



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD Y EL DEPORTE

Grado de Nutrición Humana y dietética.

Interés de la Quercetina como suplemento nutricional en el deporte: Revisión sistemática

Quercetin interest as nutritional supplement in sport:
A systematic review

Autor: Alejandro Fernández Gutiérrez

Tutor: José Manuel Lou Bonafonte
Dpto. Farmacología y Fisiología

16 de Diciembre de 2019

Resumen:

Este trabajo tiene el objetivo de analizar los ensayos clínicos realizados para estudiar el efecto de la quercetina respecto a diversos aspectos relacionados con el rendimiento y adaptaciones fisiológicas en el ámbito de la actividad física y el deporte. También se ha prestado atención a posibles efectos adversos que puede suponer la ingesta de este nutraceutico para el deportista.

La quercetina se encuentra presente en multitud de alimentos de origen vegetal. Sus propiedades beneficiosas para la salud han sido avaladas en múltiples estudios realizados tanto en animales como en humanos, sin embargo, las dosis usadas en estos ensayos han sido muy superiores a las que se obtienen por medio de una dieta equilibrada.

Recientemente se está investigando el papel de la quercetina en el ámbito deportivo, concretamente en lo que respecta al rendimiento muscular, al efecto sobre las reservas energéticas, sobre la biogénesis mitocondrial, la percepción del esfuerzo, la termotolerancia, el daño oxidativo, el daño muscular y el efecto sobre el sistema inmunitario y antiinflamatorio en los deportistas, encontrándose resultados no demasiado concluyentes. Esto podría deberse a la gran variabilidad en la biodisponibilidad de esta molécula en función de las circunstancias ambientales o individuales de cada deportista y/o a las diversas situaciones particulares de cada estudio realizado.

Abreviaturas:

- **CK:** Creatina Kinsasa
- **CRP:** Proteína C reactiva
- **F2-IS:** Isoprostanos – F2
- **FRAP:** Capacidad de reducción férrica plasmática
- **GM-CSF:** Factor estimulante de crecimiento de granulocitos y macrófagos
- **GOBA:** actividad oxidativa Granulocitos
- **GR-PHAG:** Actividad fagocítica de los granulocitos.
- **IgA:** inmunoglobulina A
- **IL-1 β :** Interlucina-1 β
- **IL-2:** Interlucina-2
- **IL-6:** Interlucina-6
- **IL-8:** Interlucina-8
- **IL-10:** Interlucina-10
- **LDH:** Lactato deshidrogenasa
- **MFCV:** velocidad de contracción de fibra muscular.
- **MO-PHAG:** Actividad fagocítica de los monocitos
- **MOVA:** Actividad oxidativa de los monocitos.
- **MVIC:** Contracción voluntaria máxima isométrica
- **NKCA:** actividad de las Natural killer.
- **NO:** óxido Nítrico
- **PHA:** Proliferación de linfocitos estimulada por células macrófagas.
- **PN:** Concentración de nitrato plasmático
- **PQ:** Concentración plasmática de Quercetina
- **POBA:** actividad oxidativa poliformonuclear
- **TBARs:** sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico
- **TEAC:** Capacidad antioxidante equivalente
- **TNF- α :** Factor de necrosis tumoral
- **WBC:** Concentración de leucocitos en sangre
- **XO:** Xantina Oxidasa

Índice

➤ Introducción	6
➤ Objetivos	11
➤ Métodos	12
➤ Resultados y discusión	
❖ Efecto de la quercetina sobre el rendimiento muscular	13
❖ Efecto de la quercetina sobre las reservas energética.....	16
❖ Efecto de la quercetina sobre la biogénesis mitocondrial.....	17
❖ Efecto de la quercetina sobre la percepción del esfuerzo.....	17
❖ Efecto de la quercetina sobre la termotolerancia	18
❖ Efecto de la quercetina sobre el daño oxidativo	18
❖ Efecto de la quercetina sobre el daño muscular	19
❖ Efecto de la quercetina sobre inflamación e inmunidad	21
➤ Conclusión	23
➤ Bibliográfica.....	25
➤ Anexos.....	29

Introducción

Aunque se han identificado más de 5000 variedades de flavonoides, divididos en diferentes familias según su estructura química (Fig 1), la quercetina (Fig 2) es uno de los bioflavonoides más abundantes en nuestra dieta, representando el 60-75% del total de los flavonoles consumidos. Presente en frutas comestibles y vegetales, se estima un consumo diario de 25-50 mg/día según Formica y Regelson (1995) y de 4 a 68 mg/día según (Hertog et al. 1996). La tabla 1 presenta otros datos de consumo de quercetina en diversos países. No obstante, en la actualidad esta ingesta de quercetina puede lograrse a través de la dieta o bien mediante suplementos alimenticios (Nijveldt RJ, 2001).

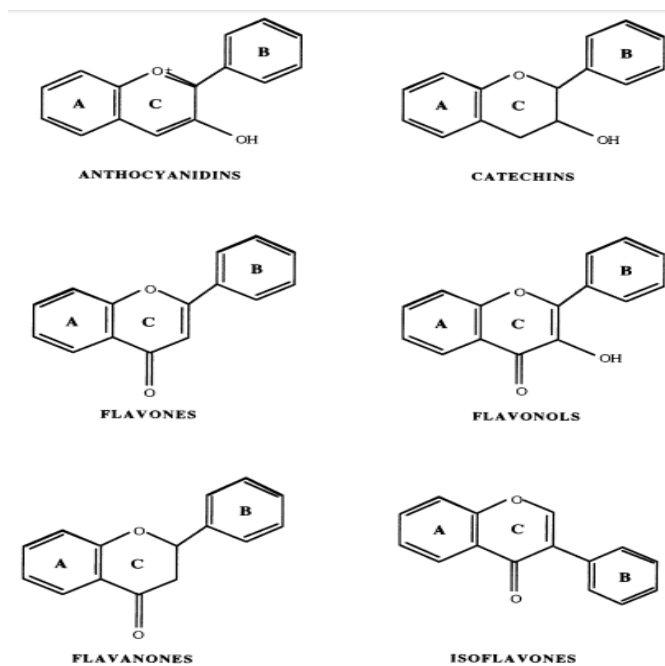


Figura 1: Principales familias de flavonoides (Aherne et al , 2002)

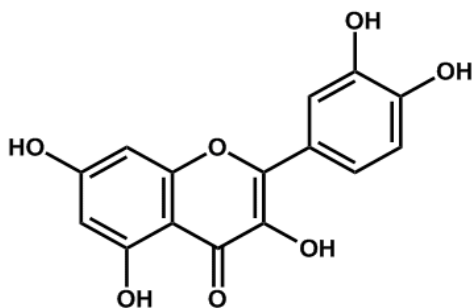


Figura 2. Molécula de quercetina (Bischoff, 2008)

País	Ingesta dietética	Fuentes de consumo
Dinamarca	26 mg/día	Té, cebollas y Manzanas
Finlandia	3 mg/día	Manzanas y cebollas
Grecia	15 mg/día	Frutas y vegetales
Italia	23 mg/día	Vino tinto y sopas de vegetales
Holanda	23 mg/día	Té, cebollas y Manzanas
Estados Unidos	20 mg/día	Cebollas y Té negro
Japón	60 mg/día	Té blanco

Tabla 1. Principales fuentes de consumo de quercetina en los diferentes países (Aheme et al, 2002)

Las principales listas de composición de alimentos indican el té blanco posee una gran cantidad de quercetina (2,5 mg/ 100mL). Por ello, y debido al alto consumo de esta bebida, se considera que los mayores consumidores de quercetina del mundo son la población de Japón, principalmente gracias a la elevada ingesta de Té blanco, pero también es abundante en la dieta de otras poblaciones como Estados Unidos o Europa . (Vicente-vicente, 2013)

No obstante, hay que tener en cuenta que el contenido de quercetina en los alimentos no va depender sólo del tipo de alimento, sino que también influyen una serie de factores, como las partes del alimento, la cantidad de luz que reciben esos frutos, el lugar donde se cultiva, así como la temperatura a la que son sometidos durante el cultivo. Las mayores concentraciones de quercetina se encuentran en la parte externa de la planta, además esto sucede en los lugares con un clima más cálido y por tanto con un mayor número de horas de luz (Skibola 2000).

La quercetina en los alimentos la podemos encontrar bien en su forma pura (molécula de quercetina) o formando parte de diversas moléculas (ej: rutina), aunque no todas estas moléculas presentan una buena biodisponibilidad. La estructura que con más frecuencia podemos encontrar en los alimentos es unida a un azúcar, en forma de glucósido. Es en esta forma donde la quercetina tiene un carácter más hidrófilo y un mayor peso molecular por lo que presenta una menor absorción (Harwood, 2007). La otra forma en la que podemos encontrar la quercetina es en forma de aglicona, esta se puede transportar a través de membranas por difusión pasiva y permite una mejor absorción. (Aherne,2002). La tabla 2 presenta los alimentos con mayor contenido de quercetina.

Alimento	Cantidad
Manzana	2.7 mg/100gr
Cebolla	25 mg/100gr
Tomate	4.1 mg/100gr
Arándanos	149 mg/100gr
Brócoli	3.7 mg/100gr
Uva roja	3.2 mg/100gr
Grosella Negra	3.0 mg/100gr
Té blanco	2.5 mg/100 ml

Tabla 2. Principales fuentes de consumo de quercetina (Aherne et al , 2002)

La vida media de la quercetina ha sido estimada en torno a 24-27 horas. Una vez se ha ingerido, encontramos dos picos en las concentraciones sanguíneas, uno a la media hora y otro a las 8 horas tras la ingesta (Graefe ,2001).

Respecto a su excreción se ha observado que se produce de forma regular y lenta. Esta se puede producir a través de tres vías diferentes; La vía principal de excreción es la orina, también puede ser excretada a partir de la bilis que posteriormente es eliminada a través de las heces; otra vía de excreción es a través de la degradación que sufre la quercetina como consecuencia de la acción de la flora bacteriana presente en el intestino grueso, como resultado de la cual se produce dióxido de carbono que es eliminado a través de la respiración. (Harwood, 2007)

En los últimos años se ha estado investigando mucho sobre los posibles beneficios que tiene el consumo de quercetina para la población. Estos efectos beneficiosos se producen a partir de los mecanismos de acción que vamos a explicar a continuación:

Uno de los mecanismos de acción más estudiado actualmente en los flavonoides ha sido la capacidad antioxidante que ejercen sobre las especies reactivas del oxígeno incluso del nitrógeno como el óxido nítrico. La quercetina es uno de los flavonoides que tiene una capacidad antioxidante más elevada. Esta capacidad se fundamenta principalmente en la configuración que tiene su estructura química donde se integran el grupo catecol y varios grupos OH. (Boots 2008)

Otros de los mecanismos de acción destacados de la quercetina es su capacidad antihistamínica que ha permitido prevenir ataques de alergia y de asma, este efecto se debe a la capacidad para disminuir la producción de histamina y la producción de leucotrienos de forma que afecta a los niveles de calcio intracelular. (Fanning 1983).

La quercetina también ejerce un efecto potencial antiinflamatorio, gracias a la capacidad que esta tiene para suprimir la producción de TNF- α y NO por parte de células macrófagos (Kumazawa 2006).

Además, la quercetina también ha mostrado un efecto antiviral y antibacteriano éste último debido a la inhibición de la DNA girasa, una enzima que modifica la estructura del DNA y está implicada en la replicación bacteriana únicamente en los organismos procariontas. En estudios con animales se ha demostrado que la ingesta de quercetina disminuía la infección provocada por *helicobacter pilory* además de reducir la oxidación lipídica en la mucosa gástrica. Su efecto antiviral ha sido observado en estudios con animales y su mecanismo acción se ha asociado a la capacidad antiinflamatoria que tiene la quercetina. (Neznanov 2008).

<u>Aplicaciones en estudios en Animales</u>	<u>Aplicaciones terapéuticas en humanos</u>
<u>Asma</u>	<u>Antiinflamatorio</u>
<u>Obesidad</u>	<u>inmunidad e infecciones</u>
<u>Antienvejecimiento</u>	<u>Diabetes</u>
<u>Alteraciones del ánimo</u>	<u>Antiinflamatorio</u>
<u>Cáncer</u>	<u>Protección cardiovascular</u>
<u>Artritis</u>	<u>Rendimiento físico</u>

Tabla 3. Principales aplicaciones clínicas de la Quercetina. (Vicente-Vicente 2013)

Por otro lado, en biomedicina, la quercetina ha sido investigada en múltiples patologías con una gran prevalencia en la población general. Algunas de ellas se agrupan dentro del Síndrome metabólico. En este sentido se ha estudiado el papel de la quercetina en el tratamiento de la hipertensión, obesidad e hiperglucemia y sus efectos deletéreos.

Respecto al tratamiento de la hipertensión, se han realizado diversos estudios que han demostrado que el consumo de alimentos ricos en flavonoides, principalmente quercetina mejoran la salud cardiovascular. Una de las principales mejoras que experimentaban los pacientes del estudio era una disminución en la presión sistólica, por el contrario, en otros estudios realizados en personas con síndrome metabólico no se aprecia ninguna diferencia en los marcadores de estrés oxidativo a pesar de una disminución significativa de la presión arterial. (Valensi, 2005)

Por otro lado, se ha estado investigando en un estudio experimental la influencia que tiene la quercetina sobre la prevención de la obesidad y la diabetes tipo II. En este caso se administró un fármaco que contiene quercetina en su composición y los resultados mostraron una reducción significativa de los síntomas de la neuropatía diabética, y de la depresión (pérdida de apetito o alteraciones del sueño), de forma que mejoraba la calidad de vida de los pacientes. (Valensi 2005).

La hiperglucemia puede ser responsable directo de la formación de cataratas. Se ha observado en diferentes estudios la capacidad de la quercetina para inhibir la actividad de la aldosa reductasa, implicada en la fisiopatología de las mismas (Hernandez,2011). En un modelo animal, el efecto de la quercetina era evaluada sobre los efectos oxidativos de la galactosa valorándose su efecto protector (Ramana ,2006). No obstante, en el futuro son necesarios más estudios sobre cantidad de flavonoides que son necesario administrar ya que la biodisponibilidad de los mismos en el humor acuoso es demasiado limitada. (Sheu ,2004)

Uno de los campos que más se está estudiando en Medicina es el tratamiento de diferentes tipos de cáncer. Para ello se ha investigado la influencia de la ingesta de quercetina durante el tratamiento. Se ha demostrado que la quercetina podría ser efectiva en la prevención y en el tratamiento de tumores como el cáncer de pecho o el de pulmón. Los mecanismos de acción no se conocen con exactitud . En primer lugar, uno de los principales mecanismos es la inhibición que ejerce la quercetina sobre la DNA Topoisomerasa I y II que son las encargadas de la expresión del DNA. Otro de los mecanismos que se ha sido investigado y es de vital importancia en el tratamiento es, la capacidad de la quercetina para inhibir el enzima ácido graso sintasa. Esta enzima se encuentra en la sobreexpresión génica en muchos tumores humanos. (Brusselmans, 2005)

En el caso del cáncer de próstata se ha descubierto un mecanismo interesante por el cual disminuye el número y la función de los receptores andrógenos en las células cancerígenas de la próstata limitando la multiplicación de las células. A pesar de los estudios realizados “in vitro” es necesaria una mayor investigación ya que estos resultados no han sido demostrados a través de ensayos clínicos. (Granado-Serrano, 2006)

Por último, se ha estudiado el papel de la quercetina en el campo de la actividad física y del deporte , que han sido objeto de la presente revisión sistemática.

Objetivos

Objetivo principal

- Realizar una revisión sistemática de los ensayos clínicos disponibles relacionados con el estudio de la quercetina en el contexto de la práctica deportiva.

Objetivos secundarios

- Analizar, en los ensayos clínicos realizados con la quercetina en los deportistas, los posibles efectos beneficiosos de esta molécula sobre diversos aspectos de interés en el contexto del ámbito deportivo.
- Examinar, en los ensayos clínicos realizados con la quercetina en los deportistas, los posibles efectos adversos que conlleva la suplementación con quercetina en los deportistas.
- Seleccionar otras revisiones y artículos de investigación biomédica sobre la quercetina de interés para la redacción del presente trabajo, tanto para la introducción como para la discusión de los diferentes apartados.

Métodos

Para la realización de este trabajo se han aplicado los siguientes criterios de búsqueda en la base de datos Pubmed a fecha de 15/06/ 2019 introduciendo ("Quercetin"[Mesh]) AND ("Sports"[Mesh] OR "Athletic Performance"[Mesh] OR "Exercise"[Mesh]). Con esta búsqueda obtuvimos 65 artículos. Posteriormente aplicamos el filtro [Review] obtuvimos 8 revisiones sistemáticas. Y por otro lado sobre los 65 artículos aplicamos los filtros [clinical trial] y [Human] obteniendo 24 artículos que son los que se han empleado en esta revisión sistemática para evaluar los efectos de la quercetina en el campo del ejercicio y rendimiento deportivo.

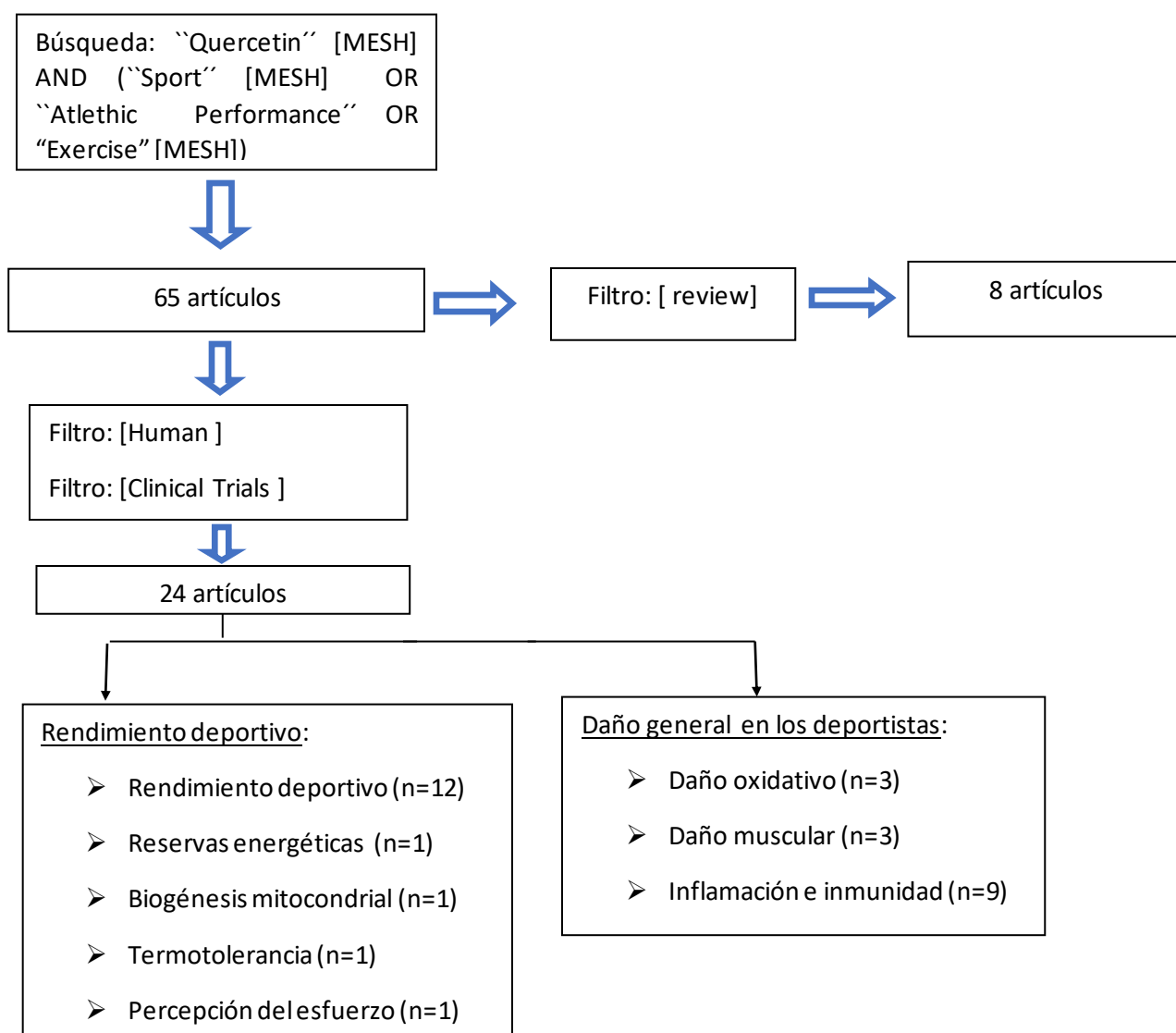


Figura 3. La figura representa los criterios de búsqueda seguida en la base de datos Pubmed con el número de artículos encontrados sobre ensayos clínicos de la quercetina en humanos en el campo del deporte, ejercicio y rendimiento atlético.

Resultados y discusión:

De todos los ensayos clínicos encontrados en la revisión sistemática realizada, doce de ellos hacían referencia a aspectos relacionados con el rendimiento deportivo o muscular, uno estudiaba el efecto respecto a la eficiencia energética y utilización de los sustratos energéticos, otro investigaba el efecto sobre la biogénesis mitocondrial, otro el efecto sobre el esfuerzo percibido por los deportistas, uno más su efecto sobre la termo-tolerancia y los efectos del ejercicio en condiciones de estrés térmico, tres evaluaban el posible efecto protector frente al daño oxidativo y otros tres su efecto sobre el daño muscular y, por último, nueve hacían referencia al papel de la quercetina sobre la inflamación muscular y sus efectos sobre el sistema inmunitario. Así pues, se puede decir que por un lado se han evaluado aspectos relacionados con un mayor rendimiento deportivo, estudiando bien de forma directa o de forma indirecta diversos aspectos de interés sobre el rendimiento, por ejemplo su influencia en las reservas energéticas o en la biogénesis mitocondrial; y por otro lado, se han estudiado otros aspectos relacionados con la prevención del daño que pueden sufrir los deportistas (daño muscular, estrés oxidativo, inflamación o efectos sobre la inmunidad) debido a su intensa actividad física.

Seguidamente se exponen los resultados más relevantes obtenidos en estos ensayos clínicos.

Efecto de la quercetina en la mejora del rendimiento deportivo

El rendimiento muscular es una de las variables más significativas de todas las que componen el estado de forma de un deportista. Esta variable ha sido analizada en los siguientes estudios a partir de diversas pruebas realizadas a los deportistas mediante ciclo ergometría, sobre un tapiz o a través de un circuito de ejercicios a distintas intensidades. En todos ellos se han utilizado diversos parámetros para medir el rendimiento, aunque cabe destacar que en la mayoría de ellos se ha utilizado el $VO_2\text{max}$ como variable "Gold Standard" para valorar la capacidad de los deportistas. El rendimiento deportivo siempre ha estado influenciado por la eficiencia energética de cada deportista. Los resultados obtenidos tras la realización de los diferentes trabajos de investigación sostienen que la suplementación produce una mejora insignificante sobre el rendimiento deportivo (MacRae 2006, Dumke 2009, Cureton 2009) a pesar de los resultados obtenidos por (Patrizio 2018). Algunos autores sostienen que el hecho de no encontrar mejoras en los deportistas tratados con quercetina, o encontrar mejoras no significativas sobre el rendimiento podría deberse, probablemente, a que los deportistas estaban entrenados y disponían de unas adaptaciones previas (Dumke 2009).

A continuación son analizados con mayor detalle en estos trabajos:

Estudios recientes han sugerido el efecto directo de la suplementación con quercetina sobre el músculo esquelético y sobre el número de mitocondrias en el mismo. La ingesta de un único antioxidante no ha sido capaz de mostrar efectos significativos en el incremento del número de mitocondrias en cambio, una combinación de antioxidantes perteneciente a la familia de los flavonoides entre los que se encuentran el resveratrol, se ha observado que experimentan un incremento en el número de mitocondrias, en la actividad de las enzimas oxidativas y sobre la percepción de la fatiga (Dumke, 2009). La combinación de varios flavonoides ha sido

utilizada en un estudio con ciclistas y en este caso se ha demostrado una mejora significativa a través de una disminución en el daño muscular y en la inflamación producida por el ejercicio físico. Aunque en este caso falta por determinar los mecanismos de acción utilizados por los antioxidantes para ejercer su influencia positiva sobre el rendimiento de los deportistas durante la prueba (McRae 2006).

Otro aspecto importante que ha sido estudiado de manera importante en el laboratorio es la relación que guarda la eficiencia energética respecto a la utilización de los sustratos utilizados durante la práctica deportiva. En el caso de que la biogénesis mitocondrial fuese estimulada por la suplementación con quercetina (Tan solo se ha visto su eficacia en modelos animales en laboratorio) los deportistas preferirían realizar un cambio en la utilización de los sustratos energético utilizado, empleando la grasa y manteniendo así las reservas de glucógeno muscular, unos niveles de glucemia estables y redujese de manera significativa la percepción del esfuerzo muscular y las alteraciones producidas en el gasto energético. (MacRae, 2006).

Cureton *et al* (2009) determinan que tras la intervención nutricional, la potencia entregada por los deportistas se mantiene constante durante los tres días de pruebas, sin embargo, se produce un descenso significativo sobre la eficiencia energética de los deportistas, el intercambio respiratorio y la glucemia. Por el contrario, y como era de esperar se encontraron incrementos en la frecuencia cardíaca y en el consumo máximo de oxígeno. Tras la evaluación de toda la información recogida después de la intervención nutricional y a pesar de confirmarse una disminución del gasto energético durante los tres días de pruebas no se han encontrado relaciones significativas entre el efecto de la suplementación con quercetina con la variación de los resultados obtenidos en los deportistas bien entrenados. En este estudio se investiga el efecto de la quercetina durante un intervalo de siete a dieciséis días en la capacidad oxidativa muscular, en el metabolismo, en la percepción del esfuerzo y por último en determinadas variables neuromusculares del rendimiento durante un ejercicio de resistencia. Al contrario que (Dumke, 2009) la población de estudio está formado por deportistas no profesionales. Las variables evaluadas son la ratio de recuperación a través de niveles de fosfocreatina, VO_2 max, respuesta metabólica y de percepción del esfuerzo máximo durante 10 minutos. Los cambios producidos desde la fase previa al tratamiento como en la fase de posterior del tratamiento en las variables anteriormente nombradas no muestran diferencias significativas entre ambos grupos de estudio. Finalmente se concluye que la suplementación con quercetina durante un periodo de tiempo corto no mejora la capacidad oxidativa del músculo, las variables neuromusculares del esfuerzo, así como la percepción del esfuerzo (RPE). Esta falta de evidencia indica que no se puede generalizar en humanos la influencia que ejerce la quercetina sobre el rendimiento físico y metabólico que ha sido observado en estudios con ratones (Cureton 2009).

Por otro lado, (Holden, 2006) investigan la posibilidad de que la suplementación con antioxidantes pudiese mejorar el rendimiento durante una prueba de alta intensidad en un periodo corto de duración. El estudio lo forman once deportistas divididos en tres grupos diferenciados. Este método empleado en el estudio supone una novedad debido a que nos encontramos un grupo al cual se le suministra una mezcla de antioxidantes entre los cuales se encuentra la quercetina. Por otro lado, la diferencia del grupo anterior, se le administra un conjunto de antioxidantes entre los cuales no se encuentra la quercetina. Se dispone de un grupo placebo al cual no se le suministra ningún tipo de suplemento. Los resultados muestran una mejora significativa al disminuir el tiempo utilizado para completar la contrarreloj. Respecto los porcentajes medios y relativos de frecuencia cardíaca y de VO_2 max no se han

encontrado diferencias entre ambos grupos salvo la excepción que representa el porcentaje de potencia desarrollado por los deportistas que en este caso es mayor en el grupo suplementado con antioxidantes entre los cuales se encuentra la quercetina respecto a los dos grupos restantes. A nivel del metabolismo de los deportistas no se han encontrado diferencias entre las ratios de oxidación de grasas y de carbohidratos en los tres grupos de estudio. (Holden,2006)

Se concluye que la suplementación con un grupo de antioxidantes entre los que se encuentra la quercetina mejora el rendimiento durante una prueba ciclista de alta intensidad como es una contrarreloj a través de un aumento en la potencia desarrollada por los ciclistas.

Las causas de esta mejora podrían deberse a una alteración en el equilibrio redox , una reducción de la inflamación en el musculo y una potenciación en la recuperación de energía muscular Aunque es necesario determinar los mecanismos potenciales que producen la eficacia de los antioxidantes.(Holden,2006)

La suplementación con quercetina también ha sido probada en deportistas que realizan una rutina de ejercicios a un tipo de intensidad aeróbica. En uno de los estudios se realiza con deportistas entrenados y en los dos estudios restantes la población objeto de estudio son individuos que siguen una rutina de ejercicios como parte de su formación militar. Los entrenamientos de fuerza-resistencia a partir de una serie de ejercicios se han convertido en una forma importante para poder inducir en los deportistas adaptaciones musculares e incrementar un aumento en el tamaño de las fibras musculares. (Patrizio,2018)

Mejorar la resistencia en deportistas no entrenados o moderadamente entrenados es más fácil ya que en un periodo de tiempo menor se podrán observar mejoras más rápidamente que en cambio en deportistas con un alto grado de entrenamiento. Esta mejor adaptación al ejercicio físico es debido a que la capacidad mitocondrial ya ha sido adquirida por los deportistas con motivo de la carga de entrenamiento. Por otro lado, en el caso de los deportistas no entrenados quizás la suplementación no sea lo suficientemente abundante y constante en el tiempo para mostrar los efectos esperados. Tras la suplementación con quercetina no mejora la capacidad aeróbica ($VO_2\text{max}$) de los deportistas ni de los marcadores de la percepción del esfuerzo respecto al grupo control . (Bigelman,2010).

Se ha documentado en estudios anteriores (Nieman,2010) que un incremento en la concentración de especies reactivas del oxígeno (ROS) podría estar implicada en una reducción de la fuerza muscular generada durante el ejercicio. Se ha postulado que uno de los posibles efectos ergogénicos podría ser la reducción de la percepción del esfuerzo y mejora en el efecto de la fatiga a través de la inhibición sobre los receptores de adenosina. Otro aspecto que podría suponer una ayuda ergogénica es la existencia de un grupo hidrosol y catecol- anillo tipo B en la estructura de quercetina con el cual podría disminuir el estrés oxidativo. Se concluye que tras la ingesta la intervención nutricional con quercetina los resultados indican que el consumo de quercetina tres horas antes del protocolo de ejercicios se produce un incremento significativo del rendimiento del ejercicio comparado con el grupo placebo sin embargo tras seis semanas de suplementación indican que la quercetina no supone una ayuda ergogénica para deportistas entrenados como para aquellos deportistas con hábitos sedentarios.

Este aumento en el rendimiento iba acompañado de valores iguales en los marcadores de la percepción del esfuerzo entre los que se encuentran una prueba de valoración del estado fisiológico del deportista. (Patrizio ,2018)

(Bigelman,2010) evaluó el efecto a corto plazo que tiene la quercetina en una rutina de ejercicios aeróbicos sobre individuos militares. Como demostró (Patrizio,2018) el incremento de la expresión de proteínas mitocondriales en el musculo esquelético en ratones produce gran atención debido al posible efecto ergogénico de la quercetina.

Por último repasamos aquellos artículos en los que se somete a la población de estudio una prueba de carrera continua sobre tapiz rodante donde se estudian los diferentes efectos sobre VO_2max , la capacidad mitocondrial además del daño oxidativo y la percepción del esfuerzo. (Ganio,2010)((Nieman,2009), (Utter,2009) (Quindry,2008).

En el primer artículo se estudio la influencia que podría tener la suplementación con quercetina sobre el consumo máximo de oxigeno tanto en hombres como en mujeres. La propuesta del estudio era evaluar el efecto de la quercetina en este caso sobre individuos sedentarios. Tras la intervención nutricional de seis días los participantes se realizaron una prueba sobre el VO_2max . Se concluyó que tras cinco días de suplementación con quercetina no se producía influencia sobre los valores obtenidos de Vo_2max tanto en hombres como en mujeres. (Ganio, 2010)

Bigelman y colaboradores (2010) evaluaron la influencia de la suplementación con quercetina sobre el aumento de la biogénesis mitocondrial. La resistencia cardiorrespiratoria durante el ejercicio incrementa la densidad de mitocondrias a nivel muscular en un 20- 100% siempre dependiendo del nivel físico del deportista y del nivel, duración y frecuencia del ejercicio. Los resultados de estudios en animales han reflejado incrementos en la expresión mRNA de coactivadores de la biogénesis mitocondrial así como el coactivador (PGC-1) (Davies,2009). Este cofactor puede jugar un papel importante en la regulación de la respuesta de las mitocondrias a nivel muscular como respuesta al ejercicio de resistencia regular. Se concluyó que tras la suplementación nutricional durante dos semanas era asociado con una mejora en el rendimiento. Esta tendencia era insignificante respecto a la influencia de la ingesta de quercetina para incrementar la expresión génica de PGC-1, SIRT1, Citrato oxidasa y la Citocromo c oxidasa. (Quindry , 2008).

Efecto de la Quercetina sobre las reservas energéticas

Las reservas energéticas son el factor limitante fundamental para mantener un buen rendimiento deportivo durante el mayor tiempo posible. Cualquier medio que consiga una mayor eficiencia energética del deportista permitirá realizar la práctica deportiva con el mayor rendimiento posible (Dumke 2007). La eficiencia energética puede ser modificada por medio de múltiples factores como la composición corporal, los años de entrenamiento, la exposición a la altitud e incluso el tipo de fibras musculares predominantes en el deportista. Una mayor eficiencia energética permitirá a los deportistas poder trabajar a intensidades elevadas utilizando en todo momento el sustrato energético más eficiente y de esta forma mantener el esfuerzo durante un mayor periodo de tiempo (Coyle 1999).

Dumke y colaboradores (2009) investigaron si la quercetina (1 g/día) administrada durante 3 semanas era capaz de aportar algún beneficio respecto al sustrato energético empleado, las reservas energéticas en forma de glucógeno muscular, la eficiencia y el esfuerzo percibido por un grupo de ciclistas durante tres pruebas consistentes en pedalear al 57 % de la carga máxima

de trabajo durante 3 horas y durante 3 días consecutivos. En este estudio no se encontró ningún efecto atribuible a la suplementación con quercetina en estos deportistas bien entrenados. (Dumke 2009)

Efecto de la quercetina sobre la biogénesis mitocondrial

Es sabido que el ejercicio de endurance aumenta la densidad mitocondrial entre un 20% y un 100%, dependiendo del nivel de forma previo y de la duración, frecuencia e intensidad del entrenamiento. Este aumento en el número de mitocondrias es mediado por el incremento en los niveles de calcio durante la contracción muscular que es capaz de activar la expresión de determinados genes, tanto mitocondriales como nucleares. El entrenamiento de endurance mimetiza los efectos logrados por otro tipo de intervenciones como pueden ser la restricción calórica, la administración de ciertos fármacos e incluso el efecto de ciertos polifenoles de la dieta. En este proceso, parece que juega un papel muy importante el coactivador transcripcional PGC-1 α . (Hoppeler 2003, Nieman 2010)

Experimentos preliminares con modelos animales hacían pensar que la quercetina ser capaz de inducir la biogénesis mitocondrial en deportistas, lo que permitiría un mayor rendimiento los deportes con un gran componente aeróbico. Nieman *et al* (2010) investigan el efecto de la quercetina (1 g/día, administrada durante 2 semanas) sobre el rendimiento deportivo y sobre diversos indicadores de biogénesis mitocondrial en un grupo de adultos jóvenes no entrenados. Estos individuos fueron sometidos a unas pruebas para evaluar el rendimiento durante 12 minutos tras 60 minutos de ejercicio al 60% del VO₂max. Los resultados mostraron un ligero aumento significativo en el rendimiento deportivo, y un aumento, modesto y no significativo, tanto en el número de copias del ADN mitocondrial como en los niveles del ARNm de diversos genes nucleares relacionados con la biogénesis mitocondrial como SIRT-1, PGC-1 α , citocromo C y citrato sintasa. (Nieman 2010).

Efecto de la Quercetina sobre la percepción del esfuerzo

Se ha descrito que la percepción del esfuerzo durante la práctica de ejercicio está influenciada por múltiples factores fisiológicos, entre los que destacamos la capacidad cardiovascular del deportista, las reservas de glucógeno muscular, el acúmulo de catabolitos tóxicos, el aporte de oxígeno al músculo, el estado de hidratación, etc. Pero en algunas circunstancias se produce una fatiga central que no sería completamente explicada por los factores anteriores. Esta situación de fatiga dependiente del sistema nervioso central (SNC) sería atribuible a un desequilibrio de ciertos neurotransmisores en el sistema nervioso central, entre los que se ha implicado a la dopamina, neurotransmisor importante en aspectos relacionados con la motivación (Watson 2005, Utter 2009). En este contexto es evidente que el aporte de carbohidratos puede ayudar a disminuir la percepción del esfuerzo, al aportar sustratos energéticos al músculo (Davis 1991), pero además otras sustancias actuando a nivel central (SNC) han demostrado cierta eficacia a la hora de disminuir la percepción del esfuerzo (Watson 2005). Entre estas sustancias podemos citar la cafeína, por su interés nutricional o como ayuda ergogénica en el deportista. En efecto, esta sustancia ha demostrado un efecto inhibitorio de los

receptores de adenosina y de este modo sería capaz de aumentar los niveles de dopamina a nivel del SNC. Otra molécula capaz de inhibir los receptores de adenosina es la molécula que nos ocupa en esta revisión, la quercetina (Cheuvront 2009). Por ello parece lógico pensar que la quercetina, al igual que la cafeína pueda tener un cierto efecto inhibitor del esfuerzo percibido que pueda llevar a un mayor rendimiento. Utter y colaboradores (2009) estudian el efecto de la quercetina sobre la percepción del esfuerzo sobre un grupo de corredores de ultramaratón durante la WSER (western states endurance race), comparando los resultados de un grupo al que se les administró 1 g/día de quercetina durante las 3 semanas inmediatamente anteriores a la prueba con respecto al grupo que tomó placebo. Estos autores no encontraron ningún efecto en la percepción del esfuerzo entre los dos grupos de deportistas (Utter, 2009).

Efecto de la Quercetina sobre la termotolerancia y aclimatación

La quercetina es también un inhibidor de la respuesta por golpe de calor a nivel celular. Esta respuesta es fundamental en el proceso de adaptación de múltiples organismos, entre los que se encuentra el ser humano, a situaciones de estrés térmico. Kuennen y colaboradores (2011) realizaron un ensayo para estudiar los mecanismos de termotolerancia y de aclimatación al calor en un grupo de deportistas. Los deportistas realizaron un protocolo de ejercicio en situación de estrés térmico, tras haber seguido un protocolo previo de aclimatación al calor durante una semana. Los resultados mostraron que el grupo que había tomado quercetina (2 g/día) no incrementó los niveles de la proteína HSP70 a nivel intraleucocitario. Esta proteína ha demostrado jugar un papel fundamental en la protección frente al estrés térmico facilitando la termotolerancia. Así pues, los mencionados autores demostraron que la quercetina era capaz de prevenir ciertas adaptaciones de los deportistas que desarrollan el ejercicio en situaciones de estrés térmico, adaptaciones tanto a nivel celular como sistémico (aumento de la permeabilidad intestinal, aumento de ciertas interleuquinas proinflamatorias, etc). (Kuennen 2013).

Efecto de la Quercetina sobre el daño oxidativo

El ejercicio físico, sobre todo cuando es extenuante, lleva asociado un incremento en el estrés oxidativo por el gran aumento de la actividad mitocondrial. No obstante cabe recordar que el estrés oxidativo, relacionado con daño a nivel fisiológico, también juega un papel en la señalización celular muscular que permitirá algunas de las adaptaciones fisiológicas que se producen en el deportista.

Diversos grupos han investigado el papel de la quercetina en la protección frente al estrés oxidativo en deportistas, ya que esta molécula ha mostrado un gran efecto antioxidante in vitro. Los resultados no son concluyentes debido a la discrepancia en los resultados:

Quindry *et al.* (2008) someten a la población de estudio a una prueba de ultra-maratón de larga distancia. Tras la intervención nutricional con quercetina (1 g/día durante las tres semanas previas a la prueba), estos autores no encontraron ningún efecto atribuible a la

suplementación oral con quercetina, ni en la capacidad antioxidante del plasma de estos deportistas, ni en los niveles de daño oxidativo. En realidad estos investigadores no detectaron incremento ni a nivel del F2-isoprostano (refleja el daño oxidativo a nivel lipídico) ni de los grupos carbonilo (reflejan el daño oxidativo a nivel proteico), quizá esto fuese debido a que estos deportistas estaban perfectamente adaptados al enorme esfuerzo de la prueba por lo que la quercetina no aportó ningún beneficio.

Por otro lado, McAnulty *et al.* (2008) realizan una intervención nutricional con quercetina (1g/día, durante las seis semanas anteriores a la prueba de laboratorio). La prueba consistió en pedalear 3 horas al 57% de la carga máxima de trabajo, durante 3 días seguidos. Estos autores no encontraron ningún efecto en el grupo de intervención con quercetina respecto al grupo placebo, ni en los marcadores de daño oxidativo ni en la capacidad antioxidante del plasma. Dado que el grupo de estudio era un grupo de atletas, quizá estos individuos, como se ha dicho para el estudio anterior, estuviesen perfectamente adaptados a situaciones de gran estrés físico.

Por último, Duranti *et al.* (2018) investigan como la suplementación con quercetina (1 g/día durante 2 semanas) afecta al sistema de homeostasis redox en un grupo de individuos jóvenes sometidos a una prueba de ejercicio excéntrico. En este caso la quercetina si que proporcionó a la membrana eritrocitaria mayor capacidad de protección frente a las agresiones por radicales libres, mejoró el estatus redox (glutación reducido/glutación oxidado) y redujo los TBARs (marcadores del estrés oxidativo). Estos autores concluyen que la suplementación crónica con quercetina manifiesta su potencial antioxidante antes y después del ejercicio excéntrico extenuante previniendo el daño a nivel de la membrana celular. Cabría destacar por nuestra parte que en este caso la población estudiada no eran deportistas entrenados y quizá es por ello que se aprecia este efecto protector, ya que en este caso no se habrían desarrollado previamente los mecanismos de adaptación fisiológica que ocurren en los deportistas entrenados.

Influencia de la Quercetina sobre el Daño Muscular

El daño muscular es uno de los factores limitantes en el rendimiento deportivo. Se han realizado estudios sobre la influencia del daño muscular sobre el rendimiento tanto en deportes de resistencia como en deportes de fuerza o de alta intensidad. El objetivo común que comparten las investigaciones realizadas es observar el efecto que tiene la suplementación con quercetina en relación con los marcadores de daño muscular estudiados entre los que se encuentran MFCV, MVIC, CK Y LDH;

Tan solo se ha encontrado un estudio (Bazzuchi,2019) donde se obtienen resultados que demuestran que la ingesta de quercetina (1000 mg/día), durante catorce días, es capaz de disminuir la debilidad muscular causada por la rotura de fibras musculares. Los autores sugieren que esto podría ser debido a un posible efecto promotor de la estabilidad de la membrana, el estudio afirma que las propiedades beneficiosas que tiene la quercetina residen en su componente estructural lipofílico (Grupos OH), lo que permitiría atravesar las membranas celulares y promover su estabilidad frente al ataque de radicales libres. Finalmente concluyen que la quercetina puede ser un suplemento nutricional adecuado para

reducir los síntomas de fatiga y pérdida de fuerza que siguen a un ejercicio intenso excéntrico y podría representar una estrategia para mejorar el rendimiento físico y el entrenamiento.

De otro modo, la suplementación con quercetina ha sido utilizada en los deportistas que han sido sometidos a una rutina de ejercicios de fuerza resistencia donde se ha demostrado que la quercetina no tiene ningún efecto en los marcadores del sistema de inflamación (IL-6 y PCR) al igual que ocurre en los marcadores de daño muscular estudiados MFCV y MVIC. (O'Fallon 2019). Una posible explicación de esta falta de eficacia de la suplementación podría deberse a la baja biodisponibilidad que presenta la quercetina después de digestión del intestino delgado y el metabolismo hepático, donde sufre procesos de degradación de la flora bacteriana (Kroon, 2004). Para futuras investigaciones sería útil conocer la influencia de los metabolitos de quercetina que influyen en este caso en (IL-8 Y IL-10).

Otros efectos que han sido asociados a la suplementación con quercetina en los deportes de fuerza es su capacidad para bloquear los receptores de adenosina a nivel del sistema central lo que permite la recuperación de energía de los neurotransmisores e influye en la forma de restaurar la función muscular evitando efectos sedantes e inhibitorios de la actividad neuronal.(Niemann 2009).

La influencia de la quercetina sobre el sistema nervioso central permite ejercer su poder antagonista sobre los receptores de adenosina podría reducir el estrés oxidativo a través de la inhibición de la vía xantina oxidasa (XO) en series de ejercicios de máxima potencia (Abbey, 2011).

La relación de la inhibición de la xantina oxidasa en el rendimiento muscular está demostrada a partir de un estudio en el que se observa una relación entre la inhibición de la xantina oxidasa y una reducción en la producción de especies reactivas del oxígeno que permiten mejorar la cantidad de oxígeno disponible y por tanto reducir el daño muscular asociado a la oxidación. (Delamplé et al 2008).

EL aumento de la actividad de la xantina oxidasa y los niveles de ácido úrico sugieren que la carga de ejercicio produce un incremento en el estrés oxidativo. Este aumento del estrés oxidativo activa el factor de transcripción NF-kB, el encargado de incrementar la expresión de las citoquinas proinflamatorias. La suplementación con quercetina no mejoraba el rendimiento y tampoco permitía aumentar el descenso de la fatiga respecto al grupo control (Abbey,2011).La inhibición de xantina oxidasa solo se conseguía suministrando vía intraperitoneal altas dosis de quercetina (100mg/kg) durante 3 días en ratones de laboratorio (Mo 2007) .En futuros estudios sería necesario evaluar los metabolitos de quercetina después de la ingesta de suplementos para ayudarnos a entender los diferentes efectos potenciales de la quercetina en diferentes metabolitos conocidos para determinar su capacidad de inhibición de la xantina oxidasa.(Nieman,2007).

Efecto de la Quercetina sobre la inmunidad y la inflamación

Los deportistas están sometidos a un estrés físico que afecta al sistema inmunitario (Heinz, 2009) y produce un daño celular (Nieman, 2009). La inmunonutrición está siendo una de las áreas que más está creciendo en la actualidad dentro de la medicina. Se postula la relación que guarda las alteraciones producidas en el sistema inmunitario inducidas por el ejercicio físico debido al estrés físico al que está sometido el organismo durante las cargas de trabajo intensas. Este tipo de alteraciones produce que los deportistas padezcan enfermedades infecciosas que limiten su rendimiento durante las pruebas deportivas.

Todos los ensayos realizados con los deportistas han empleado la dosis de 1g/día de quercetina, aunque el periodo de administración de esta sustancia, así como el tipo de ejercicio empleado en los estudios fue muy variado, así como los parámetros concretos evaluados. Así pues, a continuación presentamos un breve resumen de los estudios realizados.

En el 2007 Nieman et al publican cuatro artículos sobre dos ensayos realizados en deportistas, los primeros (Nieman 2007-a, Henson 2008) se realiza con 39 deportistas, que participaron en una prueba de endurance, la "160-Km Western States Endurance Run", a los que se les administró (n=19) 1 g/día de quercetina las tres semanas previas a la prueba. Aunque esta prueba provocó variaciones significativas en la concentración plasmática de diversas interleuquinas pro- y anti-inflamatorias, así como en la concentración de cortisol, proteína C reactiva (PCR), de la enzima creatina-quinasa (CK), de la actividad leucocitaria, y de la concentración de IgA salival, no se encontraron diferencias significativas entre el grupo intervención (quercetina) versus control (placebo). El otro estudio se realizó con ciclistas entrenados varones (n=20 en el grupo de la quercetina y n=20 en el grupo control). Se administró la misma dosis mencionada de quercetina, suministrada desde las tres semanas previas a las pruebas hasta las dos semanas posteriores a las mismas. Las pruebas consistieron en realizar tres días seguidos 3h/día de ejercicio con una intensidad del 57% de la carga de trabajo máxima. Los resultados no mostraron ninguna diferencia significativa sobre ninguno de los parámetros estudiados que se citan a continuación: NKCA (actividad de las células Natural Killer), la proliferación de linfocitos estimulada por PHA, POBA, la concentración de IgA salival (Nieman 2007-b). Tampoco se encontró ninguna diferencia significativa sobre las concentraciones de diversas interleuquinas, ni sobre el ARNm de algunas de estas interleuquinas, ni en los monocitos sanguíneos ni sobre las biopsias de tejido muscular, excepto para IL-8 e IL-10 donde si se encontró una disminución significativa a nivel de ARNm leucocitario (Nieman 2007-c)

En otro estudio con ciclistas (n=40), similar al descrito anteriormente, se administra quercetina (1g/día) desde las seis semanas anteriores a la prueba y durante los tres días de prueba, en los que se realiza cada día 3 horas de ejercicio al 57% de la carga de trabajo máxima, se evalúa la actividad inflamatoria y antioxidante por diversos métodos, no encontrándose ninguna diferencia significativa entre ninguno de los dos grupos (quercetina vs control) (McAnulty 2008).

Heinz et al (2010) demuestran que ni 0'5 g/día ni 1 g/día de quercetina, administrados a un grupo de 120 mujeres durante 12 semanas, no tienen ningún efecto sobre diversos parámetros relacionados con la inmunidad innata (NKCA, GOBA y fagocitosis), ni con la

inflamación (IL-6, TNF α). Por otro lado Abbey et al (2011), ensayando la misma dosis de quercetina pero en forma de quercetina-3-glucósido (1 g/día durante una semana), tampoco encontraron ningún efecto sobre la interleuquina proinflamatoria IL-6. En este caso el nutraceutico se probó en un grupo de 15 varones jóvenes acostumbrados a realizar ejercicio de forma habitual, a los que se sometió a 2 test de sprint en los que en cada uno se realizaron 12 series de 30 m a velocidad máxima.

Tampoco se encontró ninguna evidencia de mejora sobre los parámetros inmunitarios ni sobre marcadores de inflamación en un grupo de deportistas sometidos a una prueba de endurance a los que se les administró 1 g de quercetina 15 minutos antes de realizar la prueba, pero en este caso se administró junto a otros nutraceuticos y vitaminas (120 mg de epigallocatequina 3-galato, 400 mg de isoquercetina, 400 mg de EPA y de DHA, 1 g de vitamina C y 40 mg de niacina). Las conclusiones de este estudio fueron que el ejercicio causaba incrementos significativos en CRP, GM-CSF, IL-10, IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TNF α , GR-PHAG, y MO-PHAG y descensos en GOBA y MOBA, pero no se encontraron diferencias en los patrones de cambio entre los deportistas que tomaron el suplemento con los nutraceuticos mencionados respecto a los que tomaron placebo, por lo que la ingestión aguda de este suplemento no ejerció ningún efecto antiinflamatorio ni sobre el sistema inmune (Konrad 2011).

Por último O'Fallon et al (2012) tampoco encontraron ningún efecto beneficioso de la quercetina (1 g/día) administrada durante los 7 días previos hasta los 5 días posteriores a la segunda sesión de ejercicio, sobre los marcadores de daño muscular ni de inflamación, en un grupo de sujetos a los que se sometió a dos sesiones separadas de 24 contracciones excéntricas de los músculos flexores del codo.

Tras el estudio de los nueve ensayos clínicos que abordaban el efecto de la quercetina sobre la alteración del estado inmunitario o la inflamación en el contexto del ejercicio de alta intensidad, se puede concluir, que pese a la actividad antioxidante y antiinflamatorias demostradas por este polifenol in vitro, éste no ha mostrado ninguna efectividad en los estudios revisados, excepto en uno de ellos (Nieman 2007) donde aunque la quercetina no muestra ninguna mejoría sobre los cambios de diversos parámetros de la función inmune inducidos por el ejercicio; sin embargo, si que demuestran un efecto protector frente la incidencia de infección respiratoria del tracto superior en las dos semanas siguientes a la prueba.

Conclusión

Tras realizar la revisión sistemática de los ensayos clínicos en la que se evalúa la suplementación con quercetina en los deportistas podemos concluir que la suplementación con quercetina no presenta unos efectos concluyentes sobre el rendimiento deportivo. A pesar de no tener una incidencia directa sobre el rendimiento deportivo si se ha observado una menor prevalencia de padecer enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario como consecuencia de la intensidad de la práctica deportiva. Otras propiedades de la quercetina que han sido estudiadas son sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias no se han conseguido demostrar su efectividad sobre la población deportista. Las principales causas de la falta de efecto que son la baja biodisponibilidad que presenta a nivel plasmático como consecuencia de la modificación que sufre durante la digestión y las cantidades suministradas durante los estudios que son insuficientes a las empleadas en estudios "In vitro". Para futuras investigaciones sería necesario utilizar unas condiciones estándar en todos los estudios en cuanto a la dosis que se emplean así como los periodos de suplementación en las poblaciones de estudio, de esta forma podremos obtener resultados que nos permitan entender mejor los mecanismos de acción que ejerce la quercetina sobre la fisiología y el rendimiento de los deportistas.

Respecto a los efectos adversos de esta sustancia, aunque en general se considera segura y sin efectos secundarios significativos, el hecho de que la quercetina se haya descrito como una molécula inhibidora de la respuesta al choque térmico, a nivel celular, podría justificar una adaptación inadecuada en el caso de que el deportista estuviese realizando su actividad física en situación de estrés térmico (condiciones de alta temperatura con o sin humedad).

Bibliografía

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

Bazzucchi I, Patrizio F2, Ceci R, Duranti G, Sgrò P, Sabatini S, Di Luigi L, Sacchetti M, Felici F. The Effects of Quercetin Supplementation on Eccentric Exercise-Induced Muscle Damage. *Nutrients*. 2019 Jan 21;11(1)

Bigelman KA, Fan EH, Chapman DP, Freese EC, Trilk JL, Cureton KJ;. *Effects of six weeks of quercetin supplementation on physical performance in ROTC cadets*. *Mil Med*. 2010.175(10): 791-8.

Bischoff SC. Nov Quercetin: potentials in the prevention and therapy of disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008.11(6):733-40.

Boots AW, Haenen GR, Bast A. Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical. *Eur J Pharmacol*. 2008. 585(2-3): 325-37.

Chis IC, Clichici A, Nagy N, Oros A , Catoi C , Clichici S . Quercetin in association with moderate exercise training attenuates injuries induced by experimental diabetes in sciatic nerves. *JPhysiolPharmacol*. 2017 Dec;68(6):877-886.

Cureton KJ, Tomporowski PD , Singhal A, Pasley JD , Bigelman KA, Lambourne K, Trilk JL, McCully KK, Arnaud MJ, Zhao Q. Dietary quercetin supplementation is not ergogenic in untrained men. *J Appl Physiol*. 2009 Oct;107(4):1095-104.

Davis JM, Murphy EA, Carmichael MD, Davis B. Quercetin increases brain and muscle mitochondrial biogenesis and exercise tolerance. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009 Apr ;296(4):R1071-7

Delamplé D , Durand F, Severac A, Belghith M, Mas E, Michel F, Cristol JP, Hayot M, Prefaut C. Implication of xanthine oxidase in muscle oxidative stress in COPD patients. *Free Radic Res*. 2008.42(9):807-14.

Dumke CL, Nieman DC, Utter AC, Rigby MD, Quindry JC, Triplett NT, McAnulty SR, McAnulty LS. Quercetin's effect on cycling efficiency and substrate utilization. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2009.34(6):993-1000.

Fanning MJ, Macander P, Drzewiecki G, Middleton E Jr. Quercetin inhibits anaphylactic contraction of guinea pig ileum smooth muscle. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1983;71(4):371-3.

Formica JV, Regelson W. Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. *Food Chem. Toxicol*. 33: 1061-1080. 1995.

Ganio MS, Armstrong LE, Johnson EC, Klau JF, Ballard KD, Michniak-Kohn B, Kaushik D, Maresh CM. Effect of quercetin supplementation on maximal oxygen uptake in men and women. *J Sports Sci*. 2010 Jan;28(2):201-8.

Graefe EU, Wittig J, Mueller , Riethling AK, Uehleke B, Drewelow B, Pforte H, Jacobasch G, Derendorf H, Veit M .Pharmacokinetics and bioavailability of quercetin glycosides in humans. *J Clin Pharmacol.*2001;41:492-499.

Granado-Serrano AB, Martin MA, Bravo L, Goya L, Ramos. 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.*2006.136:2715-2721.

Harwood M , Danielewska-Nikiel B , Borzelleca JF , Flamm GW , Williams GM , Lines TC . 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.* 2007.45:2179-2205.

Heinz SA, Henson DA, Nieman DC, Austin MD, Jin F. A 12-week supplementation with quercetin does not affect natural killer cell activity, granulocyte oxidative burst activity or granulocyte phagocytosis in female human subjects. *Br J Nutr.* 2010. ;104(6):849-57.

Henson D, Nieman D, Davis JM, Dumke C, Gross S, Murphy A, Carmichael M, Jenkins DP, Quindry J, McAnulty S, McAnulty L, Utter A, Mayer E. Post-160-km race illness rates and decreases in granulocyte respiratory burst and salivary IgA output are not countered by quercetin ingestion. *Int J Sports Med.* 2008;29(10):856-63.

Hernández J, Puig MEL, García P , Marcel YQ. Aldosa reductasa proteínquinasa C en las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. *Patología Clínica.*2011.

Hertzog MG and Hollman PC .Potential health effects of the dietary flavonol quercetin. *Eur J Clin Nutr* 50:63-71. (1996).

Hoepfeler H, Fluck M. Plasticity of skeletal muscle mitochondria: structure and function. *Med Sci Sports Exerc.* 2003. 35 (1): 95-104.

Konrad M , Nieman DC, Henson DA, Kennerly KM, Jin F, Wallner-Liebmann SJ. The acute effect of ingesting a quercetin-based supplement on exercise-induced inflammation and immune changes in runners. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2011;21(4):338-46.

Kroon PA, Clifford MN , Crozier A, Day A, Donovan JL, Manach C, Williamson G. How should we assess the effects of exposure to dietary polyphenols in vitro. *Am J Clin Nutr.* 2004.;80(1):15-21.

Kuennen M, Gillum T, Dokladny K, Bedrick E, Schneider S, Moseley P. Thermotolerance and heat acclimation may share a common mechanism in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011.301(2):R524-33.

Kumazawa Y, Kawaguchi K, Takimoto H. Immunomodulating effects of flavonoids on acute and chronic inflammatory responses caused by tumor necrosis factor alpha. *Curr Pharm Des.* 2006;12(32):4271-9.

Loke W, Proudfoot JM, McKinley AJ, Needs PW, Kroon PA, Hodgson JM, Croft KD. Quercetin and its in vivo metabolites inhibit neutrophil-mediated low-density lipoprotein oxidation. *J Agric Food Chem.* 2008.28;56(10):3609-15.

MacRae, Mefferd KM. Dietary antioxidant supplementation combined with quercetin improves cycling time trial performance. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2006;16(4):405-19.

McAnulty SR, McAnulty LS, Nieman DC, Quindry JC, Hosick PA, Hudson MH, Still L, Henson DA, Milne GL, Morrow JD, Dumke CL, Utter AC, Triplett NT, Dibarnardi A. Chronic quercetin ingestion and exercise-induced oxidative damage and inflammation. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2008.33(2):254-62.

Meeusen R, Roelands B, Spriet LL. Caffeine, exercise and the brain. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2013; 76:1-12.

Nieman DC, Henson DA, Davis JM, Angela Murphy E, Jenkins DP, Gross SJ, Carmichael MD, Quindry JC, Dumke CL, Utter AC, McAnulty SR, McAnulty LS, Triplett NT, Mayer EP. Quercetin's influence on exercise-induced changes in plasma cytokines and muscle and leukocyte cytokine mRNA. *J Appl Physiol.* 2007 ;103(5):1728-35

Nieman DC, Henson DA, Davis JM, Dumke CL, Gross SJ, Jenkins DP, Murphy EA, Carmichael MD, Quindry JC, McAnulty SR, McAnulty LS, Utter AC, Mayer EP. Quercetin ingestion does not alter cytokine changes in athletes competing in the Western States Endurance Run. *J Interferon Cytokine Res.* 2007. 27(12): 1003-11.

Niemann DC, Henson DA, Maxwell KR, Williams AS, McAnulty SR, Jin F, Shanely RA, Lines TC. Effects of quercetin and EGCG on mitochondrial biogenesis and immunity. *Med Sci Sports Exerc.* 2009. 41(7):1467-75.

Nijveldt RJ, van Nood E, van Hoorn DE, Boelens PG, van Norren K, van Leeuwen PA. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am J Clin Nut.* 2001. 74:418-425.

Neznanov N, Kondratova A, Chumakov KM, Neznanova L, Kondratov R, Banerjee AK, Gudkov AV. Quercetinase pirin makes poliovirus replication resistant to flavonoid quercetin. *DNA Cell Biol.* 2008.27(4):191-8.

O'Fallon KS, Kaushik D, Michniak-Kohn B, Dunne CP, Zambraski EJ, Clarkson PM. Effects of quercetin supplementation on markers of muscle damage and inflammation after eccentric exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2012.22(6):430-7.

Patrizio F, Ditroilo M, Felici F, Duranti G, De Vito G, Sabatini S, Sacchetti M, Bazzucchi I. The acute effect of Quercetin on muscle performance following a single resistance training session. *Eur J Appl Physiol.* 2018.118(5):1021-1031

Perez-Vizcaino F, Duarte J, R. Endothelial function and cardiovascular disease: *effects of quercetin and wine polyphenols.* *Free Radic Res.* 2006.40(10):1054-65.

Quindry JC, McAnulty SR, Hudson MB, Hosick P, Dumke C, McAnulty LS, Henson D, Morrow JD, Nieman D. Oral quercetin supplementation and blood oxidative capacity in response to ultramarathon competition. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2008;18(6):601-16.

Ramana BV, Kumar VV, Krishna PN, Kumar CS, Reddy PU, Raju TN. Effect of quercetin on galactose-induced hyperglycemic oxidative stress in hepatic and neuronal tissues of Wistar rats. *Acta Diabetol.* 2006.43(4):135-41.

Romero M, Jiménez R, Sánchez M, López-Sepúlveda R, Zarzuelo MJ, O'Valle F, Zarzuelo A, Pérez-Vizcaíno F, Duarte J. Quercetin inhibits vascular superoxide production induced by endothelin-1: Role of NADPH oxidase, uncoupled eNOS and PKC. *Atherosclerosis*. 2009 ;202(1):58-67.

Sharp MA, Hendrickson NR, Staab JS, McClung HL, Nindl BC, Michniak-Kohn BB. Effects of short-term quercetin supplementation on soldier performance. *J Strength Cond Res*. 2012.26 Suppl 2:S53-60.

Sheu Jr, Hsiao G, Chou PH, Shen MY, Chou DS. Mechanisms involved in the antiplatelet activity of rutin, a glycoside of the flavonol quercetin, in human platelets. *J Agric Food Chem*. 2004 14;52(14):4414-8.

Skibola CF, Smith MT Potential health impacts of excessive flavonoid intake. *Free Radic Biol Med* .2000.29:375-383.1(2):189-204.

Utter AC, Nieman DC, Kang J, Dumke CL, Quindry JC, McAnulty SR, McAnulty LS. Quercetin does not affect rating of perceived exertion in athletes during the Western States endurance run. *Res Sports Med*. 2009;17(2):71-83.

Valensi P, Le Devehat C, Richard JL, Farez C, Khodabandehlou T, Rosenbloom RA, LeFante C. A multicenter, double-blind, safety study of QR-333 for the treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy. *A preliminary report J Diabetes Complications* . 2005;19(5):247-53.

Vicente-Vicente L, Prieto M, Morales AI. Eficacia y seguridad de la quercetina como complemento alimenticio. *Revista de Toxicología*.2013. vol. 30, núm. 2, pp. 171-181.

Vlöv EC, Perabo FG, Siener R, Müller SC. Review. Facts and fiction of phytotherapy for prostate cancer: a critical assessment of preclinical and clinical data. *In Vivo*. 2007.229.

Watson P, Hasegawa H, Roelands B, Piacentini MF, Looverie R, Meeusen R. Acute dopamine/noradrenaline reuptake inhibition enhances human exercise performance in war m, but not temperate conditions. *J Physiol*. 2005; 565(3): 873–883

Anexos: Tabla 1.- Efecto de la quercetina sobre el rendimiento deportivo

Referencia	Diseño del estudio	Sujetos del estudio	Dosis	Durante	Se evalúa	Resultados
Niemann, 2009	Aleatorio Cruzado (Cinta de correr 60')	Hombres (26) Atletas	1gr/día	2 semanas	-PCC- α 1 -Citocromo C -Citrato sintasa	La suplementación es asociada con una mejora pequeña pero significativa en el rendimiento del deportista sin embargo no incrementa de manera significativa el número de copias ADN mitocondrial en el músculo esquelético
Quindry, 2008	Doble ciego (Carrera de ultra maratón)	Hombres (48) Mujeres (15)	1gr/día	4 días	-Isoprostanos F2 -TEAC -FRAP	La ausencia de daño oxidativo sugiere que la suplementación oral con quercetina no se ha podido demostrar su potencial antioxidante.
Alan Utter, 2009	Doble ciego (Carrera de ultra maratón)	Hombres (39)	1gr/día	3 semanas	RPE(Esfuerzo) PQ (Plasma) Cortisol Glucosa	La Suplementación con quercetina durante 3 semanas no consigue disminuir los valores de RPE durante la competición. Los valores de RPE no incrementan de manera lineal que los valores de cortisol. La sensación de fatiga no aumenta de forma lineal con la cantidad de trabajo.
Patrizio, 2018	Doble ciego (rutina de ejercicios)	Hombres (10)	1gr/día	8 días	MVIC Torque-Velocidad RPE Creatina Kinasa VAS	La suplementación con quercetina incrementa la resistencia de los deportistas sin embargo no se encuentran diferencias en los marcadores sanguíneos
Bigelman, 2010	Doble ciego (Cinta de correr 15')	Hombres (58)	1gr/d	42-54 días	VO ₂ max PQ(Plasma)	No se encuentran diferencias significativas tras la suplementación con quercetina en los valores de VO ₂ max.
Cureton, 2009	Doble ciego (30 ciclistas no profesionales, 10 minutos máximo esfuerzo)	Hombres (30)	1gr/d	7-16 días	MVC PCR	La suplementación con quercetina no mejora capacidad oxidativa muscular ni las variables relacionadas con el rendimiento.

Grado en Nutrición Humana y Diética
2018-2019

Sharp, 2012	Doble ciego (soldados, prueba ciclista)	Hombres (16)	1gr/día	8 días	VO ₂ max	La suplementación con quercetina no tiene un efecto positivo sobre los soldados siendo posible la causa de efecto la dosis y combinación de antioxidantes suministrados.
Ganio,2009	Doble ciego (personas sedentarias, Test VO ₂ max)	Hombres (5) Mujeres (6)	1gr/día	6 días	VO ₂ max Frecuencia cardiaca RPE Lactato en Sangre	La suplementación con quercetina no tiene un influencia positiva sobre VO ₂ max en los sujetos de estudio.
Holden, 2006	Doble ciego (ciclistas , contrarreloj 30km)	Hombres (12)	1gr/día	6 semanas	Frecuencia cardiaca VO ₂ max Oxidación de sustratos	La suplementación con quercetina no produce un mejora en VO ₂ max ni en la frecuencia cardiaca sin embargo sí se produce una mejora en la potencia desarrollada por los deportistas.
Dumke ,2009	Doble ciego (Ciclistas , 3 horas durante 3 días)	Hombres (40)	1 gr/día	3 semanas	Eficiencia Energética Glucógeno muscular Glucosa Sanguínea Intercambio respiratorio	La suplementación con quercetina no muestra un efecto de mejora en las variables estudiadas. Los resultados indican una disminución del gasto energético sin embargo en los deportistas bien entrenados no tiene un efecto significativo.

Tabla 2.- Efecto de la quercetina sobre el daño muscular

Referencia	Diseño del estudio	Sujetos del estudio	Dosis de quercetina	Durante	Se evalúa	Resultados
Abbey, 2011	Doble ciego	Hombres (15)	1gr/día	1 semana	RPE Xantina oxidasa Citoquina IL-6 Ácido Úrico	El rendimiento en los Sprint continuados no es mejorado por la suplementación con quercetina además de ser menos eficaz que el grupo placebo en lo referido al (RPE)
O` Fallon, 2012	Doble ciego	Hombres (30)	1 gr/día	12 días	Creatina Kinasa (CK) Proteína C reactiva (CRP) Quercetina en plasma. Dolor muscular RPE Citoquina IL-6	La suplementación con quercetina no tiene un efecto sobre los marcadores de daño muscular e inflamación después de la serie de contracciones concéntricas realizadas.
Nieman ,2007	Doble ciego	Hombres (40)	1gr/día	3 semanas	Citoquinas (IL6, IL8, IL 10 IL 1-ra ,TNF α) en Plasma y m-RNA	La suplementación con 1 gr/día de Quercetina disminuye la la expresión de IL8 e IL10 en plasma sin embargo la quercetina no tiene ninguna influencia sobre NF-kB así como la expresión de citoquinas en m-RNA después del periodo de ejercicio físico.
Bazzucchi, 2019	Doble ciego	Hombres (12)	1gr/día	14 días	-MVIC -MFCV -Creatin Kinasa (CK) -Dolor muscular -Lactato Deshidrogenasa	14 días de suplementación con quercetina son capaces de disminuir el daño muscular producido por las contracciones excéntricas que inducen una mala propagación del potencial de acción

Tabla 3.- Efecto de la quercetina sobre la inflamación e inmunidad

Referencia	Diseño del estudio	Sujetos del estudio	Dosis de quercetina	Durante	Tipo de medidas	Resultados
Konrad, 2011	Doble ciego	Hombres (11) Mujeres (11)	1gr/día	3 días	Concentración de leucocitos Proteína C reactiva Citoquinas (6) Granulocitos(GR) Fagocitosis (PHAG)	La suplementación con quercetina durante tres días previos a la prueba no es suficiente para disminuir la inflamación y los cambios en el sistema inmune como consecuencia del ejercicio.
Henson, 2008	Doble ciego	Hombres (63)	1gr/día	5 semanas	Inmuno globulina A NCKA Quercetina Plasmática	La suplementación con quercetina tanto antes de la prueba como después no modifica los valores de leucocitos sanguíneos y tampoco disminuye la prevalencia de padecer una infección.
McAnulty, 2007	Doble ciego	Hombres (40)	1gr/día	6 semanas	Isoprostanos F2 Proteína c Reactiva Nitrito plasmático	La suplementación con quercetina no ejerce un efecto de protección frente al estrés oxidativo y la inflamación producida por el ejercicio físico.
Nieman, 2007	Doble ciego	Hombres (40)	1gr/día	3 semanas	NKCA Inmunoglobulina A POBA PHA	La suplementación con quercetina no es capaz de contrarrestar las alteraciones producidas en el sistema inmune, sin embargo reduce significativamente la prevalencia de padecer un infección en el tracto respiratorio después de la práctica del ejercicio de alta intensidad.

Heiz, 2009	Doble ciego	Hombres (120)	1gr/dia	12 semanas	Quercetina Plásmatica IL6 NKCA GOBA TNF- α	La suplementación con quercetina indica que apesar de incrementar los niveles plásmaticos de quercetina , estos no tienen niguna influencia en el sistema inmunitario ni en la inflamación producida en la práctica deportiva.
Nieman, 2007	Doble ciego	Hombres (63)	1gr/dia	3 semanas	Proteina C reactiva Citoquinas (6) Cortisol Creatin kinasa	La suplementación con quercetina en atletas de ultramaratón incrementa los niveles plasmáticos de quercetina sin embargo no es suficiente para atenuar el daño muscular, la inflamación y el ncremento de citoquinas proinflamatorias