio y uso terapéutico. Los radicales libres son átomos o moléculas que poseen uno o más de sus electrones desapareados en el orbital de su capa más externa, lo que le confiere una inestabilidad que es contrarrestada mediante la sustracción de electrones a moléculas estables. Con ello, se consigue el equilibrio electroquímico del radical, y a su vez, el deterioro de moléculas, tejidos y membranas. Dada la asiduidad de estas reacciones en nuestro organismo contamos con la protección de los antioxidantes, que son moléculas capaces de ceder electrones a los radicales libres con el fin de neutralizarlos.

La formación de radicales libres no es intrínsecamente perjudicial; de hecho, es uno de los mecanismos de nuestro cuerpo para su defensa frente a bacterias o virus. Su problemática proviene de un exceso en la producción de los mismos, suceso que deriva en un daño a moléculas de vital importancia como son los lípidos, las proteínas y los ácidos nucleicos, favoreciéndose la aparición o el desarrollo de diversas patologías. De esta manera, los antioxidantes son capaces de alterar su propia estabilidad para evitar el perjuicio de otras moléculas imprescindibles para la vida (5).



**Figura 2.** Actividad antioxidante de la quercetina (6)

La quercetina consigue consiguiendo esta acción antioxidante a través de su efecto sobre distintas vías. Por un lado, actúa sobre los niveles de glutatión induciendo la síntesis de este a nivel de la enzima glutatión peroxidasa, que a su vez podrá ser utilizado como donante de hidrógeno por la enzima superóxido dismutasa con el fin de capturar los radicales libres de oxígeno que se generan en distintas reacciones que acontecen en nuestro organismo. Asimismo, la quercetina es capaz de promover la expresión de otras enzimas endógenas con capacidad antioxidante como la catalasa, y posee un efecto inhibidor de vías de señalización y enzimas con capacidad oxidativa como la acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa, así como neutraliza la endotoxemia inducida por los lipopolisacáridos (LPS) y disminuye la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) (6).

Otro de los efectos de la quercetina es su **actividad antiinflamatoria**. Inhibe la producción de factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) por parte de los macrófagos y modulando el factor nuclear kappa B (NF-kB), la IL-8 sintetizada por los LPS producidos en las células pulmonares, el ARNm en las células gliales inducidos por LPS de TNF- $\alpha$  e interleucina (IL)-1 $\alpha$ , las enzimas proinflamatorias ciclooxigenasa y lipoxigenasa, la liberación de citoquinas proinflamatorias, la liberación de histamina y serotonina por parte de los mastocitos, la actividad del proteasoma o la diferenciación y migración de los linfocitos T (7).

Así pues, dados sus múltiples beneficios y más que escasos efectos adversos, la quercetina se erige como un aliado de suma utilidad para la prevención y tratamiento de diversas patologías.

# 1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

## Justificación

En diciembre de 2019 se notificaron los primeros casos de una neumonía atípica en Wuhan (China), identificándose día más tarde al patógeno como un nuevo coronavirus al cual se denominó SARS-CoV-2. El número de contagios y muertes se incrementó en todo el mundo, comenzando una pandemia que trajo consigo una gran crisis sanitaria y económica. En este contexto, los esfuerzos de los científicos se centraron en descubrir su etiopatogenia con el propósito de hallar tratamientos eficaces contra la infección. La quercetina ha sido ampliamente estudiada por su actividad antioxidante, antiinflamatoria y senolítica, habiendo demostrado su potencial terapéutico frente a patologías de base inmune e inflamatoria.

## Objetivos

1. Revisión bibliográfica de los mecanismos de entrada utilizados por el SARS-CoV-2 y la posible acción de la quercetina frente a ellos.
2. Analizar los posibles efectos antiinflamatorios de la quercetina en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2.
3. Evaluar los resultados de los ensayos clínicos basados en la suplementación de quercetina en pacientes con SARS-CoV-2.
4. Examinar los efectos sinérgicos de la quercetina con otros tratamientos antivirales.
5. Revisar los conocimientos actuales de la quercetina en patologías oncológicas y cardiovasculares.
6. Estudio de la biodisponibilidad de la quercetina y sistemas de administración.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

**Diseño.** Se ha realizado una revisión de la bibliografía sobre el manejo de la quercetina y sus aplicaciones terapéuticas, incluyendo revisiones sistemáticas, artículos y estudios científicos.

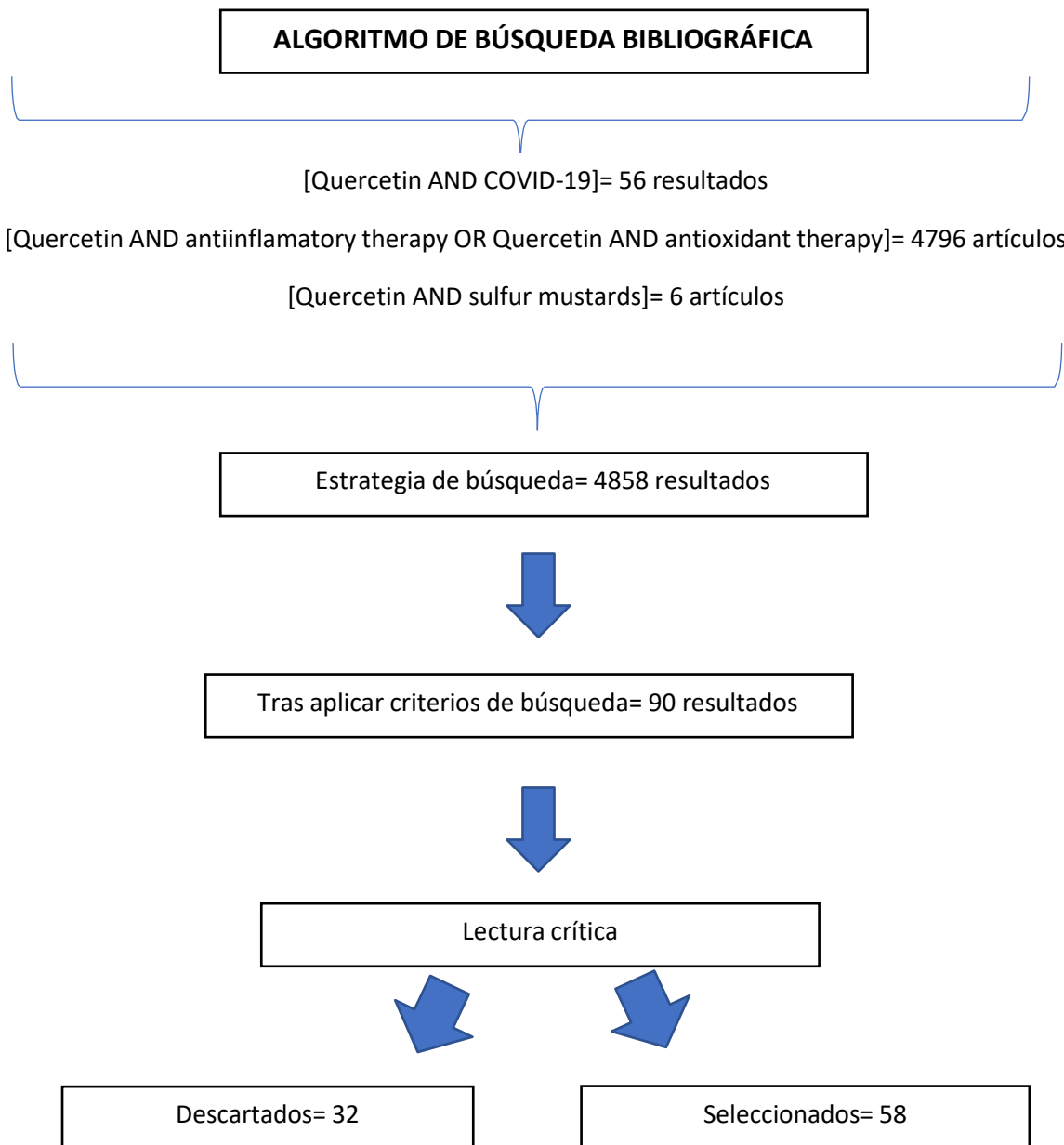
**Estrategia de búsqueda.** Se han utilizado las bases de datos Pubmed y Web of Science en la búsqueda de artículos publicados por distintos autores internacionales en cuanto a actualizaciones en las aplicaciones terapéuticas de la quercetina. Los tesauros utilizados en ambas bases de datos han sido: *quercetin*, *COVID-19*, *antiinflammatory therapy*, *antioxidant therapy* y *sulfur mustards*. Asimismo, se han analizado las referencias bibliográficas de algunos de los artículos escogidos con el fin de completar la búsqueda con estudios relacionados con el tema.

**Criterios de inclusión y exclusión.** Se han incluido principalmente revisiones y revisiones sistemáticas, así como artículos disponibles a texto completo cuyo título y *abstract* se ajustaban a la temática y a los propósitos de la revisión, encontrándose la mayoría en inglés y alguno en castellano. En la búsqueda han sido excluidos aquellos artículos de una antigüedad superior a 4 años para ajustarse a los objetivos de la revisión, con la excepción de uno de los artículos empleados en el apartado 4.6, que data de 2016, por el interés de sus resultados.

**Extracción de datos.** Tras aplicar los criterios de búsqueda se han obtenido 90 artículos, de los que, tras realizar una lectura crítica de los resúmenes, se seleccionaron 58.

**Análisis de datos.** La información se ha estructurado en dos partes: una primera sobre el efecto de la quercetina sobre el SARS-CoV-2 y una segunda sobre sus propiedades en otras patologías.

**El gestor bibliográfico utilizado ha sido Mendeley.**



**Figura 3.** Algoritmo de búsqueda bibliográfica (Figura de la autora)

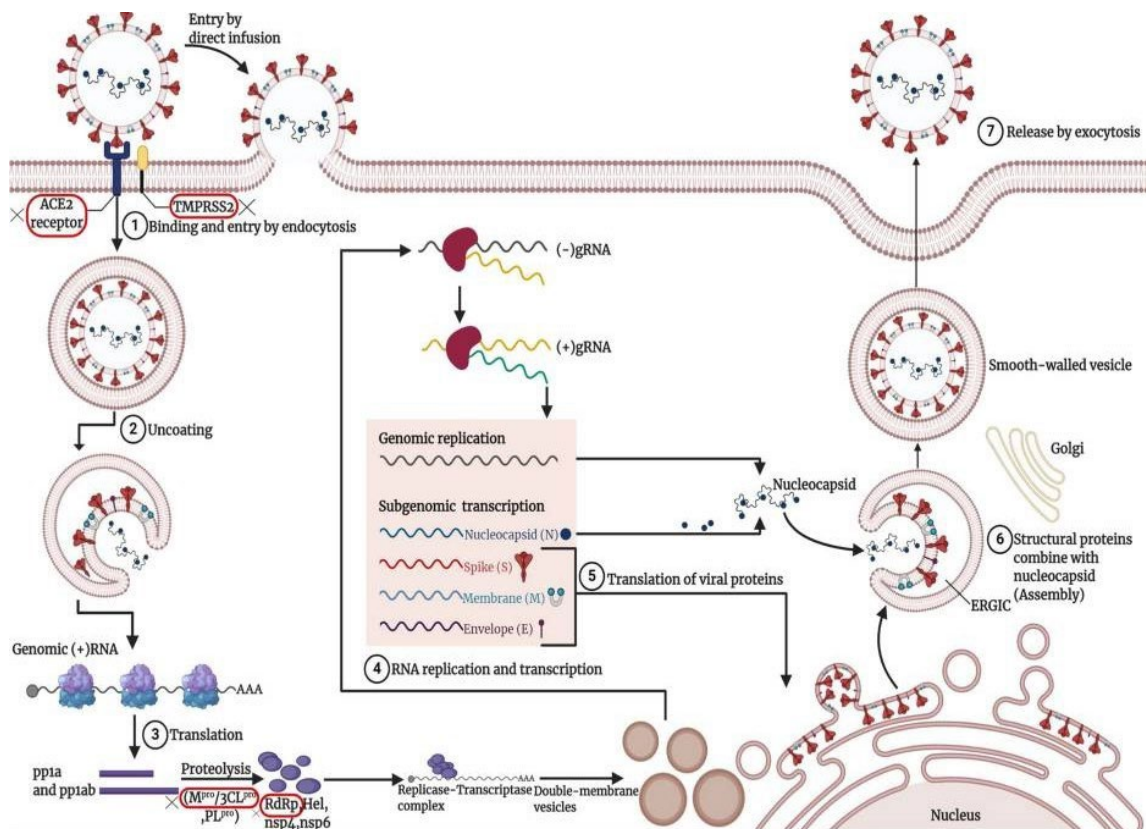
## 4. RESULTADOS

### 4.1 QUERCETINA Y COVID-19

La enfermedad por COVID-19 fue notificada por primera vez en diciembre de 2019 en Wuhan (China), declarándola la Organización Mundial de la Salud como pandemia el 11 de marzo de 2020. Su sintomatología incluye desde la presencia de tos, fiebre, fatiga, cefalea o cierto grado de disnea hasta manifestaciones de mayor gravedad como el síndrome de distress respiratorio, tromboembolismo, lesiones cardíacas o el fallo multiorgánico, entre otros (8). A fecha de 16 de mayo de 2022, se han registrado alrededor de 521 millones casos en todo el mundo, y más de 6 millones de personas han fallecido a causa de esta enfermedad (9). Ante este escenario, el hecho de hallar tratamientos con potencial para mejorar los síntomas o incluso llegar a prevenir la enfermedad se ha convertido en uno de los propósitos fundamentales de la investigación científica a nivel mundial. En este sentido, los polifenoles, familia a la que pertenece la quercetina, han sido históricamente objeto de estudio por sus propiedades antivirales, antioxidantes, antiinflamatorias e inmunomoduladoras, y junto con su magnífico perfil de seguridad, pueden resultar de gran provecho en la dura batalla que nos acontece contra el síndrome respiratorio agudo grave por Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) (8).

Los *Coronaviridae* constituyen una familia de virus ARN que ocasionan infecciones leves del tracto respiratorio, constituyendo precisamente las células del epitelio respiratorio y gastrointestinal el principal objetivo de su acción. En lo que al **SARS-CoV-2** respecta, se trata de un virus ARN monocatenario positivo formado por cuatro proteínas fundamentales, como son la proteína de la nucleocápside (N), esencial para la transcripción y traducción del virus; la proteína Spike (S), clave en la entrada del virus en el huésped; la proteína de membrana (M) y la proteína de envoltura (E), imprescindibles para el ensamblaje y emisión de los viriones. Asimismo, el SARS-CoV-2 cuenta con una serie de proteínas no estructurales que dan lugar a la enzima ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp), la proteasa similar a la 3-quimi tripsina (3CLpro) y la

proteasa similar a la papaína (PLpro), englobándose estas dos últimas dentro de las proteasas principales (Mpro) (10).



**Figura 4.** Ciclo de infección del SARS-CoV-2. En rojo, se rodean las dianas donde la quercetina podría realizar su acción terapéutica (10)

Su transmisión se realiza a través de gotitas provenientes de la exhalación de las personas infectadas. Su periodo de incubación oscila de 3 a 14 días. La clínica resultante de la infección es diversa, erigiéndose la tos seca, la fiebre y la disnea como los síntomas principales, si bien es cierto que existen pacientes asintomáticos. Se han descrito factores de riesgo que condicionan un peor pronóstico, tales como la edad avanzada o la presencia de ciertas comorbilidades, fundamentalmente patologías a nivel cardiovascular, metabólico y pulmonar. Desde el inicio de la pandemia, se han probado numerosos tratamientos con el objetivo de lidiar con la infección, entre los que destacan el uso de Hidroxicloroquina, Remdesivir, Tocilizumab, glucocorticoides, antibióticos como la azitromicina o el plasma de pacientes convalecientes entre otros, a la espera de

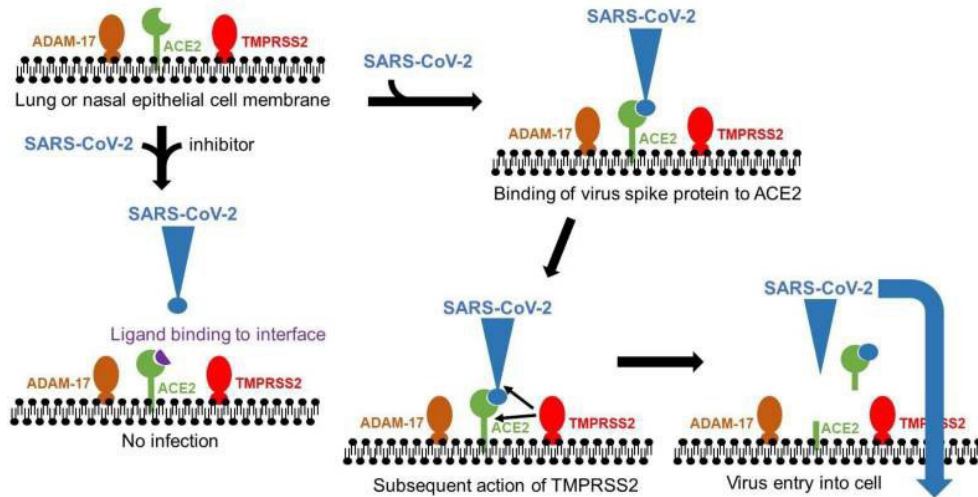
vacunas efectivas, hecho que afortunadamente en el momento actual la comunidad científica ha conseguido desarrollar (11).

Con esta finalidad, se han desarrollado modelos de estudio de acoplamiento molecular mediante programas informáticos para detectar compuestos con posible actividad frente al SARS-CoV-2. Estos estudios consisten en la selección de fármacos que hayan demostrado actividad antiviral frente a virus genéticamente similares y posibles proteínas diana en este caso del SARS-CoV-2, analizando posteriormente mediante softwares la afinidad de la unión del complejo proteína-ligando y sus interacciones. Así, se establece la energía libre de unión entre receptor y ligando, siendo esta menor cuanto mayor es la fuerza de interacción entre ambos. Estos métodos suponen un gran avance a la hora de detectar de una manera más rápida y con menores costes posibles candidatos que hagan frente al virus que luego podrán ser objeto de ensayos para comprobar dichos resultados. De esta manera, se han hallado diversos compuestos clásicamente utilizados por la medicina tradicional china con potencial terapéutico, entre los que destaca la quercetina. Este flavonoide ya había sido objeto de estudio en el tratamiento de otras enfermedades, sobresaliendo precisamente por su actividad antiviral ya que es capaz de interferir en la entrada de los patógenos y regular la respuesta del sistema inmune frente a ellos (11) (12).

En la actualidad, se ha constatado cómo la quercetina es capaz de hacerle frente mediante distintos mecanismos. Uno de los objetivos más destacados son la **3CLpro** y la **PLpro**, las cuales se engloban dentro de las **Mpro**. Estas proteasas, encargadas procesar las poliproteínas virales producidas a partir del ARN viral, suceso necesario para que las proteínas virales sean activas y efectivas a nivel individual, son inhibidas por la quercetina, impidiendo la replicación del SARS-CoV-2 (13). Además, la PLpro parece estar implicada en la escisión de la ubiquitina y una proteína similar a la ubiquitina, esto es, el gen 15 estimulado por el interferón (ISG15), siendo el resultado de ello una disfunción de la respuesta inmune innata (14) (15).

La interacción de la proteína S con la enzima convertidora de la angiotensina-2 (**ECA-2**) supone uno de los eventos iniciales en la patogénesis de la enfermedad. La ECA-2 está presente en las células del epitelio pulmonar, las células del endotelio arterial y

venoso, en el epitelio intestinal y en epitelio tubular renal. Cuando se produce la interacción entre el SARS-CoV-2 y la ECA-2, las proteasas ADAM-17 y TMPRSS17, también localizadas en la superficie del epitelio, separan la ECA-2 y la proteína S, desencadenándose el comienzo de la invasión. La quercetina resulta altamente eficaz actuando como ligando de la ECA 2, impidiendo por tanto la entrada del virus e interrumpir el proceso de infección desde el inicio (Figura 5) (16).



**Figura 5.** Representación de la interacción entre el SARS-CoV-2 y la enzima convertidora de la angiotensina-2 (16)

Para lograrlo es necesaria una adecuada concentración de quercetina en el sitio de acción, siendo necesarios aproximadamente 7  $\mu\text{M}$  para lograr una inhibición del 50% en base a modelos informáticos. Sin embargo, administrando la quercetina vía oral no se podrían conseguir tales concentraciones aún a dosis altas. Es por ello que otras vías de administración como aerosoles nasales podrían ser resultar de gran interés, habiendo demostrado eficacia anteriormente este tipo de sistemas en modelos animales para el tratamiento de la rinitis alérgica, aunque serían necesarios más estudios que ahondasen en el tema de la biodisponibilidad. Además, los pacientes con factores de riesgo cardiovascular podrían beneficiarse aún más del tratamiento con quercetina, ya que por un lado es de utilidad para su patología de base y por otro resultaría positivo su uso ya que se ha constatado cómo estos pacientes suponen un grupo de riesgo para la infección por SARS-CoV-2. No obstante, habría que vigilar las dosis terapéuticas de quercetina para evitar posibles efectos secundarios (16) (17).

Asimismo, la quercetina ha demostrado interferir en la acción de la enzima **RdRp**, deteniendo así la replicación viral, e inhibir al **gen TMPRSS2** que codifica la enzima proteasa transmembrana serina 2, la cual interviene en la endocitosis viral al contribuir en la escisión de la ECA-2 y la proteína S (18). Además, la quercetina puede actuar como ionóforo y propiciar la entrada del zinc a través de la membrana plasmática. El zinc, por su parte, es capaz de inhibir a la RdRp al producir un aumento del pH del interior de las células (19).

Tras la entrada en las células a partir del receptor ECA-2, la infección induce la activación de macrófagos, monocitos, citoquinas y la respuesta inmune adaptativa mediada por linfocitos B y T. A su vez, las citoquinas instan a los monocitos y linfocitos T principalmente a dirigirse al lugar de la infección, es decir, a las vías respiratorias, generando un microambiente inflamatorio que origina las complicaciones pulmonares. Entre las quimiocinas y citoquinas que más parecen estar implicadas en la infección por SARS-CoV-2, destacan la IL-6, la IL-10, la IL-1 $\beta$ , el TNF- $\alpha$ , la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP1), el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) y la proteína inducible 10 (IP-10), de las cuales se han constatados niveles séricos aumentados en pacientes infectados. Además, existe una estrecha correlación entre concentraciones plasmáticas y la gravedad y las complicaciones asociadas a la infección (20).

De esta forma, se ha observado que en los pacientes con COVID-19 grave existiría un patrón de leucocitosis con neutrofilia, una disminución de las células *Natural Killer* (células NK), descenso en la concentración y actividad de los linfocitos T, y con ello, una alteración en la respuesta inmune. Las demoras en la producción de anticuerpos por parte de los linfocitos B se asocian también a casos de COVID-19 más graves. La edad avanzada, la presencia de comorbilidades que generen un estado inflamatorio basal como la diabetes y el padecimiento de patologías cardiovasculares y neurodegenerativas constituyen factores de riesgo que influyen en la gravedad de la infección (21). Otras alteraciones relacionadas con un pronóstico adverso son la disminución de albúmina y el aumento de lactato deshidrogenasa, bilirrubina, creatinina, troponina cardíaca, dímero D, procalcitonina, proteína C reactiva y prolongación del tiempo de protrombina (22).

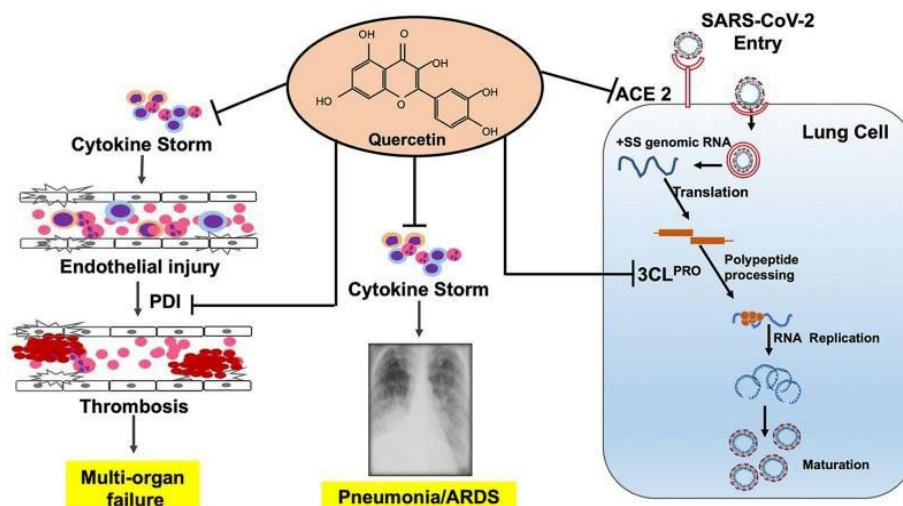
Así pues, el grado de respuesta del Sistema Inmunitario frente al SARS-CoV-2 está íntimamente relacionado con la gravedad de la sintomatología y la morbimortalidad de los pacientes, verificándose niveles de marcadores de inflamación inferiores en asintomáticos, pero a su vez respuestas inflamatorias más débiles en pacientes graves y una supervivencia menor. Según el estudio publicado por Manjunath y colaboradores en 2022, el comienzo del **síndrome de liberación de citoquinas** (figura 6) está mediado por el estímulo de señales del factor NF- $\kappa$ B (que se encarga de regular la transcripción de diversos genes relacionados con la respuesta inmune) y la síntesis de varias interleucinas como IL-1 $\beta$  e IL-6, así como el TNF- $\alpha$  y afirma que la quercetina capaz de contrarrestar estos efectos. Asimismo, a través de su efecto neutralizador de los lipopolisacáridos, induce una disminución de los infiltrados de linfocitos y neutrófilos, de citoquinas a nivel pulmonar y de la síntesis de IL-6 por parte de las células dendríticas y neutrófilos.

Además, la autora afirma que el **factor nuclear eritroide 2 (NRF2)**, que se encarga de regular la transcripción de varios genes con poder antioxidante y se activa en respuesta a situaciones de producción radicales libres, es capaz de atenuar el síndrome de liberación de citoquinas. De esta forma, el NRF2 inhibe la síntesis de IL-6, NF- $\kappa$ B, quimiocinas y citoquinas proinflamatorias y mejora la supervivencia de los pacientes. El efecto agonista de la quercetina sobre este factor supone otro de los mecanismos de inmunomodulación de este flavonoide.

Por otro lado, este mismo grupo de investigación ha indagado sobre el papel de la **proteína disulfuro isomerasa (PDI)**, relacionada con la formación de fibrina y con el acúmulo de plaquetas en el sitio de la lesión. Los autores apuntan que la quercetina es capaz de inhibir a esta proteína, por lo que podría resultar ventajosa su suplementación en este sentido, fundamentalmente en pacientes con patologías graves de base (23).

También se ha observado un incremento en la activación y agregación plaquetaria en pacientes graves. En este sentido, Demopoulos destaca el papel del **factor activador de plaquetas** (*platelet-activating factor* o **PAF** por sus siglas en inglés). Este factor participa en la génesis de microtrombos pulmonares y la producción de citoquinas proinflamatorias al estimular a células del sistema inmune, plaquetas y células

endoteliales. Así pues, el autor señala que la quercetina es capaz de inhibir la síntesis de PAF, la agregación plaquetaria, la activación de los mastocitos y la consecuente producción de citoquinas (24).



**Figura 6.** Algunos de los lugares de acción de la quercetina frente a la infección por SARS-CoV-2 (23)

En relación con la afectación multisistémica que se produce en los pacientes con COVID-19, se ha propuesto una posible alteración en el **sistema ubiquitina-proteasoma** (*Ubiquitin-Proteasoma System* o **UPS**) y **autofagia** por parte del SARS-CoV-2. Estos sistemas cooperan en la destrucción de las proteínas intracelulares deterioradas y forman parte de la inmunidad innata y adaptativa, participando en la coordinación de la respuesta inflamatoria y en la presentación y procesamiento antigénico. El SARS-CoV-2, además de producir un estado proinflamatorio, genera una falta de fusión entre lisosomas y autofagosomas, interfiriendo su propia eliminación, y favoreciendo en definitiva la propagación de la infección. Ello podría ser parte de la justificación de la disfunción vascular, miocárdica y neuronal que se produce en algunos de los pacientes, ya que en estos territorios la autofagia se erige como uno de los pilares fundamentales de la supervivencia celular. Los efectos antiinflamatorios e inmunomodulares de la quercetina subyacen en cierta medida de su capacidad de modulación de la autofagia y el UPS. Por consiguiente, se ha sugerido la suplementación con quercetina en base a los múltiples beneficios que podría aportar en la mitigación de los efectos multisistémicos de la infección (25).

Con el objetivo de hallar evidencia en cuanto a la suplementación con quercetina en pacientes con COVID-19, Di Pierro y colaboradores realizaron un ensayo clínico en 2021 con 152 pacientes ambulatorios que dieron positivo para la infección de SARS-CoV-2. Todos los integrantes del estudio fueron atendidos según las pautas estándares hospitalarias, y los 76 participantes del grupo de intervención recibieron una pauta de suplementación con 1000 mg de quercetina diarios divididos en dos tomas durante un mes. Así pues, se reveló que la suplementación quercetina diariamente en pacientes ambulatorios con COVID-19 es capaz de reducir de manera significativa tanto ingresos como el tiempo de estancia hospitalaria, la necesidad de oxigenoterapia y de cuidados intensivos, y la mortalidad. En el grupo de control, el 28,9% de los pacientes requirieron ingreso hospitalario (siendo la duración de esta de  $6,77 \pm 3,08$  días), el 19,9% precisó soporte ventilatorio, el 10,5% ingresó en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y el 3,9% falleció. En cambio, en el grupo de intervención, tan solo el 9,2% ingresaron (con una duración de la estancia hospitalaria de  $1,57 \pm 0,53$  días), el 1,3% requirió ventilación, y ninguno de los pacientes ingresó en UCI ni falleció. Tras hallar diferencias en cuanto a la distribución de las comorbilidades entre ambos grupos, y pese a que se evidenció que la hospitalización y las comorbilidades eran dos variables independientes, se realizó un nuevo análisis donde solo se consideró a los pacientes sin comorbilidades. De esta forma, en el grupo de control, el 22,6% de los pacientes requirieron ingreso hospitalario (siendo la duración de esta de  $5,14 \pm 2,79$  días), el 12,9% precisó soporte ventilatorio, el 6,5% ingresó en UCI y el 6,5% falleció. En cambio, en el grupo de intervención, tan solo el 8,5% ingresaron (con una duración de la estancia hospitalaria de  $1,25 \pm 0,5$  días), y ninguno de los pacientes necesitó oxígeno, ingreso en UCI ni falleció. Se sugiere que en este efecto protector se hayan podido aunar la capacidad interacción de la quercetina con las proteasas 3CLpro y PLpro y con la proteína S viral junto con la acción antiinflamatoria, antioxidante y antitrombótica de la quercetina y su capacidad de inhibir a la glicoproteína P y con ello la tormenta de citocinas como ha demostrado contra otros virus respiratorios. Además, la utilización de quercetina formulada junto a lecitina de girasol supera el obstáculo en lo que a su biodisponibilidad se refiere, aumentando hasta 20 veces su tasa de absorción respecto a la formulación oral pura. No obstante, recomiendan considerar estos resultados con cautela, ya que este estudio

contó con bastantes limitaciones, tales como la ausencia de doble ciego y el control con placebo, así como la falta de monitorización de parámetros inflamatorios (26).

En un segundo ensayo clínico realizado por el mismo autor con 42 pacientes con infección de leve a moderada por SARS-CoV-2, se estudió a los participantes de tal manera que los 21 integrantes del grupo control recibieron terapia estándar según las pautas hospitalarias y a los 21 pacientes del grupo de intervención se les pautó además un suplemento de quercetina, recibiendo 500 mg en tres dosis al día durante la primera semana, y 500 mg en dos diarias en la segunda semana. Por un lado, se desveló un aumento significativamente estadístico en la eliminación viral, siendo del 76% en el grupo suplementado con quercetina en comparación con un 9,5% en el grupo de control. Después 2 semanas, todos los integrantes del grupo suplementado obtuvieron un resultado negativo en las pruebas de detección a diferencia del grupo control, donde en 2 de los participantes persistió el positivo. Por otra parte, a los 7 días se alcanzó la resolución completa de la sintomatología en un 57% de los pacientes del grupo de intervención frente al 19% en los controles, sin hallarse diferencias significativamente estadísticas entre ambos grupos a las 2 semanas. Respecto a los parámetros analíticos, se evidenció una mejora de la cifra de lactato deshidrogenasa y ferritina en el grupo con quercetina. Asimismo, ninguno de los pacientes del grupo de intervención requirió ingreso hospitalario ni en UCI y tampoco se registraron fallecimientos, mientras que 1 de los integrantes del grupo control fue ingresado en UCI y falleció. Además, los pacientes a los que se les pautó quercetina no sólo no informaron de efectos deletéreos derivados de dicha suplementación, sino que informaron de una mejoría en la astenia y el apetito. Cabe destacar de nuevo que se trata de un estudio con limitaciones en cuanto al número de pacientes, a la ausencia de doble ciego y de control con placebo, constituyendo resultados preliminares prometedores para seguir investigando en esta cuestión (27).

Asimismo, Rondanelli y sus colaboradores realizaron un estudio publicado en 2022 sobre la suplementación profiláctica con quercetina en 120 sanitarios. De esta forma, los 60 pacientes del grupo de intervención recibieron 500 mg de quercetina diarios repartidos en dos tomas, y los otros 60 participantes del grupo de control recibieron

placebo. La formulación utilizada para la administración de la quercetina fue en forma de fitosoma, consiguiéndose una menor degradación de la misma por parte de la microbiota intestinal y con ello una mejor absorción, así como una mejor biodisponibilidad oral. Como resultado, de los 5 infectados en el periodo de seguimiento, tan solo 1 pertenecía al grupo de intervención, el cual además tuvo una evolución más favorable y obtuvo la mejoría clínica completa en 7 días frente a los 17 días de los infectados del grupo control, sin necesidad de ingreso hospitalario por parte de ninguno de los participantes. Además, la suplementación con quercetina supuso un factor protector frente a la infección en los meses posteriores al estudio, a los 5 meses, siendo la supervivencia libre de COVID-19 a los 5 meses del 99,8% en los sujetos del grupo de intervención mientras que en el grupo control fue del 96,5% (28).

Como expone el artículo de Lee, el SARS-CoV-2 provoca un gran daño celular y cambios biológicos en las células infectadas que desembocan en un estado de senescencia celular, el cual se acompaña de un fenotipo secretor asociado a la senescencia (*senescence-associated secretory phenotype* o SASP por sus siglas en inglés) caracterizado por la síntesis de citoquinas proinflamatorias, factores procoagulantes y proteasas que degradan la matriz extracelular. Ello justificaría la tormenta de citoquinas, la puesta en marcha de los macrófagos, el estado protrombótico, la activación plaquetaria y la lesión del endotelio presente en los pacientes con COVID-19. En el estudio realizado por Lee, se constató la presencia de marcadores de senescencia en el epitelio de las vías respiratorias superiores y niveles plasmáticos elevados de factores SASP. Por tanto, en base a estos hallazgos, la eliminación de las células senescentes puede aliviar el curso de la infección, erigiéndose como una posible diana terapéutica. La quercetina resulta una potencial candidata dada su actividad senolítica y acción multifactorial. En dos ensayos clínicos aleatorizados realizados en pacientes con la infección confirmada y síntomas leves, se demostró cómo la actuación sobre la senescencia condujo a una mejora en la convalecencia de los pacientes. Así, el uso de quercetina produjo una disminución del tiempo hospitalario, la demanda de oxígeno suplementario, la necesidad de ingreso en UCI y la mortalidad (29).

Por otro lado, Shohan y colaboradores realizaron un ensayo clínico con 60 pacientes en estado grave por la infección por SARS-CoV-2 con el propósito de comparar la administración combinada de **fármacos antivirales** como Remdesivir o Favipiravir junto con 1000 mg diarios de quercetina durante una semana en el grupo de intervención, frente al tratamiento en exclusiva con dichos fármacos en el grupo control. Así pues, por un lado, se mostró una disminución en el tiempo ingreso hospitalario (4,63 días de media desde la intervención hasta el alta en el grupo de control frente a 3,13 días de media en el grupo con quercetina). Por otro lado, se evidenció una mejoría significativa en los parámetros clínicos, como la saturación de oxígeno, frecuencia respiratoria y temperatura corporal, y analíticos de los pacientes, tales como el recuento plaquetario, la hemoglobina, los niveles de D-Dímero, la proteína C reactiva, las enzimas creatina quinasa, lactato deshidrogenasa y fosfatasa alcalina, los niveles séricos de citoquinas involucradas en la patogénesis de la infección (IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ ). Sin embargo, no se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto al número de ingresos UCI y su estancia, la cifra de pacientes dados de alta y la mortalidad; si bien cabe destacar que los resultados estuvieron próximos a la significación. Con todo ello, recomiendan la administración profiláctica y terapéutica de quercetina como parte de la terapia complementaria en el manejo de los pacientes graves de COVID-19 (30).

La **vitamina C** es ampliamente conocida por sus propiedades antivirales, ya que modula la síntesis de citoquinas y con ello reduce la inflamación, mejora la disfunción endotelial y recupera la función mitocondrial. En este sentido, la administración conjunta de vitamina C y quercetina puede resultar sumamente beneficiosa. Por un parte, detiene la entrada, replicación, funcionamiento enzimático y fase de ensamblaje viral. Por otra parte, se potencia la actividad del sistema inmune a través de la síntesis de interferón- $\alpha$  y el estímulo de la acción linfocitaria y fagocítica. Cabe destacar la acción de reciclaje de la quercetina oxidada que realiza la vitamina C, optimizando sus efectos antioxidantes, inmunoprotectores y, en definitiva, antivirales. Ello supondría un tratamiento suplementario y profiláctico con un buen perfil de seguridad, eficaz y económico (31) (32). En esta línea, Arslan y colaboradores realizaron un estudio que evidenció cómo la profilaxis con quercetina y vitamina C son útiles para la prevención

de la infección por el SARS-CoV-2. Para ello, se suplementó a diario durante 3 meses a 71 sanitarios con 500 mg de vitamina C, 500 mg de quercetina y 500 mg de bromelina divididas en 2 dosis, comparándolo con otros 42 sanitarios como grupo control. Así, se constató que 9 integrantes del grupo de control contrajeron la infección, mientras que en el grupo de intervención tan solo un participante resultó infectado (33).

La **vitamina D** está siendo objeto de estudio en relación con el SARS-CoV-2 por su acción inmunomoduladora y antiinflamatoria. La administración conjunta de vitamina D y quercetina produce inhibición de la enzima convertidora de la angiotensina-2, alterándose la unión de la espícula del SARS-CoV-2 y con ello la entrada del virus en las células (34). En el estudio realizado por Glinsky, la quercetina ha demostrado inhibir la expresión de 98 de 332 genes humanos que codifican proteínas que son objetivos del SARS-CoV-2, por lo que podría obstaculizar la función de 23 de 27 de las proteínas virales. Por otra parte, la vitamina D fue capaz de interferir en la expresión de 84 de estos 332 genes humanos, dificultando potencialmente la función de 19 de 27 de las proteínas del SARS-CoV-2. Asimismo, se estudió la hormona estradiol, que es capaz de interrumpir la función de 26 de las 27 proteínas virales. Por ello, este grupo de investigación ha realizado ensayos clínicos, administrando conjuntamente: vitamina D + quercetina + estradiol, obteniendo unos mejores resultados la administración de estas sustancias en monoterapia (35).

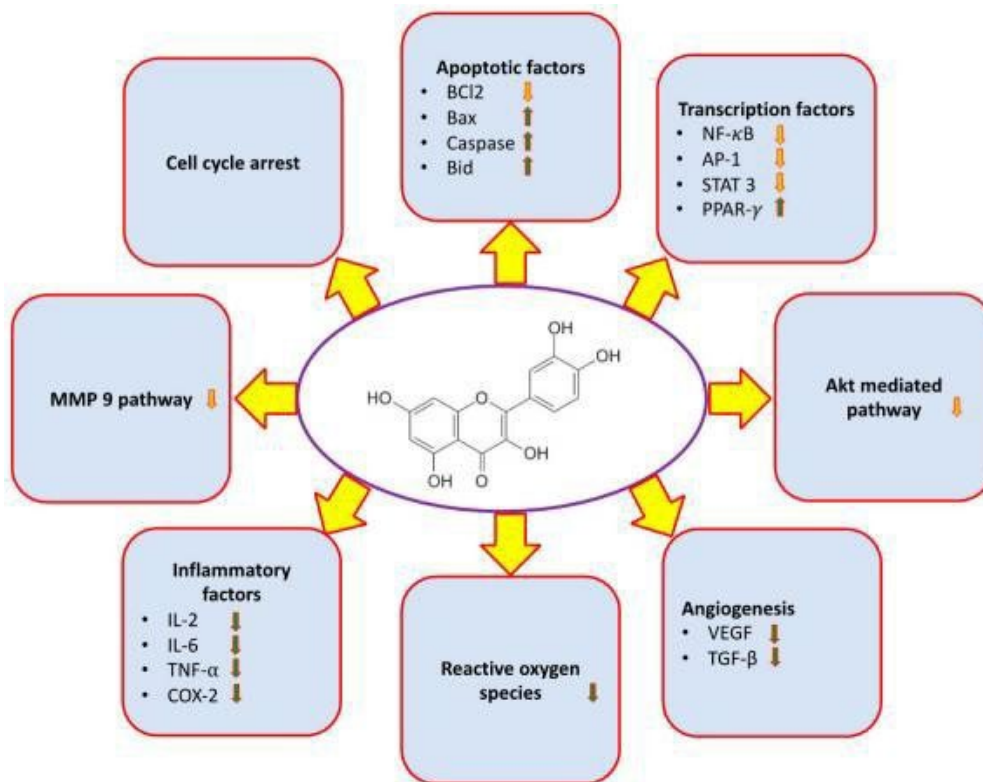
Los efectos deletéreos de la infección por SARS-CoV-2 pueden prolongarse en el tiempo, originando un síndrome post-agudo meses después del contagio denominado **Síndrome COVID-19 persistente**. Se asocia a síntomas multisistémicos, entre los que destacan la presencia de fatiga, deterioro cognitivo y confusión mental. La sintomatología neurológica asociada a este síndrome podría estar producida por los efectos del SARS-CoV-2 a nivel cerebral de manera directa, por invasión del virus a través de la barrera hematoencefálica o del tracto del nervio olfatorio, o indirecta, mediante la lesión de las células endoteliales, estimulación de mastocitos e inflamación perivascular. En definitiva, aunque la neuropatogénesis aún no sea del todo conocida, se produce sin ningún tipo de interrupción ya que los anticuerpos no parecen cruzar la barrera hematoencefálica, contribuyendo a la patogénesis de la COVID-19 prolongada. En base

a la prevención y tratamiento del síndrome COVID persistente, están utilizando la quercetina en combinación con otro flavonoide conocido como luteolina. Sus efectos beneficiosos provienen de sus propiedades antivirales, su capacidad de inhibir la entrada del SARS-CoV-2 al interior de las células y de impedir la activación de la microglía y de los mastocitos. Así, combaten la neuroinflamación y con ello los síntomas neuropsiquiátricos asociados al síndrome (36).

En relación con sus efectos multisistémicos, el SARS-CoV-2 puede ocasionar el fallo de órganos vitales, detectándose una cantidad nada desdeñable de pacientes con COVID-19 e **insuficiencia renal aguda**. Su incidencia en estos pacientes es variable, aumentando en aquellos casos graves y críticos. El daño renal, a su vez, condiciona un peor pronóstico y una mayor letalidad, ya que los trastornos en la función renal generan una disminución en el aclaramiento de las sustancias de deshecho, una alteración de la homeostasis del agua, de los electrolíticos y del equilibrio ácido-base y un incremento en la producción de mediadores de la inflamación y sustancias vasoactivas. Asimismo, en casos graves, la consecuencia final es la enfermedad renal crónica y requieren de diálisis. En el estudio publicado por Leite en 2020, en los pacientes a los que se les administró quercetina se frenaba el descenso de la tasa de filtrado glomerular y el aumento de los niveles de urea y de creatinina en sangre. Este efecto de la quercetina proviene de su poder antioxidante y antiinflamatorio, siendo una excelente sustancia nefroprotectora. El autor expone que los mecanismos de acción implicados son la reducción los niveles renales de ROS, la extensa emisión de mediadores inflamatorios como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  o IL-6 y regulando los macrófagos a través del NF- $\kappa$ B y del factor regulador de interferón 5 (IRF5). Así pues, interfiere en las disfunciones renales relacionadas con la sepsis, la isquemia y las sustancias nefrotóxicas, siendo como una sustancia primordial en el tratamiento del deterioro de la función renal, y, en definitiva, la morbimortalidad asociada al empeoramiento del estado clínico de los pacientes infectados con SARS-CoV-2 (37).

## 4.2 QUERCETINA Y PATOLOGÍA ONCOLÓGICA

El cáncer supone una de las principales causas de mortalidad en nuestro medio, además de una de las patologías con mayor impacto social y económico. La cirugía, la radioterapia, la quimioterapia y la inmunoterapia constituyen los pilares básicos en el tratamiento de los diversos tipos de cáncer. Con el propósito de hallar mejoras en la terapéutica de esta patología, otros compuestos han sido objeto de estudio como coadyuvantes. En este sentido, la quercetina, ya empleada en la medicina tradicional china desde hace siglos con este fin, se erige como una interesante candidata, dados sus escasos efectos secundarios y tóxicos en los ensayos con ella realizados (38) y la posibilidad de ejercer su acción a distintos niveles (figura 7) (39).



**Figura 7.** Principales moléculas y vías moduladas por la quercetina (39)

El **cáncer de páncreas** se erige como uno de los cánceres con un pronóstico más sombrío y una mayor mortalidad asociada, dada la ausencia de sintomatología hasta estadios avanzados y que esta sea inespecífica una vez se presenta. Así pues, sólo un 10-15% de los tumores sean resecables, lo que unido a que los resultados poco favorables que muchas veces produce la quimioterapia han suscitado el interés científico,

investigando la posibilidad de utilizar quercetina como una de las nuevas opciones de tratamiento efectivo. Esta isoflavona favorece la apoptosis y la autofagia al inhibir a la proteína *B-cell lymphoma 2* (Bcl-2) y potencia al gen p53, así como ejerce una acción antiinflamatoria disminuyendo la expresión de ciertas citoquinas y posee capacidad citotóxica sobre algunas líneas celulares. El uso de quercetina junto a gemcitabina potencia su acción anticancerosa en comparación a los resultados obtenidos del uso aislado del quimioterápico, además de poseer actividad citotóxica frente a células tumorales resistentes a la acción de la gemcitabina. La quercetina ha exhibido competencia en la prevención de la transición epitelial-mesenquimatosa (EMT por sus siglas en inglés), proceso clave en el desarrollo tumoral y la adquisición de capacidad de invasión tumoral. Además, ha mostrado su efecto inhibitorio sobre la proliferación y el crecimiento celular y en la progresión metastásica, siendo capaz de modular ciertas vías de señalización celular. Asimismo, quercetina produce una disminución del estrés oxidativo y con ello del efecto deletéreo producido sobre ciertas vías de señalización y proteínas que conducen a la inflamación, carcinogénesis y angiogénesis. Así pues, la quercetina se alza como una potencial candidata, ya que además de ejercer múltiples efectos anticancerígenos, se trata de un compuesto ampliamente disponible, con una toxicidad baja y económicamente accesible en comparación con otros posibles coadyuvantes (40).

En lo que al **cáncer de próstata** respecta, los estudios realizados con quercetina señalan su potencial utilización en terapias combinadas dados sus efectos citotóxicos selectivos sobre las células tumorales, la modulación que ejerce sobre la síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN), la inhibición que produce sobre el ciclo celular en la etapa G2/M, el control de ciertas vías de señalización que favorece la aparición de metástasis y su capacidad antiangiogénica. Uno de sus principales mecanismos proapoptóticos radica en su acción sobre la proteína *B-cell lymphoma- extra large* (Bcl-xL), integrante de la familia Bcl-2 que inhibe la apoptosis y que se encuentra sobreexpresada en tumores de alto grado, además de condicionar una menor respuesta a ciertos tratamientos. La quercetina favorece también la acción del ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL por sus siglas en inglés),

el cual se une algunas células cancerosas produciendo su destrucción. Además, sería útil en la prevención de este cáncer al inhibir de manera indirecta la expresión del receptor androgénico y el antígeno prostático específico. Asimismo, la quercetina promueve la actuación de otros tratamientos ya empleados sobre este tipo de cáncer. Por una parte, se ha evidenciado un mayor efecto apoptótico e inhibidor sobre el ciclo y la proliferación celular y el estrés oxidativo al asociarse con paclitaxel, y por otra parte ha demostrado revertir la resistencia al tratamiento con docetaxel y la potenciación de este quimioterápico asociando además disminuir la toxicidad asociada a su uso (41).

Similar a lo que ocurre con el cáncer de páncreas, el **cáncer de ovario** permanece generalmente silente hasta fases avanzadas de la enfermedad, lo que dificulta su diagnóstico precoz, constituyendo una de las principales causas de muerte dentro de los cánceres ginecológicos. Dado que las células tumorales pueden desarrollar resistencia a los tratamientos convencionales, se ha propuesto también el uso de fitoquímicos como parte del tratamiento del cáncer de ovario. La quercetina ya había mostrado en estudios previos su potencial papel en la prevención de este cáncer. Por un lado, es capaz de disminuir las ROS, y con ello, las mutaciones derivadas de la repercusión del estrés oxidativo sobre el ADN. Por otro lado, este flavonoide ha mostrado su citotoxicidad selectiva sobre las células malignas, provocando la apoptosis de estas cuando se suplementa a concentraciones mayores a las ingeridas con la dieta habitual. Este efecto es secundario a la acción de la quercetina estimulando por un lado vías que favorecen la apoptosis, como la activación del gen p53 o moléculas como Bax, caspasa-3 y caspasa-9, e inhibiendo mediadores como Bcl-2, como se ha evidenciado también en estudios experimentales. Precisamente, el p53 constituye uno de los pilares fundamentales de la acción de la quercetina, la cual, al favorecer su manifestación y fosforilación, genera un efecto proapoptótico y antioxidante a la vez que inhibe la progresión del ciclo celular. En este sentido, varios estudios han mostrado el poder de la quercetina a la hora de detener el ciclo celular, existiendo diversidad en cuanto a los hallazgos de la fase concreta en la que se produciría este fenómeno puesto que es capaz de actuar sobre varias vías implicadas en este proceso. En modelos experimentales, la quercetina ha exhibido su potencial repercusión sobre el cáncer de ovario promoviendo la apoptosis a

través de la vía de las caspasas, la generación de estrés oxidativo y la potenciación de la autofagia sobre las células cancerígenas, así como reduciendo el crecimiento celular y la capacidad metastásica. Asimismo, la quercetina podría constituir un adyuvante en el tratamiento del cáncer de ovario a través de su utilidad como sustancia radio y quimiosensibilizadora, observándose en el uso combinado de quercetina con los tratamientos estándar una mayor inhibición del crecimiento, la proliferación y el ciclo celular, a la vez que producía un aumento de agentes que promueven la apoptosis y el estrés oxidativo en las células tumorales. Del mismo modo, se ha comprobado que la quercetina también es capaz de intensificar la acción del TRAIL sobre las células cancerígenas, disminuyendo su supervivencia, fomentando su apoptosis y obstaculizando el desarrollo tumoral, evidenciando su papel sinérgico con otras terapias (42).

La quercetina posee actividad hepatoprotectora a través de la reducción del estrés oxidativo y de la inflamación asociada al consumo de tóxicos, y de su acción sobre vías celulares que intervienen en los procesos de proliferación celular previniendo la fibrosis y la enfermedad de hígado graso no alcohólico. Con ello, el uso de quercetina como parte de la terapéutica en el **cáncer hepático**, que constituye una importante causa de mortalidad en nuestro medio y cuyo tratamiento sistémico no siempre resulta efectivo, puede resultar de gran interés, aunque es necesario la realización de más ensayos para conocer con más exactitud sus facultades antitumorales. En modelos *in vitro*, la quercetina ha demostrado inhibir el crecimiento celular, además de promover la apoptosis, la autofagia y detener la progresión tumoral. Los hallazgos sobre la interrupción del ciclo celular resultan poco precisos, puesto que, aunque parece formar parte de las efectivas actuaciones de la quercetina sobre el cáncer hepático, no existe consenso entre los diversos estudios realizados en este sentido acerca de la fase en la que lo inhibiría ni sobre la proporción celular afectada. Asimismo, podría ser efectiva en la detención de los procesos de angiogénesis, migración e invasión celular, disminuyendo con ello de la capacidad metastásica del cáncer hepático. Su poder antioxidante también puede resultar muy beneficiosa en el tratamiento, así como su poder de quimiosensibilización. En modelos experimentales, se ha demostrado su

acción estimulando la autofagia y su potencial inhibitorio sobre el crecimiento tumoral mediante la suplementación de quercetina, si bien es cierto que los estudios *in vivo* son escasos y no se verificaron muchos de los hallazgos *in vitro*. Por otro lado, se ha puesto de manifiesto que el uso de nanopartículas para el transporte de la quercetina lleva consigo una mejora en su absorción y eficacia, habiéndose visto potenciada su acción citotóxica y su papel sobre diferentes rutas de señalización celular. Además, la quercetina podría resultar un coadyuvante en la terapéutica del cáncer hepático al favorecer la acción de otros tratamientos antitumorales (43).

Los **carcinomas de cabeza y cuello** constituyen otra de las posibles dianas terapéuticas de la quercetina. La sensibilidad de sus células a la acción del flavonoide varía según la concentración y la duración de su exposición, así como de la línea celular concreta. Analizando la actividad de la quercetina mediante microscopía óptica, se ha visto que induce cambios de conformación en las células, disminuyendo su tamaño, alterando la cromatina nuclear y produciendo finalmente su necrosis y apoptosis. El incremento de calcio asociado a la quercetina condiciona una reducción en el potencial de membrana de las mitocondrias y con ello modifica la expresión de proteínas relacionadas con la muerte celular, incrementando así la vía de las caspasas y agentes como Bak, Bad y Bid, TRAIL o el ligando Fas, a la vez que inhibe Bcl-2 y Bcl-xL. Sus efectos sobre el ciclo celular, de nuevo, varían según los estudios consultados, aunque parecen constatar en términos generales un incremento de las células en fase G2/M y una disminución de las células en fase G0/G1. La quercetina interfiere en la migración celular y en la EMT, potenciando la expresión de E-cadherina y claudina-1, esto es, marcadores epiteliales, a la vez que atenúa marcadores mesenquimales como vimentina, fibronectina o actina de músculo liso  $\alpha$ . La capacidad metastásica de los carcinomas de cabeza y cuello podría verse mitigada gracias al efecto de la quercetina sobre la acción de la metaloproteínasa de matriz (MMP), inhibiendo su actividad y con ello la capacidad proliferativa de las células; asimismo, potencia los efectos anticancerígenos del cisplatino, aumentando la sensibilidad de las células a su acción y promoviendo una mayor apoptosis (44).

La necesidad de nuevos tratamientos adyuvantes para mejorar los resultados de las terapias habituales se extiende al ámbito de los **cánceres hematológicos**, como son la leucemia mieloide aguda y los síndromes mielodisplásicos, habiéndose propuesto el uso de flavonoides como la quercetina para tal fin. Cabe destacar que los efectos de la quercetina, así como el lugar concreto en el que produce su acción varían según el tipo celular estudiado. En líneas generales, puede detener el crecimiento y la proliferación celular al impedir la progresión de los pasos G2/M o G1/S. La capacidad proapoptótica de la quercetina reside en la activación de diferentes rutas, estimulando proteínas que conducen a la muerte celular como Bax, el citocromo C o la vía de las caspasas, al mismo tiempo que inhibe proteínas antiapoptóticas como Bcl-2 y Bcl-xL. Asimismo, modula la señalización del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular-2 (VEGFR-2) mejorando con ello la sensibilización a los tratamientos quimioterápicos y un aumento de la citotoxicidad sobre las células tumorales en la leucemia mieloide aguda. Con ello, la quercetina se sitúa como un potencial inhibidor del VEGFR-2. Su capacidad antioxidante también resulta muy beneficiosa ya que mitiga los efectos secundarios derivados de otros tratamientos. Además, estudios recientes apuntan que la quercetina podría tener un papel modulador sobre los reguladores epigenéticos, alterando la expresión de varios genes y enzimas. Así, el potencial apoptótico de la quercetina estaría relacionado con la repercusión de este flavonoide sobre la acción de desmetilación del ADN y la potenciación realizada sobre las regiones promotoras de varios genes que favorecen la muerte celular (45).

Dentro del espectro de las neoplasias hematológicas, la quercetina también puede resultar interesante en el tratamiento de los linfomas. La quercetina favorece la apoptosis de las células cancerosas y detiene la progresión de la enfermedad. Asimismo, su poder inhibitorio sobre la capacidad metastásica de este tipo de tumores proviene de su modulación sobre el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y las MMP, descendiendo su actividad. También se ha comprobado que podría favorecer la acción de otros tratamientos quimioterapéuticos al cooperar con ellos de manera simultánea (46).

Paralelamente, la quercetina resulta beneficiosa en el tratamiento de **otros cánceres**. En el cáncer gástrico, disminuye el potencial metastásico de estos tumores, promueve la apoptosis e inhibe vías de señalización celular implicadas en el crecimiento tumoral. En lo que al cáncer colorrectal respecta, se ha puesto de manifiesto que la quercetina limita la supervivencia de las células tumorales con mutaciones en el gen K-RAS, favorece la apoptosis a través de su efecto sobre el p53 e intensifica la actividad de quimioterápicos como la doxorubicina. Asimismo, disminuye la viabilidad, la capacidad migratoria e invasiva de las células tumorales del cáncer oral. Su efecto inhibitorio sobre la EMT resulta provechoso en el cáncer de cérvix. Sobre el melanoma, este flavonoide induce la apoptosis, el crecimiento tumoral y la actividad proliferativa de las células cancerígenas, consiguiendo efectos similares en el cáncer de tiroides al activar la vía de las caspasas y ejerciendo su acción antiinflamatoria (47).

La dieta se ha convertido en uno de los principales objetos de estudio científicos con el propósito de hallar la manera de impedir o diferir la aparición de tumores. En este sentido, se ha puesto el foco sobre los compuestos fitoquímicos como la quercetina, dado su **potencial quimiopreventivo** y su amplio margen de seguridad. Uno de los mecanismos fundamentales de la quercetina con este fin es su característica reducción del estrés oxidativo, eliminando ROS y disminuyendo así el daño sobre el ADN y la génesis de mutaciones que pudieran derivar en una proliferación descontrolada. También es capaz de controlar el ciclo celular, interrumpiéndolo en la fase G2/M. También inhibe a la enzima topoisomerasa II, clave para la replicación del ADN y la separación de los cromosomas homólogos. Su estímulo sobre la apoptosis resulta esencial para la quimioprevención, conduciendo a la muerte celular de las células cancerosas sin afectar al crecimiento de las células normales. Asimismo, la quercetina produce la degradación de la proteína RAS, implicada en la proliferación y transformación maligna de los tumores y cuyas mutaciones se encuentran ampliamente distribuidas en los procesos neoplásicos humanos. El efecto antiinflamatorio de la quercetina disminuye la angiogénesis, la invasión de las células tumorales y su capacidad metastásica (48) (49).

### **4.3 QUERCETINA, ENFERMEDADES ENDOCRINAS Y CARDIOVASCULARES**

Las enfermedades metabólicas comprenden un grupo de patologías caracterizadas por una alteración en el procesamiento o transporte de lípidos, proteínas e hidratos de carbono. Dentro de este espectro, se engloban patologías como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), las dislipemias o la enfermedad de hígado graso no alcohólico. Las enfermedades metabólicas constituyen un serio problema para la salud pública, con una creciente incidencia y prevalencia derivadas del envejecimiento de la población, de las modificaciones en los estilos de vida y de la situación socioeconómica de muchas familias. La quercetina ha ganado notoriedad en los últimos años debido sus efectos hipoglucemiantes, antiinflamatorios, hipolipemiantes, hepatoprotectores y cardiovasculares, habiendo sido propuesta como parte del tratamiento de las enfermedades metabólicas.

Como se expone en la revisión de Yi publicada en 2021, se evaluó el efecto de la quercetina sobre la **DM2**, encontrándose en el flavonoide un efecto antidiabético al favorecer la secreción de insulina, mejorar su resistencia y disminuir la inflamación, el estrés oxidativo y la apoptosis. Según expone la autora, en un estudio de cohortes con 14711 adultos, la ingesta de  $20,9 \pm 2,32$  mg diarios quercetina trajo consigo una reducción de la prevalencia de DM2. En otro estudio prospectivo que contó con 10054 integrantes los cuales consumían diariamente  $3,3 \pm 2,4$  mg de quercetina tan solo aparecieron 526 casos de DM2 en el transcurso del seguimiento. Asimismo, se encontró una correlación positiva entre un menor riesgo de DM2 y una mayor ingesta de quercetina. En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que contó con 37 adultos sanos se evidenció que la suplementación con quercetina disminuye de manera significativa la concentración sérica de metilglioxal, compuesto que ha sido relacionado con la DM2 y sus posibles complicaciones. Otro ensayo clínico relacionó la ingesta de 400 mg de quercetina con un descenso en la hiperglucemia postprandial de los pacientes con DM2. En otro de los ensayos clínicos realizado con 72 mujeres durante 10 semanas se evidenció cómo la administración de 500 mg de quercetina condujo a una disminución estadísticamente significativa de la tensión sistólica de las participantes, así como una reducción de los niveles plasmáticos de

lipoproteínas de alta densidad (HDL), TNF- $\alpha$  e IL-6 próxima a la significación. Además, en una revisión sistemática publicada recientemente expuso que la suplementación con quercetina mediante superiores a 500 mg al día durante un periodo mayor a 8 semanas reduce de manera significativa los niveles de glucosa plasmática. El grupo de Yi apunta que las diferencias observadas en los distintos estudios podrían deberse a las variaciones en la dosificación y la duración de la suplementación con quercetina.

En esta revisión se analizó también las propiedades de la quercetina sobre la **hiperlipidemia**. En un ensayo clínico aleatorizado se concluyó que la administración de quercetina durante dos meses reducía los niveles de colesterol, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad (LDL), así como un aumento en los niveles de HDL. Otro estudio que contó con 24 participantes los cuales ingirieron 100 ml diarios de jugo de cebolla rico en quercetina durante 8 semanas mostró una disminución en el perímetro abdominal y en los niveles plasmáticos de colesterol total, LDL y el índice de LDL/HDL en el grupo de intervención. Sin embargo, un metaanálisis de ensayos clínicos expuso que la quercetina tenía efectos significativos sobre la reducción de los niveles plasmáticos de triglicéridos, estando en relación de nuevo con la dosis y la duración de la suplementación.

Por último, el grupo examinó las evidencias en cuanto al uso de quercetina en la **enfermedad de hígado graso no alcohólico**, afirmando que la suplementación con este flavonoide ejerce un efecto antioxidante y antioxidante sobre esta patología, a la vez que reduce la acumulación de lípidos a nivel hepático. En el ensayo clínico, la administración de quercetina durante 2 semanas en combinación con el tratamiento estándar de esta patología se redujeron los niveles plasmáticos de las enzimas gamma-glutamil transferasa (GGT), aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) en un 89,9%, 37,2% y 50,4% respectivamente, así como los niveles de colesterol total y triglicéridos (50).

Dentro del espectro de las patologías endocrinas, el **síndrome de ovario poliquístico (SOP)** constituye la endocrinopatía ginecológica más prevalente en las mujeres en edad reproductiva. Se trata de un síndrome poligénico en el que influyen factores genéticos, conductuales y ambientales. Según expone la revisión de

Pourteymur y colaboradores, la quercetina parece un interesante complemento en su tratamiento por su efecto antioxidante, antiinflamatorio e hipoglucemiante y por los beneficios sobre los factores de riesgo cardiovascular que produce. En tres ensayos realizados con humanos, la suplementación con quercetina condujo a una reducción significativa del peso corporal, del perímetro abdominal y el índice de masa corporal en comparación con el grupo control. Asimismo, varios estudios apuntan a cambios histológicos a nivel ovárico inducidos por la administración de quercetina, generándose una mejoría en la producción de folículos y en la normalización de la morfología e histología ovárica. La quercetina también podría mejorar el perfil hormonal de las pacientes, disminuyendo los niveles de testosterona y favoreciendo el aumento de las cifras de progesterona y estradiol. También se ha constatado una reducción en la resistencia a la insulina, la glucemia y el perfil lipídico mediante la suplementación de quercetina (51).

La **arterioesclerosis** constituye una de las patologías con mayor morbimortalidad a nivel mundial, con una tendencia creciente en cuanto a su incidencia y prevalencia. En la génesis de esta enfermedad participa la respuesta inflamatoria, alteraciones en el metabolismo lipídico, el estrés oxidativo y alteraciones en el endotelio vascular. En las últimas décadas se han logrado grandes avances en cuanto a su terapéutica. No obstante, con el propósito de mejorar las resistencias a los tratamientos farmacológicos a través de alternativas útiles y asequibles, se ha puesto el foco sobre flavonoides como la quercetina. Deng y sus colaboradores sostienen en su revisión que la quercetina ejerce un efecto regulador sobre la síntesis de óxido nítrico y la producción de estrés oxidativo, consiguiendo un efecto protector sobre la función endotelial. Asimismo, dada su ya comentada acción sobre el metabolismo lipídico, participa en la prevención de la aparición de las placas ateroscleróticas al modular los niveles séricos de colesterol. Los macrófagos estarían implicados en la patogenia de la arterioesclerosis mediante la síntesis de diversos factores de crecimiento y moléculas proinflamatorias, pudiendo ser inhibidas por la quercetina y con ello lográndose la estabilización de las placas arterioscleróticas y demorar su progresión. Además, la quercetina ha demostrado ejercer una acción antitrombótica en modelos *in vitro* e *in vivo* (52).

Los beneficios de la quercetina también son aplicables al ámbito de la **patología cardíaca**. En 2020, la revisión del grupo de Ferenczyova revela su utilidad como compuesto cardioprotector en las lesiones producidas por isquemia y estrés oxidativo y la cardiotoxicidad ocasionada por el consumo de antraciclina. Un ensayo clínico desarrollado con pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y síndrome metabólico expuso que la quercetina tiene efectos sobre el control del ritmo cardíaco, el sistema vegetativo y la isquemia. Asimismo, en otro estudio realizado con pacientes con patología coronaria estable que consistió en una suplementación con 120 mg diarios durante dos meses, el grupo de intervención experimentó una mejora de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, así como de la función diastólica y del número de eventos relacionados con alteraciones del segmento ST en sus monitorizaciones electrocardiográficas. Del mismo modo, en un ensayo realizado con 72 pacientes con Diabetes Mellitus tipo II se produjo una disminución de las cifras de tensión arterial sistólica, hecho también constatado en un metaanálisis (53).

#### **4.4 QUERCETINA Y OTRAS PATOLOGÍAS INMUNES**

Las patologías autoinmunes son un conjunto de trastornos producidos por alteraciones en el equilibrio habitual entre tolerancia inmunológica y autoinmunidad que ocasionan el deterioro de distintas células y órganos. Su etiopatogenia no ha sido aún del todo esclarecida, pero en ella intervendrían una serie de factores genéticos y ambientales. Según expone la revisión de Shen, la quercetina constituye un potencial complemento en la prevención y tratamiento de estas patologías. En el caso de la **artritis reumatoide**, en estudios *in vivo* la suplementación con quercetina mejoró la clínica de los ratones al suprimir la activación de NF- $\kappa$ B y reducir los niveles de neutrófilos, citoquinas proinflamatorias, interleucinas como IL-6 e IL-17 y TNF- $\alpha$ . El uso de quercetina podría también aplicarse al tratamiento de la **enfermedad inflamatoria intestinal**. Sin embargo, para su actuación en el tracto gastrointestinal inferior es necesaria su suplementación mediante en su forma glicosilada, siendo la más común de ellas el compuesto rutina. En modelos experimentales, la administración de rutina redujo la inflamación colónica. Asimismo, resulta interesante el potencial de la

quercetina en el tratamiento de la **esclerosis múltiple**. En esta patología se produce una activación crónica de las células de la microglía que origina un aumento de la síntesis de moléculas proinflamatorias y neurotóxicas. Con ello, la quercetina sería útil al disminuir las ROS e inhibir la activación de NF-κB y la síntesis de varias interleucinas relacionadas con algunas vías de señalización molecular implicadas en la patogénesis de la inflamación. También se han realizado experimentos con animales en los que la quercetina minimizó los síntomas de la **nefritis causada por el lupus eritematoso sistémico** (54).

Por otra parte, se encuentra en estudio el desarrollo de terapias complementarias para el tratamiento de las **enfermedades alérgicas** debido a su alto impacto económico y los síntomas que puede acarrear a largo plazo alguno de los fármacos empleados para ello. Como expone la revisión de Jafarinia de 2020, se ha propuesto la utilización de quercetina en enfermedades alérgicas dados los efectos inhibitorios sobre la síntesis de histamina y de mediadores proinflamatorios, así como la disminución en la liberación de inmunoglobulina E (IgE) por parte de los linfocitos B. En el **asma alérgico**, la quercetina ha mostrado en modelos animales una disminución del reclutamiento de eosinófilos y neutrófilos, la síntesis de histamina, de la inflamación y de la hiperreactividad de las vías respiratorias. En lo que a la **rinitis alérgica** respecta, el uso de quercetina en ratas atenuó el prurito nasal y los estornudos, así como el descenso en la IgE sérica total en pacientes con la patología. Por último, en **dermatitis atópica** la administración de quercetina redujo los niveles de IgE, eosinófilos y citoquinas inflamatorias, así como el edema y la infiltración leucocitaria, restaurando el daño tisular generado por esta patología (55).

#### **4.5 QUERCETINA Y ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS**

La **enfermedad de Alzheimer** constituye la principal causa de demencia en nuestro medio. Se caracteriza por una acumulación de agregados en forma de placas de sustancia *beta-amiloide* que aumentan el estrés oxidativo y activan la cascada inflamatoria, dando como resultado una hiperfosforilación de la proteína *tau* que forma ovillos neurofibrilares. Como consecuencia de todo ello, se produce la pérdida neuronal

y disfunción sináptica. El tratamiento actual del Alzheimer consiste en la utilización de los inhibidores de la acetilcolinesterasa y la memantina (antagonista de los receptores de N-metil-D-aspartato). Como indica Khan en su revisión, estos fármacos llevan asociados una serie de efectos secundarios indeseables y no actúan a nivel de la raíz de la patología. La quercetina se ha utilizado por su acción neuroprotectora en estos trastornos neurodegenerativos ya que disminuye el estrés oxidativo y la neuroinflamación, preservando la integridad y funcionalidad neuronal; en modelos animales inhibe la enzima acetilcolinesterasa, reduce la fosforilación de *tau* y la capacidad de agregación de la sustancia *beta-amiloide*. En los estudios realizados con humanos, la quercetina ha mostrado un rápido metabolismo y una baja capacidad de atravesar de la barrera hematoencefálica, siendo conveniente el desarrollo de nuevas moléculas que permitan mejorar su absorción (56).

Los efectos neuroprotectores de la quercetina a través de la reducción del estrés oxidativo pueden extrapolarse a otras patologías. Según expone la revisión de Álvarez-Arellano, la quercetina podría constituir un potencial adyuvante en el tratamiento de las enfermedades neurológicas pediátricas como el **trastorno del espectro autista** o el **trastorno por déficit de atención e hiperactividad** ya que el estrés oxidativo estaría implicado en su etiopatogenia (57).

#### **4.6 QUERCETINA Y MOSTAZAS SULFURADAS**

La mostaza de azufre, conocidas popularmente como gas mostaza, ha sido históricamente utilizada como arma química en conflictos bélicos, empleándose por primera vez durante la Primera Guerra Mundial. Se caracteriza por su capacidad lesiva a nivel oftalmológico, dérmico y de las vías respiratorias. Precisamente, la piel constituye el principal órgano diana de su acción, ocasionando eritema, inflamación, ampollas y necrosis grave. En cuanto a su mecanismo de acción, las mostazas sulfuradas son sustancias alquilantes del ADN, impidiendo la progresión del ciclo celular que se traduce en un aumento de la muerte celular. Asimismo, inducen la producción excesiva de ROS

al activar la señalización de NF- $\kappa$ B y la génesis de estrés oxidativo, activando además algunas vías de señalización que conducirían a la síntesis de citoquinas y la apoptosis.

Con el objetivo de hallar compuestos eficaces para contrarrestar sus efectos tóxicos y como parte de su profilaxis, el grupo de investigación de Kim ha propuesto la utilización de quercetina, dado el poder antioxidante y anticancerígeno de este flavonoide y su potencial inhibitorio sobre la enzima 15- lipoxigenasa, una enzima implicada en la citotoxicidad de las mostazas sulfuradas. En su estudio, el tratamiento de las células con quercetina produjo una mejoría parcial de la muerte celular inducida por las mostazas. Asimismo, la quercetina originó una disminución de los niveles de 15- lipoxigenasa que conllevó a su vez a una reducción de los niveles de TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  y un descenso en los niveles de ROS y en la producción de estrés oxidativo. Con ello, los autores proponen el uso de la quercetina para reducir la toxicidad inducida por las mostazas sulfuradas (58).

En la tesis doctoral de 2021 realizada en el área de Fisiología de Yaiza Marzo se ha analizado la toxicidad aguda de las mostazas sulfuradas y nitrogenadas a nivel celular, utilizando un modelo de fibroblastos humanos y cultivos celulares de queratinocitos HaCaT, estudiando posibles sustancias protectoras como quercetina y vitamina C. Las conclusiones a las que llegaron en este estudio fueron que las mostazas producían muerte celular y un incremento significativo de la apoptosis y senescencia. El tratamiento preventivo con quercetina y vitamina C aplicado antes de la exposición aguda a mostazas disminuía de forma significativa la muerte celular y la senescencia (4).

Por otra parte, el grupo de investigación de Jat realizó un estudio utilizando microesferas del polímero Eudragit S100 cargadas con quercetina con la finalidad de mejorar su biodisponibilidad, concluyendo que esta forma de administración resulta de utilidad para paliar los efectos nocivos del gas mostaza, con un óptimo perfil de liberación y sin alteraciones entre el polímero y la propia quercetina (59).

## 5. CONCLUSIONES

1. La quercetina protege de la infección mediante su interacción a nivel de la puerta de entrada del SARS-CoV-2 con el receptor ECA-2. Además, inhibe al gen TEMPRSS2 e impide su capacidad replicativa al inhibir las proteasas Mpro y la enzima RdRp.
2. Uno de los efectos antiinflamatorios de la quercetina es combatir el síndrome de liberación de citoquinas del SARS-CoV-2, mediante su efecto inhibitorio sobre Factor Nuclear kappa B, Factor de Necrosis Tumoral- $\alpha$  y sobre la síntesis de interleucina-6 e interleucina-1 $\beta$ .
3. Habiendo realizado una revisión de las estadísticas de todas las publicaciones de este trabajo con respecto a los ensayos clínicos hospitalarios, hay una conclusión evidente, que los pacientes ingresados por SARS-CoV-2 y con tratamiento de quercetina, su estancia media hospitalaria fue menor (1,25 días frente a 5,14 días en grupo de control), así como los requerimientos de oxigenoterapia (ninguno de los pacientes con tratamiento de quercetina frente a los 12,9% del grupo control) y la tasa de mortalidad (ningún fallecimiento frente al 6,5% de los pacientes en el grupo control).
4. El objetivo de estudiar los resultados de la administración conjunta de quercetina con otros tratamientos antivirales como Remdesivir o Favipiravir disminuyó el tiempo de estancia hospitalaria (3,13 días en pacientes tratados con quercetina frente a los 4,63 días en el grupo control) mejorando sus parámetros clínicos y analíticos. La suplementación de quercetina junto a vitamina C también demostró un efecto preventivo y la suplementación con vitamina D inhibió la producción de proteínas virales del SARS-CoV-2.
5. La revisión de la quercetina en estudios clínicos, muestra un efecto protector de la misma frente al cáncer de próstata y otras patologías oncológicas, así como en el síndrome metabólico.

6. Los últimos ensayos de biodisponibilidad de la quercetina, indican que al ser una molécula liposoluble, la mejor administración oral sea en forma de nanopartículas, liposomas y nanomicelas.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Andres S, Pevny S, Ziegenhagen R, Bakhiya N, Schäfer B, Hirsch-Ernst KI, et al. Safety Aspects of the Use of Quercetin as a Dietary Supplement. *Molecular Nutrition and Food Research*. 2018; 62 (1):10.
2. Dabeek WM, Marra MV. Dietary Quercetin and Kaempferol: Bioavailability and Potential Cardiovascular-Related Bioactivity in Humans. *Nutrients*. 2019;11(10):2288–2307.
3. Manzoor MF, Hussain A, Sameen A, Sahar A, Khan S, Siddique R, et al. Novel extraction, rapid assessment and bioavailability improvement of quercetin: A review. *Ultrason Sonochem*. 2021;78:105686–105701.
4. Marzo Y. Protección celular por Quercetina frente a gas mostaza. Repositorio de la Universidad de Zaragoza. 2021. Disponible en: <https://zaguan.unizar.es>
5. Avello M, Suwalsky M. Radicales libres, antioxidantes naturales y mecanismos de protección. *Atenea (Concepción)*. 2006; 494:161–172.
6. Xu D, Hu MJ, Wang YQ, Cui YL. Antioxidant activities of quercetin and its complexes for medicinal application. *Molecules*. 2019;24(6):1123–38.
7. Li Y, Yao J, Han C, Yang J, Chaudhry MT, Wang S, et al. Quercetin, Inflammation and Immunity. *Nutrients*. 2016;8(3):167.
8. Noor N, Gani A, Gani A, Shah A, Ashraf Z ul. Exploitation of polyphenols and proteins using nanoencapsulation for anti-viral and brain boosting properties - Evoking a synergistic strategy to combat COVID-19 pandemic. *Int J Biol Macromol*. 2021; 180:375–84.
9. Coronavirus (COVID-19) - Google Noticias [Internet]. Available from: <https://news.google.com/covid19/map?hl=es>
10. Alzaabi MM, Hamdy R, Ashmawy NS, Hamoda AM, Alkhayat F, Khademi NN, et al. Flavonoids are promising safe therapy against COVID-19. *Phytochem Rev*. 2021;21(1):291–312.
11. Derosa G, Maffioli P, D'Angelo A, Di Pierro F. A role for quercetin in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Phyther Res*. 2021;35(3):1230–6.
12. Kumar Verma A, Kumar V, Singh S, Goswami BC, Camps I, Sekar A, et al.

- Repurposing potential of Ayurvedic medicinal plants derived active principles against SARS-CoV-2 associated target proteins revealed by molecular docking, molecular dynamics and MM-PBSA studies. *Biomed Pharmacother.* 2021;137:111356–17.
13. Di Petrillo A, Orrù G, Fais A, Fantini MC. Quercetin and its derivatives as antiviral potentials: A comprehensive review. *Phytother Res.* 2022;36(1):266–78.
  14. Solnier J, Fladerer JP. Flavonoids: A complementary approach to conventional therapy of COVID-19? *Phytochem Rev.* 2021;20(4):773–95.
  15. Khazeei Tabari MA, Iranpanah A, Bahramsoltani R, Rahimi R. Flavonoids as Promising Antiviral Agents against SARS-CoV-2 Infection: A Mechanistic Review. *Molecules.* 2021;26(13):3900–36.
  16. Williamson G, Kerimi A. Testing of natural products in clinical trials targeting the SARS-CoV-2 (Covid-19) viral spike protein-angiotensin converting enzyme-2 (ACE2) interaction. *Biochem Pharmacol.* 2020;178:114123–4.
  17. Liu X, Raghuvanshi R, Ceylan FD, Bolling BW. Quercetin and Its Metabolites Inhibit Recombinant Human Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Activity. *J Agric Food Chem.* 2020;68(47):13982–9.
  18. Flores-Félix JD, Gonçalves AC, Alves G, Silva LR. Consumption of Phenolic-Rich Food and Dietary Supplements as a Key Tool in SARS-CoV-19 Infection. *Foods.* 2021;10(9):2084–2103.
  19. Saakre M, Mathew D, Ravisankar V. Perspectives on plant flavonoid quercetin-based drugs for novel SARS-CoV-2. *Beni-Suef Univ J basic Appl Sci.* 2021;10(1):21–34.
  20. Gour A, Manhas D, Bag S, Gorain B, Nandi U. Flavonoids as potential phytotherapeutics to combat cytokine storm in SARS-CoV-2. *Phytother Res.* 2021;35(8):4258–83.
  21. Bernini R, Velotti F. Natural Polyphenols as Immunomodulators to Rescue Immune Response Homeostasis: Quercetin as a Research Model against Severe COVID-19. *Molecules.* 2021;26(19):5803-24.
  22. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1131–4.

23. Manjunath SH, Thimmulappa RK. Antiviral, immunomodulatory, and anticoagulant effects of quercetin and its derivatives: Potential role in prevention and management of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2021;12(1):29–34.
24. Demopoulos C, Antonopoulou S, Theoharides TC. COVID-19, microthromboses, inflammation, and platelet activating factor. *Biofactors.* 2020;46(6):927–33.
25. Limanaqi F, Busceti CL, Biagioni F, Lazzeri G, Forte M, Schiavon S, et al. Cell Clearing Systems as Targets of Polyphenols in Viral Infections: Potential Implications for COVID-19 Pathogenesis. *Antioxidants.* 2020;9(11):1–36.
26. Di Pierro F, Derosa G, Maffioli P, Bertuccioli A, Togni S, Riva A, et al. Possible Therapeutic Effects of Adjuvant Quercetin Supplementation Against Early-Stage COVID-19 Infection: A Prospective, Randomized, Controlled, and Open-Label Study. *Int J Gen Med.* 2021;14:2359–67.
27. Di Pierro F, Iqtadar S, Khan A, Ullah Mumtaz S, Masud Chaudhry M, Bertuccioli A, et al. Potential Clinical Benefits of Quercetin in the Early Stage of COVID-19: Results of a Second, Pilot, Randomized, Controlled and Open-Label Clinical Trial. *Int J Gen Med.* 2021;14:2807–17.
28. Rondanelli M, Perna S, Gasparri C, Petrangolini G, Allegrini P, Cavioni A, et al. Promising Effects of 3-Month Period of Quercetin Phytosome® Supplementation in the Prevention of Symptomatic COVID-19 Disease in Healthcare Workers: A Pilot Study. *Life.* 2022;12(1):66–77.
29. Lee S, Yu Y, Trimpert J, Benthani F, Mairhofer M, Richter-Pechanska P, et al. Virus-induced senescence is a driver and therapeutic target in COVID-19. *Nature.* 2021;599(7884):283–9.
30. Shohan M, Nashibi R, Mahmoudian-Sani MR, Abolnezhadian F, Ghafourian M, Alavi SM, et al. The therapeutic efficacy of quercetin in combination with antiviral drugs in hospitalized COVID-19 patients: A randomized controlled trial. *Eur J Pharmacol.* 2022;914:174615–23.
31. Colunga Biancatelli RML, Berrill M, Catravas JD, Marik PE. Quercetin and Vitamin C: An Experimental, Synergistic Therapy for the Prevention and Treatment of SARS-CoV-2 Related Disease (COVID-19). *Front Immunol.* 2020;11:1451–62.
32. Arshad MS, Khan U, Sadiq A, Khalid W, Hussain M, Yasmeen A, et al. Coronavirus

- Disease (COVID-19) and Immunity Booster Green Foods: A Mini Review. *Food Sci Nutr*. 2020;8(8):3971–6.
33. Arslan B, Ucuncu Ergun N, Topuz S, Yilmaz Semerci S, Suner N, Kocatas A, et al. Synergistic Effect of Quercetin and Vitamin C Against COVID-19: Is a Possible Guard for Front Liners. *SSRN Electron J*. 2020.
  34. Ręka G, Korzeniowska A, Machowiec P, Maksymowicz M, Pieciewicz-Szczęśna H. Impact of level of vitamin D in the body on the severity of COVID-19 - review of the literature. *Przegl Epidemiol*. 2020;74(4):583–95.
  35. Glinsky G V. Tripartite Combination of Candidate Pandemic Mitigation Agents: Vitamin D, Quercetin, and Estradiol Manifest Properties of Medicinal Agents for Targeted Mitigation of the COVID-19 Pandemic Defined by Genomics-Guided Tracing of SARS-CoV-2 Targets in Human Cells. *Biomedicines*. 2020;8(5):129–155.
  36. Theoharides TC. Could SARS-CoV-2 Spike Protein Be Responsible for Long-COVID Syndrome? *Mol Neurobiol* [Internet]. 2022 [cited 2022 Mar 1];59(3):1850–1861.
  37. Diniz LRL, Souza MT de S, Duarte ABS, de Sousa DP. Mechanistic Aspects and Therapeutic Potential of Quercetin against COVID-19-Associated Acute Kidney Injury. *Molecules*. 2020;25(23):5772–91.
  38. Tang SM, Deng XT, Zhou J, Li QP, Ge XX, Miao L. Pharmacological basis and new insights of quercetin action in respect to its anti-cancer effects. *Biomed Pharmacother*. 2020;121:109604.
  39. Almatroodi SA, Alsahli MA, Almatroudi A, Verma AK, Aloliqi A, Allemailem KS, et al. Potential Therapeutic Targets of Quercetin, a Plant Flavonol, and Its Role in the Therapy of Various Types of Cancer through the Modulation of Various Cell Signaling Pathways. *Molecules*. 2021;26(5):1315–1353.
  40. Asgharian P, Tazehkand AP, Soofiyan SR, Hosseini K, Martorell M, Tarhriz V, et al. Quercetin Impact in Pancreatic Cancer: An Overview on Its Therapeutic Effects. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:4393266–79.
  41. Ghafouri-Fard S, Shabestari FA, Vaezi S, Abak A, Shoorei H, Karimi A, et al. Emerging impact of quercetin in the treatment of prostate cancer. *Biomed Pharmacother*. 2021 Jun 1;138:111548–57.

42. Shafabakhsh R, Asemi Z. Quercetin: a natural compound for ovarian cancer treatment. *J Ovarian Res.* 2019;12(1):55–64.
43. Fernández-Palanca P, Fondevila F, Méndez-Blanco C, Tuñón MJ, González-Gallego J, Mauriz JL. Antitumor Effects of Quercetin in Hepatocarcinoma In Vitro and In Vivo Models: A Systematic Review. *Nutrients.* 2019;11(12):2875–2906.
44. Kubina R, Iriti M, Kabała-Dzik A. Anticancer Potential of Selected Flavonols: Fisetin, Kaempferol, and Quercetin on Head and Neck Cancers. *Nutrients.* 2021;13(3):1–20.
45. Torello CO, Alvarez MC, Olalla Saad ST. Polyphenolic Flavonoid Compound Quercetin Effects in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *Molecules.* 2021;26(19):5781–93.
46. Soofiyan SR, Hosseini K, Forouhandeh H, Ghasemnejad T, Tarhriz V, Asgharian P, et al. Quercetin as a Novel Therapeutic Approach for Lymphoma. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:3157867–82.
47. Vafadar A, Shabaninejad Z, Movahedpour A, Fallahi F, Taghavipour M, Ghasemi Y, et al. Quercetin and cancer: new insights into its therapeutic effects on ovarian cancer cells. *Cell Biosci.* 2020;10(1):32–49.
48. Rather RA, Bhagat M. Quercetin as an innovative therapeutic tool for cancer chemoprevention: Molecular mechanisms and implications in human health. *Cancer Med.* 2020;9(24):9181–92.
49. Kashyap D, Garg VK, Tuli HS, Yerer MB, Sak K, Sharma AK, et al. Fisetin and Quercetin: Promising Flavonoids with Chemopreventive Potential. *Biomolecules* [Internet]. 2019;9(5):174–196.
50. Yi H, Peng H, Wu X, Xu X, Kuang T, Zhang J, et al. The Therapeutic Effects and Mechanisms of Quercetin on Metabolic Diseases: Pharmacological Data and Clinical Evidence. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:662–78.
51. Pourteymour Fard Tabrizi F, Hajizadeh-Sharafabad F, Vaezi M, Jafari-Vayghan H, Alizadeh M, Maleki V. Quercetin and polycystic ovary syndrome, current evidence and future directions: a systematic review. *J Ovarian Res.* 2020;13(1):11–21.
52. Deng Q, Li XX, Fang Y, Chen X, Xue J. Therapeutic Potential of Quercetin as an

- Antiatherosclerotic Agent in Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020;2020:381–93.
53. Ferenczyova K, Kalocayova B, Bartekova M. Potential Implications of Quercetin and its Derivatives in Cardioprotection. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5):1585-99.
54. Shen P, Lin W, Deng X, Ba X, Han L, Chen Z, et al. Potential Implications of Quercetin in Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2021;12:44–51.
55. Jafarinia M, Sadat Hosseini M, Kasiri N, Fazel N, Fathi F, Ganjalikhani Hakemi M, et al. Quercetin with the potential effect on allergic diseases. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020;16(1):36–47.
56. Khan H, Ullah H, Aschner M, Cheang WS, Akkol EK. Neuroprotective Effects of Quercetin in Alzheimer’s Disease. *Biomolecules.* 2019;10(1):59–79.
57. Alvarez-Arellano L, Salazar-García M, Corona JC. Neuroprotective Effects of Quercetin in Pediatric Neurological Diseases. *Molecules.* 2020;25(23):5597–16.
58. Kim S, Jeong KJ, Cho SK, Park JW, Park WJ. Caffeic acid, morin hydrate and quercetin partially attenuate sulfur mustard-induced cell death by inhibiting the lipoxygenase pathway. *Mol Med Rep.* 2016;14(5):4454–60.
59. Jat R, Jain S, Singh SK, Gupta R. Formulation and In Vitro-In Vivo Evaluation of Quercetin Loaded Eudragit S100 Microspheres. *AJP.* 2018;12(1):31–37.