Rev. Toxicol. (2013) 30: 171-181

Eficacia y seguridad de la quercetina como complemento alimenticio

Vicente-Vicente L, Prieto M, Morales AI
Unidad de Toxicología. Universidad de Salamanca.

Recibido 14 de noviembre de 2013 / Aceptado 30 de diciembre de 2013

Resumen: La quercetina es un antioxidante natural presente en gran variedad de alimentos que se ha asociado con la prevención de determinadas enfermedades. Sus propiedades beneficiosas han sido claramente demostradas en estudios preclínicos, sin embargo, las dosis utilizadas han sido superiores a las de una dieta rica en este flavonoide. Por este motivo, se han desarrollado procesos para la obtención y posterior comercialización de la misma como suplemento alimenticio. A pesar de que en los últimos años se ha incrementado el consumo de preparados de quercetina, no están bien definidos cuáles son los efectos tóxicos derivados de su administración. Además, no se han establecido dosis diarias admisibles que aseguren la seguridad de su uso. Mediante esta revisión pretendemos analizar la información presente en la bibliografía, tanto de las propiedades terapéuticas asociadas a la quercetina, como de los posibles riesgos debidos al aumento de su consumo.

Palabras clave: quercetina, eficacia, seguridad, complemento alimenticio

Abstract: Efficacy and safety of quercetin as dietary supplement. Quercetin is a natural antioxidant present in a variety of food that has been associated with the prevention of certain diseases. Its beneficial properties have been clearly demonstrated in preclinical studies, however, the doses used were higher than those of a diet rich with this flavonoid. For this reason, the production and commercialization processes of quercetin as a food supplement have been developed. Although in recent years the consumption of quercetin preparations has increased, toxic effects resulting from its administration have not been well defined. Furthermore, no acceptable daily intakes have been established to ensure the safety of its use. Through this review we attempt to analyze the information in the literature, both therapeutic properties of quercetin and the possible risks due to its increased consumption.

Key words: quercetin, efficacy, safety, dietary supplement

Introducción

Los flavonoides constituyen un grupo de sustancias naturales polifenólicas que se encuentran presentes de forma natural en diferentes flores, frutas, verduras, semillas y bebidas derivadas de plantas como el té y el vino tinto, y son los responsables de su color característico [1]. Se han identificado más de 5000 variedades de flavonoides que se agrupan en flavonas, flavonoles, antocianinas, flavanoles, flavanonas e isoflavonas. De todos estos compuestos, la quercetina es el más abundante, representando el 60-75% del total de los flavonoles consumidos [2].

La ingesta de quercetina en la dieta, bien a través de alimentos ricos en esta sustancia o bien mediante complementos alimenticios a base de la misma, se ha relacionado con diversos efectos beneficiosos para la salud, como se describe más adelante.

Las propiedades beneficiosas de la quercetina se relacionan estrechamente con su estructura química, que le confiere propiedades antioxidantes. Actúa como protector frente a las especies reactivas de oxígeno, mediante la neutralización de radicales libres como aniones superóxido, óxido nítrico y peroxinitritos entre otros. El efecto antioxidante también podría deberse a su capacidad para inhibir enzimas como la xantina oxidasa, lipooxigenasa y NADPH oxidasa, impidiendo la muerte celular. Además puede incrementar la producción de antioxidantes endógenos [1].

En cuanto a las características farmacocinéticas de la quercetina, esta sustancia no presenta buena biodisponibilidad. En los alimentos, la quercetina se puede encontrar en forma de aglicona, de glicósido o incluso en ambas formas. La estructura mayoritaria en la que se presenta, es unida a un azúcar, en forma de glicósido. De éste modo presenta una absorción de 52% del total ingerido. El azúcar unido a la quercetina hace que la molécula sea más hidrofílica y que tenga mayor peso molecular. Por lo tanto, presenta menos capacidad de absorción por difusión pasiva y requiere transporte activo, a través, por ejemplo, del transportador de glucosa sodio dependiente (SGLT-1) localizado en la pared del intestino delgado [3]. En cuanto a la absorción en forma de aglicona (20%), ésta se puede transportar a través de las membranas por difusión pasiva en el intestino grueso [4]. Realmente se absorbe una baja cantidad de quercetina, ya que una vez en el tracto digestivo los microorganismos intestinales degradan la mayor parte, transformándola en ácido fenilacético y fenilpropiónico y otros productos inertes.

Una vez en la circulación sanguínea, la quercetina se une a la albúmina y es transportada hacia diferentes órganos (intestino delgado, colon, hígado y riñón) donde sufre metabolismo en fase II (metilaciones, sulfataciones o conjugaciones con glucurónico) [5]. Algunos de estos metabolitos son transportados otra vez al tracto digestivo donde se reabsorben, entrando en un ciclo enterohepático que incrementa la vida media de quercetina en la circulación sanguínea. Otros metabolitos son transportados hacia los diferentes tejidos donde podrían acumularse [4].

La vida media de la quercetina no está descrita claramente. En humanos se ha estimado que es de 31-50 horas, con un pico de concentración en plasma a la media hora y otro a las 8 horas tras la ingesta de 100 mg. Se ha observado que en la administración de dosis repetidas los metabolitos de quercetina presentan una eliminación más lenta [6]. En animales de experimentación, esta lenta eliminación

* e-mail: amorales/usal.es

se ha relacionado con la acumulación en varios tejidos como el pulmón, el hígado o el riñón [7]. En cuanto a la excreción, los flavonoides se eliminan de forma lenta principalmente a través de la orina, aunque una parte puede ser secretada en la bilis y posteriormente eliminada en las heces [4]. Además, como se ha comentado previamente, la quercetina sufre degradación microbiana en el intestino grueso, resultando en CO_2, que es eliminado en la respiración, y subproductos que son eliminados en heces [8].

La quercetina en la dieta

Generalidades

Los flavonoides se encuentran presentes en todas las familias de plantas. Existen una serie de factores que condicionan el contenido en quercetina en las mismas, entre ellos se encuentran: la localización en el vegetal, generalmente las mayores concentraciones están en las partes externas; la época del año en la que se desarrolla la planta, los vegetales que crecen mayoritariamente en verano contienen más cantidad de flavonoides, aunque esto no sucede en todos los tipos vegetales; la cantidad de luz y el clima del lugar donde se cultiva la planta, la producción de flavonoides se encuentra estrechamente relacionado con la respuesta a la exposición a la luz, por lo que en los países con más horas de sol las plantas tienen mayor contenido. También influye la temperatura, los climas cálidos favorecen la síntesis de quercetina; el grado de madurez del fruto, a mayor madurez mayor contenido; el proceso de preparación y procesado del alimento, el hecho de cocinar estas plantas puede reducir el contenido en flavonoides como consecuencia del cambio de temperatura. Además, como la mayor concentración de quercetina se encuentra en la parte externa, ésta se elimina cuando se pela la fruta o verdura [9].

Se han realizado diversos trabajos experimentales con el fin de establecer las concentraciones de dicho flavonoide en diferentes alimentos y con estos datos poder establecer posibles cantidades de producto consumido [4,9]. En el artículo de revisión realizado por Aherne y cols. (2002) [4], se puede encontrar una elaborada tabla de concentración de quercetina en frutas, verduras y bebidas, así como la principal fuente de flavonoides en la dieta de varios países. El alimento que contiene una mayor cantidad de quercetina, según este trabajo, es el té blanco, con una concentración estimada de 2,5 mg/100 mL; en cuanto a frutas y verduras, los arándanos presentan las mayores cantidades de quercetina, de hasta 147 mg/100 g, seguido de la cebolla que contiene hasta 54 mg/100 g, aunque esta concentración depende del tipo de cebolla estudiada. En cuanto al consumo estimado en los diferentes países (Dinamarca, Finlandia, Grecia, Italia, Japón, Países Bajos y Estados Unidos) la población Japonesa aparece como la que consume mayores cantidades de flavonoides gracias a la elevada ingesta de té.

La ingesta diaria de flavonoides como la quercetina en poblaciones humanas es muy difícil de determinar ya que depende de la alimentación de cada individuo, de la cantidad ingerida etc. Una manera de poder cuantificar el consumo de este flavonoide es mediante la detección de quercetina en orina, un dato muy importante a la hora de realizar estudios epidemiológicos. Se ha determinado que la concentración de quercetina urinaria se correlaciona con la ingesta a corto plazo [10,11].

Efectos beneficiosos del consumo de la quercetina

Uno de los primeros documentos en los que se relaciona la dieta rica en flavonoides con mejoras en la salud fue el artículo de Renaud y Logeril (1992) [12]. Estos autores realizaron varios estudios epidemiológicos en Francia, donde observaban que la dieta mediterránea, junto con la ingesta de vino tinto (20-30 g diarios), protegían frente a las enfermedades cardiovasculares, lo que denominaron "la paradoja francesa". Posteriormente la asociación de dieta rica en flavonoides y la menor incidencia de enfermedades cardiovasculares se ha puesto de manifiesto en otros estudios clínicos, como el realizado en Japón por Aray y cols., (2000) [13], o el meta análisis realizado por Huxley y Neil (2003) [14]. En este último trabajo se compararon los resultados obtenidos en siete estudios de cohortes entre los años 1996 y 2001 donde se incluyeron un total de 105 000 personas. La ingesta estimada de flavonoides fue de 2-34 mg/día.

Otra propiedad beneficiosa que se ha relacionado con el consumo de la quercetina es la menor incidencia en la aparición de determinados tipos de cáncer. Tras realizar una encuesta a 582 pacientes que sufrían cáncer pulmonar y 582 controles, se observó que hubo una relación directa entre consumo de una dieta rica en quercetina (principalmente a través de elevada ingesta de cebollas y manzanas) y la menor incidencia de la enfermedad. Los autores de este trabajo además propusieron que el mecanismo implicado en esta protección podría ser a través de una disminución de la bioactivación de carcinógenos, como los hidrocarburos aromáticos policíclicos, mediante la inhibición del citocromo CYP3A4 [15].

También se ha observado que en poblaciones con elevado consumo de manzanas aparecía una menor incidencia de asma y de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los autores sugirieron que este efecto era debido al alto contenido en flavonoides [16, 17], sin embargo esta asociación no se observó en otro estudio similar [18].

La quercetina como suplemento alimenticio

Generalidades

Como se ha comentado en el apartado anterior, el consumo de quercetina a través de la dieta está relacionado con una ligera mejora de ciertas enfermedades. Se ha de tener en cuenta que la cantidad ingerida a través de la alimentación es muy baja en comparación a la que se utiliza en los trabajos experimentales [19-21] que fundamentan la mayoría de sus aplicaciones. Por ello, se han desarrollado procesos para la obtención y posterior comercialización de la misma como suplemento alimenticio. El uso de quercetina con este fin, así como colorante alimentario, se aprobó en 1977 por el Comité de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) de la FAO/WHO, sin embargo en este documento no se hizo referencia a ninguna dosis estimada como tóxica por falta de información [22]. En el informe emitido por el comité científico de La Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN), en noviembre de 2013, sobre condiciones de uso de determinadas sustancias para ser utilizadas como suplemento alimenticio, se propone aumentar la cantidad máxima diaria de quercetina como suplemento, de 75 mg/día a 300 mg/día. Además advierte que no está recomendado su uso en mujeres embarazadas, mujeres en periodo de lactancia, ni en niños, debido a la falta de estudios toxicológicos que confirmen su seguridad [23]. La propuesta de incrementar la dosis diaria se ha realizado teniendo en cuenta la cantidad máxima diaria aprobada en Italia (Italia, 2012) [24]. En otros países se considera seguro el uso de mayores cantidades de quercetina, como es el caso del "vademécum" estadounidense PDRNS (Physicians´s Desk Reference for Nutritional Supplements, 2001) en el que se estima que la dosis diaria recomendada de quercetina en los suplementos alimenticios debería establecerse entre 200-1200 mg [25].

Las dosis recomendadas por los diferentes organismos difieren mucho de unos países a otros. En cualquiera de los casos se trata de

una propuesta, y los productos comercializados pueden contener cantidades superiores. En el caso de las agencias Española e Italiana, la cantidad que consideran segura es muy baja. Asumen que la dieta de estos países presenta un aporte muy elevado de este flavonoide, por lo que la suplementación no es tan necesaria como en otros países con menor consumo de frutas y verduras.

Si se introduce la palabra "quercetina" en la base de datos: "dietary supplement label database", se pueden encontrar 24 preparados en los que aparece "quercetina" en el nombre del producto, 10 que lo presentan como ingrediente principal y un total de 257 que lo contienen como ingrediente.

Algunas de las presentaciones que actualmente se pueden encontrar en el comercio están recogidas en la tabla 1. Existen diferentes compuestos en los que la formulación contiene únicamente quercetina, pero lo más común es que este flavonoide esté acompañado de otras sustancias como la bromelaina, una enzima (peptidasa) que se extrae de la piña y que se añade para mejorar la absorción de la quercetina. En cuanto a la dosis diaria recomendada en cada preparado, no hay un estándar y en todos los casos superan la cantidad estimada como segura por la AESAN. Cada presentación propone una posología diferente, que va desde un total de 2 g al día repartidos en diferentes tomas, a únicamente 50 mg en una sola dosis. Tampoco se encuentra unanimidad en el modo de tomar cada preparado, algunos recomiendan que se tome en ayunas mientras que en otros proponen que se ingiera junto con las comidas (tabla 1).

Generalmente se aconseja su uso en personas adultas de 18 a 50 años, aunque en algunas presentaciones se permite el consumo en niños. La edad mínima establecida es de 10 años, con una dosis máxima de 300 mg/día que se incrementa a medida que aumenta la edad del individuo.

Propiedades farmacológicas

Tras consultar las indicaciones terapéuticas de las presentaciones que contienen quercetina y que se encuentran en la tabla 1, se ha observado que algunos preparados únicamente se proponen como complementos alimenticios, sin más función que la mejora de la actividad antioxidante, pero también se le atribuyen otras propiedades terapéuticas que se han recogido en la figura 1 y que se detallan y debaten a continuación:

- Tratamiento de asma y alergias (por ejemplo el preparado comercial *Bromelain plus Quercetin*): en el prospecto se propone que se ha de realizar un pre-tratamiento antes de la primavera, y alegan que la quercetina ejerce esta acción ya que ha demostrado que inhibe la producción de histamina y la producción de leucotrienos. Sin embargo lo refieren a estudios realizados "in vitro" aunque no referencian ningún artículo. Realmente existen estudios en células de tráquea de cobaya en los que el tratamiento con quercetina produce una relajación de la contractilidad celular [26]. La mayor parte de los estudios que asocian el uso de quercetina con prevención de alergias y asma se han llevado a cabo en modelos animales en los que se ha observado una disminución en la liberación de histamina, supresión de la actividad de eosinófilos [27-29], disminución de la actividad de fosfolipasa A2 y actividad antiproliferativa [30].

- Tratamiento del dolor y el escozor (por ejemplo *Quercetin complex*): de nuevo refiriéndose a estudios "in vitro" aconsejan su uso como consecuencia de las propiedades antiinflamatorias. Aconsejan su uso en deportistas. El efecto antiinflamatorio también ha sido evaluado "in vivo" en ratas a las que se les inducía artritis. La administración intracutánea de 30 o 60 mg/kg de quercetina cada dos días hasta un total de 5 dosis fue evaluada en este modelo y comparada con la vía oral (160 mg/kg, 5 dosis). Las ratas tratadas con la dosis de 60 mg/kg presentaron una mejora similar a las tratadas por vía oral, mientras que la dosis de 30 mg/kg fue ineficaz. Se evaluó "ex vivo" el posible efecto de la quercetina en estos animales y se observó una disminución de los mediadores inflamatorios producidos por macrófagos [31]. En cuanto al efecto nociceptivo de la quercetina, diversos estudios han puesto de manifiesto esta propiedad tras provocar dolor a animales con ácido acético [19,32], o con formalina [32]. Se observó una activación de los receptores GABA y de serotonina, así como un incremento en la producción de óxido nítrico, inhibición de la producción de citoquinas e inhibición del estrés oxidativo. Además este efecto era dependiente de la dosis de quercetina [19]. En un estudio clínico, la administración de 1500 mg de quercetina diarios durante 3 días redujo la duración del daño abdominal en pacientes que sufrían diarrea aguda [33].

- Tratamiento de la prostatitis (por ejemplo, ProstaEz): en este caso las indicaciones del preparado hacen referencia a un estudio clínico en el que la administración de quercetina redujo esta afección, pero al igual que en los casos anteriores no proporcionan ninguna referencia bibliográfica que pueda constatar este hecho. Este estudio realmente se ha realizado, y se trata de un ensayo clínico en el que a 30 pacientes que sufrían diferentes grados de prostatitis crónica, se les administró 500 mg de quercetina dos veces al día durante un mes. El 67% de los pacientes tratados con quercetina presentaron una mejora de los síntomas. Observaron un descenso en los niveles de isoprostano en el fluido prostático, un posible marcador de estrés oxidativo prostático [34].

- Tratamiento de la cistitis intersticial (por ejemplo, Quercetin Plus vitamin C): una vez más sin aportar bibliografía, alegan que en un ensayo doble ciego se descubrió que la suplementación con quercetina redujo los síntomas que presenta esta enfermedad. También existe este estudio, en este caso se administraron 500 mg/día durante un mes a 20 pacientes que sufrían cistitis intersticial. El 95% de los pacientes presentaron una mejora en todos los parámetros evaluados en este estudio y en ningún caso se observó que la quercetina produjese efectos negativos [35].

- Mejora de la salud cardiovascular (por ejemplo, CompreCardio): Refiriéndose a estudios clínicos (de nuevo sin referencia) aconsejan el uso de alimentos ricos en flavonoides, principalmente quercetina, para mejorar la salud cardiovascular. Como se ha descrito previamente, en la literatura se pueden encontrar diferentes estudios clínicos que describen un menor riesgo cardiovascular en poblaciones con dieta con alto contenido en flavonoides [14]. La suplementación con quercetina (150 mg/día, 6 semanas) en pacientes con síndrome metabólico, que padecían sobrepeso u obesidad, se asoció con una disminución de la presión sistólica [36]. Sin embargo en otros ensayos clínicos, esta mejora no es tan clara [37]. Edwards et al. (2007) [38], llevaron a cabo un ensayo clínico con pacientes hipertensos (n=22) a los que trataron con 730 mg de quercetina diarios durante 28 días o placebo. Los pacientes tratados con el flavonoide presentaron una reducción de su presión arterial, pero no se observó ninguna diferencia en los marcadores de estrés oxidativo medidos en el plasma o en la orina de estos pacientes. Tampoco se observó ningún efecto en el trabajo realizado por Clifton (2004) [39], en el que se seleccionaron 43 pacientes con alto riesgo cardiovascular medido a través de parámetros como colesterol, tabaquismo y/o elevada presión arterial. A estos pacientes se les administró 500 mg de quercetina dos veces al día durante 12 semanas, y se les dio una dieta baja en flavonoides para poder asociar los efectos observados a la

dosis establecida.

- Protección contra el daño causado por el colesterol LDL (por ejemplo CompreCardio): en este caso hacen referencia a las propiedades antioxidantes de la quercetina y además asocian que este efecto podría contribuir también a la mejora de la salud cardiovascular. En cambio, la administración de quercetina (1 g/día durante 28 días) en pacientes sanos no redujo los niveles plasmáticos de LDL [40]. Tampoco se observaron efectos beneficiosos en la suplementación con quercetina (500 mg/día durante 8 semanas) a hombres atletas [41]. En otros estudios la administración de 100 mg/día durante 10 semanas mejoró el perfil lipídico, se observó disminución de los niveles plasmáticos de colesterol total y de LDL así como un incremento de HDL [42].

- Prevención del cáncer (por ejemplo Quercetin 500 plus): sin especificar el tipo de cáncer ni la posología y refiriéndose de nuevo a estudios "in vitro". En un estudio realizado en el Instituto del Frío del CSIC [43], se demostró que la quercetina es capaz de inducir apoptosis en células tumorales de cáncer de hígado (HepG2) a las que añadieron diferentes concentraciones del flavonoide. Las dosis más elevadas indujeron muerte celular mediante incremento en la activación de las caspasas 3 y 9, así como inhibición de la proteína kinasa AKT y de la fosforilación de la proteína kinasa ERK. Además produjeron un incremento de los factores proapoptóticos Bcl-2 y una disminución de los antiapoptóticos Bcl-XL. A pesar de ello, los investigadores dejan claro que es necesario seguir investigando y que los resultados son preliminares.

- Prevención de las cataratas (por ejemplo Vision Power): en este caso se refieren a un estudio (sin referenciarlo) realizado en ratas diabéticas en el que asocian el efecto protector a un metabolito de la quercetina: la quercitrina. En la bibliografía se encuentran diversos estudios en los que se administra quercetina a animales diabéticos y se observa una menor producción de cataratas. Estos estudios se encuentran detallados en la revisión de Stefek (2011) [44]. Se proponen diferentes efectos para explicar esta menor cataratogénesis tras la administración tópica de quercetina (en el ojo) como por ejemplo disminución de la formación de edema intracelular, prevención de la acumulación de fluido extracelular así como preservación de la integridad fibrilar. Cuando la quercetina se administraba por vía oral se observaron mejoras lenticulares (inhibición del daño oxidativo en las lentes y reducción de la opacidad de las lentes). A pesar de todos estos efectos beneficiosos, la conclusión de nuevo es que es necesario seguir investigando este posible efecto protector y buscar nuevas formulaciones, ya que el problema más importante observado es la baja biodisponibilidad de los flavonoides en el ojo.

- Acción antiviral (por ejemplo AntioxidEnz): frente a los virus del herpes, la gripe o el de la poliomielitis que se han observado también en trabajos realizados "in vitro". La asociación entre administración de quercetina y mejora frente al efecto de diferentes virus ha sido investigada también "in vivo". El virus de la gripe H1N1 produjo menos efectos en ratas tratadas con este flavonoide y este efecto se asoció principalmente a la capacidad antiinflamatoria de la quercetina [20].

- Mejora de la memoria (por ejemplo Quercetin Complex): algunos preparados diseñados para ayudar a mejorar la memoria y la concentración también cuentan con flavonoides dentro de su composición. A la quercetina se le han atribuido propiedades neuroprotectoras. Diversos estudios en animales de experimentación han constatado mejoras en la memoria de ratones tratados con este flavonoide [21,45] o reversión en los déficits cognitivos de ratones viejos [46]. Sin embargo en humanos, la ingesta de quercetina con 500 o 1000 mg/día durante 12 semanas no produjo ninguna mejora en la función neurocognitiva medida a través de test específicos realizados antes y después de la suplementación [47].

- Protección frente a la nefrotoxicidad: aunque en los preparados comerciales no aparece esta posible indicación, la evidencia experimental sugiere que la quercetina podría ser un buen candidato como protector frente a la nefrotoxicidad. Este hecho se ha observado en un estudio realizado en animales de experimentación en el que el tratamiento previo con quercetina redujo la toxicidad renal del cisplatino y además no alteró los efectos anticancerígenos [48]. Además esta nefro-protección se ha observado también en la exposición a cadmio [49].

Contraindicaciones

En cuanto a las contraindicaciones, todos los preparados confirman que la quercetina es una sustancia segura que no presenta efectos adversos importantes, pero realizan las siguientes sugerencias:

- Evitar su uso en pacientes hipotensos o con trastornos en la coagulación como consecuencia del efecto vasodilatador de los flavonoides.

- No tomarlo junto con antibióticos de la familia de las quinoleínas, ya que es posible que la quercetina inhiba su acción.

Seguridad de la quercetina

Generalidades

A pesar de que la quercetina parece ser un producto seguro, algunos estudios de toxicidad han mostrado diferentes efectos.

Es de especial importancia tener en cuenta que el uso de este antioxidante debe realizarse con precaución, ya que en trabajos realizados in vitro en los que se utilizaban elevadas dosis de quercetina se ha observado que ésta podría auto-oxidarse o transformarse en una especie pro-oxidante como consecuencia de alteraciones en la estructura química, en las que la quercetina se transforma en o-quinona por oxidación autocatalítica. Finalmente se incrementa la producción de radicales libres de oxígeno y se produce depleción del glutatión reducido (GSH) [50]. A pesar de ello, hasta el momento estos efectos no se han observado in vivo.

Efectos tóxicos

Los efectos perjudiciales asociados al uso de quercetina así como la ausencia de los mismos se encuentran recogidos en las tablas 2 y 3, y son los siguientes:

- Genotoxicidad: *in vitro* se ha observado actividad mutagénica en diferentes cepas de *Salmonella typhimurium* y *Bacillus subtilis* mientras que en otras cepas de *Bacillus subtilis* no mostró esta toxicidad [8]. En estudios realizados con células de ratón o de humano se han observado aberraciones cromosómicas, formación de micronúcleos y roturas en la cadena de DNA [8]. Sin embargo estos efectos no se han observado cuando los estudios se realizaban in vivo [51]. En humanos no existen datos disponibles que indiquen la dosis de quercetina necesaria para que se produzca citotoxicidad o mutagénesis [9].

- Carcinogénesis: dentro de la clasificación de la IARC (International Agency for Research on Cancer), la quercetina se encuentra dentro del grupo 3, no clasificable como carcinogénico en humanos. Es importante tener en cuenta que uno de los efectos beneficiosos que se atribuyen a la ingesta de quercetina es que puede actuar como

antineoplásico, para lo que se han llevado a cabo un elevado número de trabajos de experimentación animal, muchos de los cuales se recogen en el artículo de revisión de Harwood y cols. (2007) [8]. En todos ellos la suplementación con quercetina se realizó durante un corto periodo de tiempo [52,53]. Para determinar si el consumo a largo plazo producía algún tipo de cáncer, se han realizado diversos estudios en los que esta asociación resultó negativa [54,55] incluso cuando se administraban dosis muy elevadas (7500mg/día) durante largos periodos de tiempo (161días) [56]. Solamente los autores Pamukcu y cols. (1980) [57], han observado la aparición de tumores en animales suplementados con 200 mg/kg diarios de quercetina durante 406 días. Estos resultados sugieren que la ingesta de quercetina durante periodos de tiempo prolongados podría ser cancerígena, a pesar de que la dosis ingerida no sea muy elevada. Este hecho es de especial importancia a la hora de limitar el consumo en humanos, ya que hasta el momento no existen datos de consumo crónico que permitan determinar si esta sustancia produce o no este efecto.

- Efectos en la reproducción y desarrollo: de nuevo existen diferencias en cuanto a los resultados obtenidos en estudios realizados "in vitro" en comparación con los realizados in vivo. In vitro se han observado deficiencias en la motilidad y viabilidad del esperma de diferentes mamíferos [8], que no aparecen *in vivo* [58], excepto en el estudio de Rastogi y Levin (1987) [59], en el que la administración de quercetina en ratones produjo alteraciones en el esperma. Ningún otro signo de toxicidad reproductiva o del desarrollo ha sido descrito.

- Toxicidad aguda: en los primeros estudios con quercetina en animales de experimentación se propuso una DL50 por vía oral de 160 mg/Kg [60], pero en este estudio la pureza de la quercetina era dudosa por lo que los efectos adversos observados no pudieron atribuirse directamente al flavonoide. En otros trabajos realizados se ha determinado que dosis similares [51,61] o superiores [53] son seguras.

- Toxicidad crónica: la administración de quercetina a animales de experimentación durante 2 años a la dosis de 500 mg/kg/día se asoció con alteraciones del tracto gastrointestinal de las células epiteliales del estómago y en menor proporción de las del duodeno y colon. Cuando la dosis administrada era superior, 2000 mg/kg/día, se observó un empeoramiento en la nefropatía crónica [62]. También aparecieron alteraciones renales tras la administración de dosis menores durante un periodo de tiempo más corto, como proteinuria tras suplementar animales de experimentación con 1133 mg/kg durante 21 días [63], o necrosis tubular tras la administración de 500 mg/kg durante 105 días [64]. Sin embargo no se observaron efectos adversos tras la administración de 3000 mg/kg durante 28 días [55].

- Seguridad de quercetina en humanos: en el ensayo clínico (fase I) de Ferry y cols. (1996), se administraron diferentes dosis del flavonoide por vía intravenosa. Los resultados mostraron que los pacientes que recibieron dosis de hasta 10.8 mg/Kg no mostraron ningún efecto adverso, mientras que aquellos que fueron tratados con una dosis superior (51.3 mg/Kg) sufrieron dolor en el sitio de inyección, emesis, disnea e incluso nefrotoxicidad (aumento en los niveles de creatinina plasmática) [65]. Sin embargo estos resultados no pueden compararse con los obtenidos por vía oral (150 mg de quercetina durante 3 días) en los que no se evidencian efectos adversos [37], ya que la vía endovenosa obvia la metabolización en el tracto gastrointestinal y su degradación por los microorganismos intestinales.

Por otra parte, estudios epidemiológicos a largo plazo sugieren que en humanos la suplementación de quercetina parece ser segura [66] ya que no se ha asociado con ningún efecto adverso, y además se relaciona con la protección frente a diferentes enfermedades como la prostatitits [34] o la cistitis intersticial [35].

Discusión

En las últimas décadas se ha incrementado la ingesta de sustancias con propiedades antioxidantes, como es el caso de la quercetina. El incremento en el consumo puede hacerse bien a través de la dieta o bien mediante el uso de suplementos alimenticios con concentraciones del flavonoide superiores a las que aparecen en los alimentos.

En animales de experimentación, la suplementación con quercetina (dosis de entre 100- 200 mg/kg/día) se ha relacionado con mejoras en la salud. Se ha descrito una menor incidencia de alergias [27,30], de cataratas [44], efecto analgésico [31], efecto antiviral [20], efecto nefroprotector [48,49] o mejoras en la memoria [45]. En cuanto a la administración de quercetina en pacientes (dosis entre 500-1500 mg/día), se han observado diferentes efectos, como reducción del dolor [19] y mejoras en patologías como prostatitis [34] o cistitis intersticial [35]. Sin embargo, la suplementación en individuos sanos ha sido ineficaz en la prevención de enfermedades cardiovasculares [38] o neurológicas [47]. Las diferencias de efectividad encontradas pueden ser debidas a que la administración de quercetina en los ensayos clínicos se ha realizado durante periodos de tiempo cortos y con dosis relativamente bajas, en comparación con los estudios preclínicos. Sin embargo cabe destacar que en ninguno de los ensayos clínicos, en los que se administraba quercetina por vía oral, aparecieron efectos adversos (tabla 3). Estos resultados nos indican que la suplementación con quercetina en humanos es segura a las dosis que se están utilizando en los ensayos clínicos (hasta un máximo de 1500 mg/día). Debemos tener en cuenta que en las presentaciones comerciales se recomiendan dosis de incluso 2000 mg/día, cantidad superior a la investigada en clínica, sobre la cual no existen datos que aseguren su inocuidad. Tampoco se sabe con exactitud si el uso de concentraciones elevadas y/o prolongadas en el tiempo puede producir alteraciones en la salud de las personas que utilizan estos suplementos.

En lo referente a la toxicidad, la mayor parte de los efectos adversos atribuidos a este flavonoide (carcinogénesis, mutagénesis y defectos en la reproducción), se han observado "in vitro" pero no han sido corroborados "in vivo". Una posible explicación para este hecho es que los ensayos "in vitro" de quercetina no sufren el efecto de primer paso que sin embargo acontecen en los organismos vivos cuando se administra por vía oral o intraperitoneal. La O-metilación que sufre en el hígado da lugar a una estructura que disminuye la capacidad de producir mutagénesis [8]. Además, los organismos vivos cuentan con una defensa antioxidante que evita la posible acción pro-oxidante de la quercetina cuando la dosis es elevada. Por otra parte, cuando la quercetina se administra por vía oral, rápidamente se metaboliza en el tracto gastrointestinal. En humanos solamente se ha descrito un caso de toxicidad aguda por quercetina, tras la administración por vía intravenosa, en la que se alcanzaron elevadas concentraciones plasmáticas de la forma de aglicona [62]. Se estimó que para que esto ocurriese tras ingesta oral de quercetina, se necesitaban 28 Kg diarios, lo que pone de manifiesto una vez más la importancia del efecto de primer paso y del metabolismo dentro del tracto gastrointestinal.

Por vía oral, solamente se ha observado toxicidad en animales de experimentación, cuando la administración se realizaba durante un largo periodo de tiempo [63,64]. Sin embargo la dosis a la que aparecían los efectos tóxicos (daño renal [64] o tumores [57]) no es necesariamente muy elevada (1133 o 200 mg/kg) en comparación con otros trabajos en los que la administración de dosis superiores resulta inocua (3000 mg/kg [55] o incluso 7500 mg/kg [56]). Estos resultados pudieran sugerir que se necesita un tiempo determinado para que la quercetina se acumule en el organismo y ejerza efectos tóxicos.

Otras vías de administración estudiadas en animales, y que tampoco presentan la degradación microbiana en el sistema gastrointestinal, son la intraperitoneal [53,59] y la intramuscular [52]. La administración aguda de quercetina por estas vías solamente se asoció con alteraciones en el esperma en ratones [59], pero las dosis fueron muy bajas y durante un corto periodo de tiempo (tabla 2) lo que hace pensar que la concentración de quercetina alcanzada en plasma no fue suficiente como para producir ningún efecto.

Si intentásemos establecer una relación entre las dosis administradas en animales de experimentación y las que se han utilizado en ensayos clínicos (tablas 2 y 3), habría que tener en cuenta que existen ciertas diferencias en cuanto a la dosificación de quercetina. En primer lugar, los trabajos de experimentación utilizan dosis expresadas en mg/kg por lo que todos los animales de estudio reciben exactamente la misma cantidad de quercetina, sin embargo los humanos incluidos en ensayos clínicos toman la misma cantidad de flavonoide independientemente de su peso, por lo que la dosis recibida varía. Otro punto a tener en cuenta, es que la cantidad máxima de quercetina administrada por vía oral en estudios clínicos es de 1500 mg/día, por lo que suponiendo un peso corporal de 70 kg, cada individuo estaría recibiendo una dosis de 21,43 mg/kg/día. Sin embargo, en animales la dosis máxima que se ha administrado es de 7500 mg/kg/día. Por tanto, el hecho de que en los estudios clínicos no aparezca ningún efecto adverso asociado al uso de quercetina, podría ser debido a que las dosis utilizadas no son equivalentes.

Con la información recopilada en este artículo concluimos que la quercetina es una sustancia eficaz en el tratamiento de diversas enfermedades, como evidencian los estudios preclínicos, y con potenciales efectos terapéuticos en humanos. Sin embargo, parece necesario aumentar las dosis de quercetina administradas en clínica y/o mejorar la biodisponibilidad oral de las formulaciones para encontrar efectos beneficiosos tanto en la prevención como en el tratamiento de enfermedades.

Por otro lado, la ausencia de efectos tóxicos tras el uso de la quercetina, observada en 12 de los 13 estudios clínicos consultados, sugieren que es una sustancia segura (tabla 3). No obstante, sería necesario evaluar la seguridad clínica de la quercetina con dosis mayores de las probadas hasta el momento (1500 mg/día), dosis con un potencial efecto terapéutico, como reflejan los estudios preclínicos.

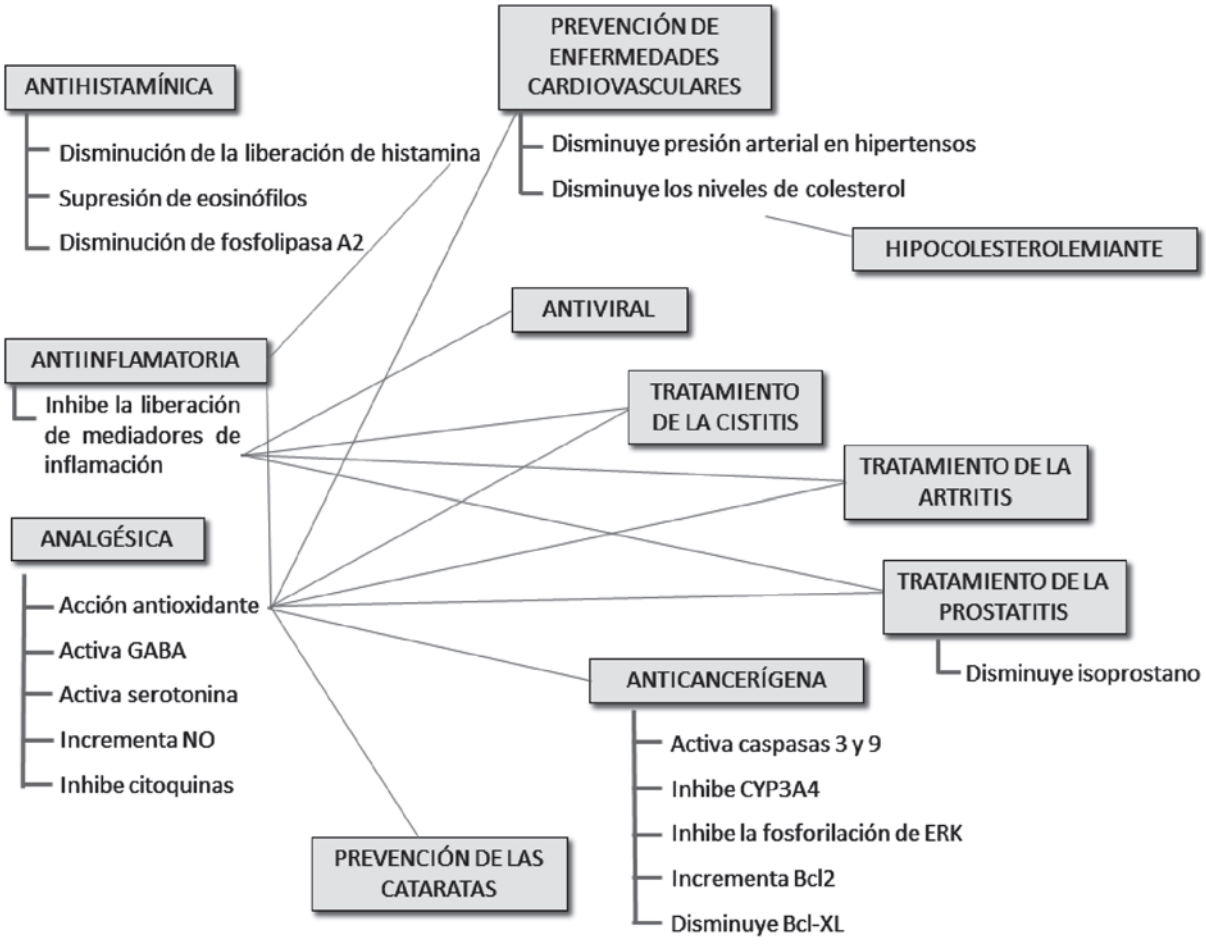

Figura 1. Propiedades terapéuticas de la quercetina y sus posibles mecanismos de acción. GABA, ácido gamma aminobutírico; NO, óxido nítrico; ERK, kinasas reguladas por señales extracelulares; CYP3A4, citocromo P450 3A4; Bcl2, célula del linfoma B; Bcl-XL, célula del linfoma B extra grande.

Tabla 1. *Comparación de presentaciones comercializadas en España que contienen quercetina en su formulación. DSLD ID (del inglés Dietary Supplement Label Database Identification); DDE (Dosis Diaria Estimada), se consideran adultos a las personas con edades comprendidas entre 18 – 50 años.*

DSLD ID	NOMBRE DEL PRODUCTO	POSOLOGÍA SUGERIDA	INGREDIENTES	DDE	SUGERENCIA DE USO
4945	Bromelaina + Quercetina	2 tabletas por la mañana y 2 por la tarde	Quercetina 500 mg Bromelaina 100 mg	2000 mg	adultos
15599	ProstaEz	2 cápsulas por la mañana y 2 por la noche	Quercetina 500 mg Otros antioxidantes	2000 mg	adultos
10104	Ocu-Min Forte	6 cápsulas al día	Quercetina 300 mg Complejo vitamínico Complejo de aminoácidos Otros antioxidantes	1800 mg	adultos
17211	VISION POWER	6 cápsulas al dia (tomar 3 por la mañana y 3 por la noche)	Quercetina 300 mg Otros antioxidantes Ácidos grasos Vitaminas	1800 mg	adultos
2693	Quercetina 1000	1 cápsula al día	Quercetina 1000 mg	1000 mg	adultos
17341	Quercetina 500 plus	1 cápsula dos veces al día	Quercetina 500 mg Vitamina C 250 mg Manganeso 10 mg Bromelaina 50 mg Turmeric 50 mg Bioflavonoides cítricos 50 mg	1000 mg	adultos
1745	Quercetina plus vitamin C	2 cápsulas al día	Quercetina 500 mg Vitamina C 1400 mg	1000 mg	adultos
14451	Quercetina 500	6 cápsulas al día (18 a 50 años) 4 cápsulas al día (16 a 18 años) 3 cápsulas al día (12 a 15 años) 2 cápsulas al día (10 a 11 años)	Quercetina 150 mg Otros antioxidantes Ácidos grasos Vitaminas	900 mg 600 mg 450 mg 300 mg	la especificada previamente
5995 16067	Quercetina 250 PERMA-CLEAR	1 cápsula 2-3 veces al día 3 cápsulas dos veces al día	Quercetina 250 mg Quercetina 112,5 mg Aminoáciodos Lactobacillus	750 mg 675 mg	adultos adultos
7967 7963	Quercetina 500 Quercetina 500	1 cápsula al día 1 cápsula al día	Quercetina 500 mg Quercetina 500 mg	500 mg 500 mg	adultos adultos
14451	Quercetina 500	1 cápsula al día	Quercetina 500 mg Calcio 146 mg	500 mg	adultos
8889	Quercetina + Bromelaina	1 cápsula 1 o 2 veces al día	Quercetina 250 mg Bromelain 125 mg Calcio 35 mg	500 mg	adultos y niños de 12 años o más
15547	Omega Max	2 cápsulas al día	Quercetina 250 mg Otros antioxidantes Ácidos grasos	500 mg	adultos
10260	Macushield	6 cápsulas al día	Quercetina 50 mg Complejo vitamínico Complejo de aminoácidos Otros antioxidantes	300 mg	adultos
6332	QUERCETIN COMPLEX	De 1 a seis cápsulas al día	Quercetina 50 mg Vitamina C 100 mg Magnesio 15 mg Bromelaina 25 mg bioflavonoides cítricos 25 mg	300 mg	adultos
15635	Vision Clear B occular health formula	2 cápsulas al día	Quercetina 250 mg Otros antioxidantes Ácidos grasos Vitaminas	500 mg	adultos
5974	AntioxidEnz	1 cápsula dos veces al día	Quercetina 106 mg Otros antioxidantes	212 mg	adultos
14325	CompreCardio	2 cápsulas al día	Quercetina 30 mg Otros antioxidantes	60 mg	adultos
1408	Quercetina 50	1 tableta diaria	Quercetina 50 mg	50 mg	adultos
1590	Eternal Blu	1 cápsula al día	Quercetina 50 mg Otros antioxidantes	50 mg	adultos

Tabla 2. *Evaluación de la toxicidad de la quercetina en estudios experimentales. i.p. (intraperitoneal), im (intramuscular), i.v. (intravenoso),*

	Quercetina			Toxicidad		Efecto tóxico observado
Autor	Vía	Dosis/día	Duración	si	no	
Mutagénesis/Carcinogénesis						
Ngomuo y Jones, 1996 [53]	i.p.	200 mg/kg	1 día		x	
Ishikawa y cols.,1985 [52]	i.m.	20 mg/kg	1 día		x	
Hosaka y Hirono, 1981 [56]	oral	7500 mg/kg	161 días		x	
Pamukcu y cols., 1980 [57]	oral	200 mg/kg	406 días	x		tumores en vejíga e intestino
Cierniack y cols., 2004 [51]	oral	135 mg/kg	3 días		x	
Takanasi y cols., 1983 [54]	oral	50 mg/kg	540 días		x	
Ruiz y cols. 2009 [55]	oral	25 mg/kg	28 días		x	
Ruiz y cols. 2009 [55]	oral	10 mg/kg	35 días		x	
Efectos en la reproducción y el desarrollo						
Rastogi y Levin 1987 [59]	i.p.	80 mg/kg	5 días	x		alteraciones en el esperma
Willhite, 1982 [58]	oral	2000 mg/kg	10 días		x	
Toxicidad aguda						
Ambrose y cols., 1952 [61]	i.v.	136 mg/kg	2 días		x	
Toxicidad crónica						
Ruiz y cols., 2006 [55]	oral	3000 mg/kg	28 días		x	
Dunnick y Haley, 1992 [62]	oral	2000 mg/kg	720 dias	x		nefropatía crónica
Rangan y cols., 2002 [63]	oral	1133 mg/kg	21 días	x		proteinuria
Dunnick y Haley, 1992 [62]	oral	500 mg/kg	720 días	x		alteraciones del tracto gastrointestinal
Kitamura y cols., 2005 [64]	oral	500 mg/kg	105 días	x		necrosis tubular
Rangan y cols., 2002 [63]	oral	285 mg/kg	21 días		x	

Tabla 3. *Seguridad de la quercetina en humanos, evaluada en diferentes ensayos clínicos. i.v. (intravenoso).*

	Quercetina			Toxicidad		Efecto tóxico obsevado
Autor	Vía	Duración	Dosis/día	si	no	
Ferry y cols., 1996 [65]	i.v.	1 día	10,8 mg/kg		x	
Ferry y cols., 1996 [65]	i.v.	1 día	51,3 mg/kg	x		disnea, emesis, nefrotoxicidad
Lozoya y cols., 2002 [33]	oral	3 días	1500 mg		x	
Egert y cols., 2008 [37]	oral	3 días	150 mg		x	
Conquer y cols., 1998 [40]	oral	28 días	1000 mg		x	
Edwards y cols., 2007 [38]	oral	28 días	730 mg		x	
Shoskes y cols., 1999 [34]	oral	30 días	1000 mg		x	
Katske y cols., 2001 [35]	oral	30 días	500 mg		x	
Daneshvar y cols., 2013 [66]	oral	56 días	1000 mg		x	
Askary y cols., 2012 [41]	oral	60 días	500 mg		x	
Lee y cols., 2011 [42]	oral	70 días	100 mg		x	
Clifton, 2004 [39]	oral	84 días	1500 mg		x	
Broman-Fulks., 2012 [47]	oral	84 días	1000 mg		x	

Bibliografía

1. Nijveldt RJ, van Nood E, van Hoorn DE, Boelens PG, van Norren K, van Leeuwen PA (2001) Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. Am J Clin Nutr 74:418-425.
2. Hertog MG, Hollman, PC (1996) Potential health effects of the dietary flavonol quercetin. Eur J Clin Nutr 50:63-71.
3. Hollman PC, de Vries JH, van Leeuwen SD, Mengelers MJ, Katan MB (1995) Absorption of dietary quercetin glycosides and quercetin in healthy ileostomy volunteers. Am J Clin Nutr 62:1276-1282.
4. Aherne SA, O'Brien NM (2002) Dietary flavonols: chemistry, food content, and metabolism. Nutrition 18:75-81.
5. Day AJ, Canada FJ, Diaz JC, Kroon PA, McLauchlan R, Faulds CB, Plumb GW, Morgan MR, Williamson G (2000) Dietary flavonoid and isoflavone glycosides are hydrolysed by the lactase site of lactase phlorizin hydrolase. FEBS Lett 468:166-170.
6. Graefe EU, Wittig J, Mueller S, Riethling AK, Uehleke B, Drewelow B, Pforte H, Jacobasch G, Derendorf H, Veit M (2001) Pharmacokinetics and bioavailability of quercetin glycosides in humans. J Clin Pharmacol 41:492-499.
7. de Boer VC, Dihal AA, van der Woude H, Arts IC, Wolffram S, Alink GM, Rietjens IM, Keijer J, Hollman PC (2005) Tissue distribution of quercetin in rats and pigs. J Nutr 135:1718-1725.
8. Harwood M, Danielewska-Nikiel B, Borzelleca JF, Flamm GW, Williams GM, Lines TC (2007) A critical review of the data related to the safety of quercetin and lack of evidence of in vivo toxicity, including lack of genotoxic/carcinogenic properties. Food Chem Toxicol 45:2179-2205.
9. Skibola CF, Smith MT (2000) Potential health impacts of excessive flavonoid intake. Free Radic Biol Med 29:375-383.
10. de Vries JH, Hollman PC, Meyboom S, Buysman MN, Zock PL, van Staveren WA, Katan MB (1998) Plasma concentrations and urinary excretion of the antioxidant flavonols quercetin and kaempferol as biomarkers for dietary intake. Am J Clin Nutr 68:60-65.
11. Noroozi M, Burns J, Crozier A, Kelly IE, Lean ME (2000) Prediction of dietary flavonol consumption from fasting plasma concentration or urinary excretion. Eur J Clin Nutr 54:143-149.
12. Renaud S, de Lorgeril M (1992) Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. Lancet 339:1523-1526.
13. Arai Y, Watanabe S, Kimira M, Shimoi K, Mochizuki R, Kinae N (2000) Dietary intakes of flavonols, flavones and isoflavones by Japanese women and the inverse correlation between quercetin intake and plasma LDL cholesterol concentration. J Nutr 130:2243-2250.
14. Huxley RR, Neil HA (2003) The relation between dietary flavonol intake and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. Eur J Clin Nutr 57:904-908.
15. Le Marchand L, Murphy SP, Hankin JH, Wilkens LR, Kolonel LN (2000) Intake of flavonoids and lung cancer. J Natl Cancer Inst 92:154-160.
16. Butland BK, Fehily AM, Elwood PC (2000) Diet, lung function, and lung function decline in a cohort of 2512 middle aged men. Thorax 55:102-108.
17. Shaheen SO, Sterne JA, Thompson RL, Songhurst CE, Margetts BM, Burney PG (2001) Dietary antioxidants and asthma in adults: population-based case-control study. Am J Respir Crit Care Med 164:1823-1828.
18. Woods RK, Walters EH, Raven JM, Wolfe R, Ireland PD, Thien FC, Abramson MJ (2003) Food and nutrient intakes and asthma risk in young adults. Am J Clin Nutr 78:414-421.
19. Valerio DA, Georgetti SR, Magro DA, Casagrande R, Cunha TM, Vicentini FT, Vieira SM, Fonseca MJ, Ferreira SH, Cunha FQ, Verri WA, Jr. (2009) Quercetin reduces inflammatory pain: inhibition of oxidative stress and cytokine production. J Nat Prod 72:1975-1979.
20. Davis JM, Murphy EA, McClellan JL, Carmichael MD, Gangemi JD (2008) Quercetin reduces susceptibility to influenza infection following stressful exercise. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 295:R505-509.
21. Lu J, Papp LV, Fang J, Rodriguez-Nieto S, Zhivotovsky B, Holmgren A (2006) Inhibition of Mammalian thioredoxin reductase by some flavonoids: implications for myricetin and quercetin anticancer activity. Cancer Res 66:4410-4418.
22. FAO/WHO Comité de seguridad alimentaria mundial http://apps.who.int/ipsc/database/evaluations/chemical.aspx?chemID=4806 26.
23. AESAN Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición, http://www.aesan.msc.es/
24. Italia (2012). Elenco sostanze ad effetto nutritivo o fisiológico impiegabili negli intregatori alimentari. Disponible en: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_1268_listaFile_itemName_4_file.pdf [acceso: 10-03-14].
25. PDRNS (2001) Quercetin En: Physicians' Desk Reference For Nutritional Supplements. 1ª Edición, Demoines, Iowa/Medical Economics Data Production Company, Montvale, New Jersey 390-392.
26. Capasso R, Aviello G, Romano B, Atorino G, Pagano E, Borrelli F (2009) Inhibitory effect of quercetin on rat trachea contractility in vitro. J Pharm Pharmacol 61:115-119.
27. Jung CH, Lee, JY, Cho, CH,Kim, CJ (2007) Anti-asthmatic action of quercetin and rutin in conscious guinea-pigs challenged with aerosolized ovalbumin. Arch Pharm Res 30:1599-1607.
28. Ko WC, Wang HL, Lei CB, Shih CH, Chung MI, Lin CN (2002) Mechanisms of relaxant action of 3-O-methylquercetin in isolated guinea pig trachea. Planta Med 68:30-35.
29. Rogerio AP, Kanashiro A, Fontanari C, da Silva EV, Lucisano-Valim YM, Soares EG, Faccioli LH (2007) Anti-inflammatory activity of quercetin and isoquercitrin in experimental murine allergic asthma. Inflamm Res 56:402-408.
30. Joskova M, Franova S, Sadlonova V (2011) Acute bronchodilator effect of quercetin in experimental allergic asthma. Bratisl Lek Listy 112:9-12.
31. Mamani-Matsuda M, Kauss T, Al-Kharrat A, Rambert J, Fawaz F, Thiolat D, Moynet D, Coves S, Malvy D, Mossalayi MD (2006) Therapeutic and preventive properties of quercetin in experimental arthritis correlate with decreased macrophage

inflammatory mediators. Biochem Pharmacol 72:1304-1310.

32. Filho AW, Filho VC, Olinger L, de Souza MM (2008) Quercetin: further investigation of its antinociceptive properties and mechanisms of action. Arch Pharm Res 31:713-721.
33. Lozoya X, Reyes-Morales H, Chavez-Soto MA, Martinez-Garcia Mdel C, Soto-Gonzalez Y, Doubova SV (2002) Intestinal anti-spasmodic effect of a phytodrug of *Psidium guajava* folia in the treatment of acute diarrheic disease. J Ethnopharmacol 83:19-24.
34. Shoskes DA, Zeitlin SI, Shahed A, Rajfer J (1999) Quercetin in men with category III chronic prostatitis: a preliminary prospective, double-blind, placebo-controlled trial. Urology 54:960-963.
35. Katske F, Shoskes DA, Sender M, Poliakin R, Gagliano K, Rajfer J (2001) Treatment of interstitial cystitis with a quercetin supplement. Tech Urol 7:44-46.
36. Egert S, Bosy-Westphal A, Seiberl J, Ku¨rbitz C, Settler U, Plachta-Danielzik S, Wagner AE, Frank J, Schrezenmeir J, Rimbach G, Wolffram S, Müller MJ (2009) Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidised low-density lipoprotein concentrations in overweight subjects with a high-cardiovascular disease risk phenotype: a double-blinded, placebo-controlled cross-over study. Bri J Nutr 102:1065-1074.
37. Egert S, Wolffram S, Bosy-Westphal A, Boesch-Saadatmandi C, Wagner AE, Frank J, Rimbach G, Mueller MJ (2008) Daily quercetin supplementation dose-dependently increases plasma quercetin concentrations in healthy humans. J Nutr 138:1615-1621.
38. Edwards RL, Lyon T, Litwin SE, Rabovsky A, Symons JD, Jalili T (2007) Quercetin reduces blood pressure in hypertensive subjects. J Nutr 137:2405-2411.
39. Clifton PM (2004) Effect of Grape Seed Extract and Quercetin on Cardiovascular and Endothelial Parameters in High-Risk Subjects. J Biomed Biotechnol 2004:272-278.
40. Conquer JA, Maiani, G, Azzini, E, Raguzzini, A,Holub, BJ (1998) Supplementation with quercetin markedly increases plasma quercetin concentration without effect on selected risk factors for heart disease in healthy subjects. J Nutr 128:593-597.
41. Askari G, Hajishafiee M, Ghiasvand R, Hariri M, Darvishi L, Ghassemi S, Iraj B, Hovsepian V (2013) Quercetin and vitamin C supplementation: effects on lipid profile and muscle damage in male athletes. Int J Prev Med 4:S58-62.
42. Lee KH, Park E, Lee HJ, Kim MO, Cha YJ, Kim JM, Lee H, Shin MJ (2011) Effects of daily quercetin-rich supplementation on cardiometabolic risks in male smokers. Nutr Res Pract 5:28-33.
43. Granado-Serrano AB, Martin MA, Bravo L, Goya L, Ramos S (2006) Quercetin induces apoptosis via caspase activation, regulation of Bcl-2, and inhibition of PI-3-kinase/Akt and ERK pathways in a human hepatoma cell line (HepG2). J Nutr 136:2715-2721.
44. Stefek M (2011) Natural flavonoids as potential multifunctional agents in prevention of diabetic cataract. Interdiscip Toxicol 4:69-77.
45. Liu J, Yu H, Ning X (2006) Effect of quercetin on chronic enhancement of spatial learning and memory of mice. Sci China C Life Sci 49:583-590.
46. Singh A, Naidu PS, Kulkarni SK (2003) Quercetin potentiates L-Dopa reversal of drug-induced catalepsy in rats: possible COMT/MAO inhibition. Pharmacology 68:81-88.
47. Broman-Fulks JJ, Canu, WH, Trout, KL,Nieman, DC (2012) The effects of quercetin supplementation on cognitive functioning in a community sample: a randomized, placebo-controlled trial. Ther Adv Psychopharmacol 2:131-138.
48. Sanchez-Gonzalez PD, Lopez-Hernandez, FJ, Perez-Barriocanal, F, Morales, AI,Lopez-Novoa, JM (2011) Quercetin reduces cisplatin nephrotoxicity in rats without compromising its anti-tumour activity. Nephrol Dial Transplant 26:3484-3495.
49. Morales AI, Vicente-Sanchez C, Santiago-Sandoval JM, Fernández Tagarro M (2004) Efecto de la quercetina sobre la nefrotoxicidad producida por cadmio. Rev Toxicol 21:23-30.
50. Boots AW, Haenen GR, Bast A (2008) Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical. Eur J Pharmacol 585:325-337.
51. Cierniak A, Papiez M, Kapiszewska M (2004) Modulatory effect of quercetin on DNA damage, induced by etoposide in bone marrow cells and on changes in the activity of antioxidant enzymes in rats. Rocz Akad Med Bialymst 49 Suppl 1:167-169.
52. Ishikawa M, Oikawa T, Hosokawa M, Hamada J, Morikawa K, Kobayashi H (1985) Enhancing effect of quercetin on 3-methylcholanthrene carcinogenesis in C57Bl/6 mice. Neoplasma 32:435-441.
53. Ngomuo AJ, Jones RS (1996) Genotoxicity studies of quercetin and shikimate in vivo in the bone marrow of mice and gastric mucosal cells of rats. Vet Hum Toxicol 38:176-180.
54. Takanasi H, Aiso S, Hirono I, Matsushima T, Sugimura T (1983) Carcinogenicity test of quercetin and kaempferol in rats by oral administration. J Food Saf 5:55-60.
55. Ruiz MJ, Fernandez M, Pico Y, Manes J, Asensi M, Carda C, Asensio G, Estrela JM (2009) Dietary administration of high doses of pterostilbene and quercetin to mice is not toxic. J Agric Food Chem 57:3180-3186.
56. Hosaka S, Hirono I (1981) Cacinogenicity test of quercetin by pulmonary-adenoma bioassay in strain A mice. GANN 72:327-328.
57. Pamukcu AM, Yalciner S, Hatcher JF, Bryan GT (1980) Quercetin, a rat intestinal and bladder carcinogen present in bracken fern (Pteridium aquilinum). Cancer Res 40:3468-3472.
58. Willhite CC (1982) Teratogenic potential of quercetin in the rat. Food Chem Toxicol 20:75-79.
59. Rastogi PB, Levin RE (1987) Induction of sperm abnormalities in mice by quercetin. Environ Mutagen 9:79-86.
60. Sullivan M, Follis Jr RH, Hilgartner M (1951) Toxicology of podophyllin. Proc Soc Exp Biol Med 77:269-272.
61. Ambrose AM, Robbins DJ, Deeds F (1952) Comparative toxicities of quercetin and quercitrin. J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc 41:119-122.
62. Dunnick JK, Hailey JR (1992) Toxicity and carcinogenicity studies of quercetin, a natural component of foods. Fundam Appl Toxicol 19:423-431.
63. Rangan GK, Wang Y, Harris DC (2002) Dietary quercetin augments activator protein-1 and does not reduce nuclear factor-kappa B in the renal cortex of rats with established chronic

glomerular disease. Nephron 90:313-319.

64. Kitamura Y, Nishikawa A, Nakamura H, Furukawa F, Imazawa T, Umemura T, Uchida K, Hirose M (2005) Effects of N-acetylcysteine, quercetin, and phytic acid on spontaneous hepatic and renal lesions in LEC rats. Toxicol Pathol 33:584-592.
65. Ferry DR, Smith A, Malkhandi J, Fyfe DW, deTakats PG, Anderson D, Baker J, Kerr DJ (1996) Phase I clinical trial of the flavonoid quercetin: pharmacokinetics and evidence for in vivo tyrosine kinase inhibition. Clin Cancer Res 2:659-668.
66. Daneshvar P, Hariri M, Ghiasvand R, Askari G, Darvishi L, Mashhadi NS, Khosravi-Boroujeni H (2013) Effect of eight weeks of quercetin supplementation on exercise performance, muscle damage and body muscle in male badminton players. Int J Prev Med 4:S53-57.