



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO
¿ES LA QUERCETINA EFICAZ EN EL
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO
GRASO NO ALCOHÓLICO?

Autor: Cristina Velo Bustelo

Fecha: Febrero

Tutor: Dra M^a Elvira López-Oliva Muñoz

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	- 3 -
1.1 CONCEPTO DE ESTEATOSIS	- 3 -
1.2 PATOGENIA Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD.....	- 4 -
1.3 TRATAMIENTO GENERAL	- 8 -
1.4 TRATAMIENTO DE POLIFENOLES EN HGNA	- 10 -
2. OBJETIVOS	- 11 -
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	- 11 -
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	- 11 -
4.1 GENERALIDADES DE LA QUERCETINA	- 11 -
4.2 EFECTOS DE LA QUERCETINA EN LA SALUD HUMANA	- 12 -
4.3 MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA QUERCETINA COMO DIANA TERAPÉUTICA EN HGNA	- 15 -
5. CONCLUSIONES	- 21 -
6. BIBLIOGRAFÍA	- 22 -

RESUMEN

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) es una de las patologías hepáticas crónicas más frecuentes en los países occidentales y está caracterizada por la acumulación de lípidos en el hígado. La incidencia de la EHGNA está siendo cada vez más elevada debido a su asociación con la obesidad. Se le considera como la manifestación hepática del síndrome metabólico y cursa con resistencia a la insulina. Puede progresar a esteatohepatitis, fibrosis y llegar a cirrosis. Actualmente no existe una terapia farmacológica específica para esta enfermedad, por ello se están estudiando tratamientos dirigidos que puedan prevenirla e incluso mejorarla. La modificación de los hábitos alimenticios y de ejercicio es lo más recomendado para revertir su evolución. Estudios recientes han demostrado que la quercetina se podría considerar como una estrategia terapéutica potencial en la prevención de la progresión de la enfermedad. Finalmente, se ha observado que la quercetina es capaz de ejercer efectos beneficiosos sobre la salud humana y sobre otras patologías.

Palabras clave: Hígado graso no alcohólico (HGNA); Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA); Quercetina

ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common chronic liver diseases in Western countries and is characterized by the accumulation of lipids in the liver. The incidence of NAFLD is increasing due to its association with obesity. It is considered to be the hepatic manifestation of the metabolic syndrome and courses with insulin resistance. It can progress to steatohepatitis, fibrosis and cirrhosis. Currently there is no specific pharmacological therapy for this disease, so they are studying targeted treatments that can prevent and even improve it. The modification of eating and exercise habits is the most recommended way to reverse its evolution. Recent studies have shown that quercetin could be considered as a potential therapeutic strategy in the prevention of disease progression. Finally, it has been observed that quercetin is capable of exerting beneficial effects on human health and on other pathologies.

Key words: Non-alcoholic fatty liver (NAFLD); Non-alcoholic steatohepatitis (NASH); Quercetin

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

1.1 CONCEPTO DE ESTEATOSIS

La esteatosis hepática consiste básicamente en la acumulación de grasa en el hígado. Pueden diferenciarse dos tipos de esteatosis: la alcohólica y la no alcohólica. Ambas patologías pueden estar causadas por factores de riesgo como la obesidad, la diabetes o el colesterol alto. La diferencia entre ellas radica en que en la esteatosis alcohólica un consumo excesivo de bebidas alcohólicas también contribuye a su aparición. Esta revisión sólo se centra en la esteatosis no alcohólica.

Resulta conveniente fijar una serie de conceptos básicos para su mejor comprensión. El **hígado graso no alcohólico (HGNA)** o **esteatosis no alcohólica** consiste en la infiltración de grasa en el parénquima hepático en aquellos individuos que no consumen alcohol (< 20 o 40g/semana para hombres o mujeres, respectivamente) y en ausencia de inflamación y/o fibrosis. Sin embargo, la **esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)** se trata de una esteatosis no alcohólica asociada a una inflamación, con o sin fibrosis (López-Oliva & Muñoz-Martínez, 2014). A esta última también se le conoce como **NASH** (*Non alcoholic steatohepatitis*). La **enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA)** es un término global que incluye la esteatosis, esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis. También se conoce como **NAFLD** (*Non alcoholic fatty liver disease*).

La EHGNA es una de las enfermedades hepáticas crónicas más frecuentes en los países occidentales que, hoy en día, se considera como la manifestación hepática del síndrome metabólico (Genel y col., 2015). Se caracteriza por la acumulación de triglicéridos (TG) en el hígado (Albhaisi & Sanyal, 2018) y esto puede verse causado por varios factores, como el incremento de la ingesta de grasa en la dieta o el aumento de la lipólisis de los adipocitos, lo que conlleva a una mayor absorción de ácidos grasos por parte del hígado (Pisonero-Vaquero et al., 2015). La infiltración de grasa de los hepatocitos se asocia a un estado de resistencia a la insulina (RI) (Solís y col., 2006). Además, contribuyen a este fenómeno el aumento de la lipogénesis de novo y la disminución de la β -oxidación de los ácidos grasos. Realmente los que causan la lesión hepática son los AGL en el hígado, que favorecen la formación de metabolitos lipotóxicos (Pisonero-Vaquero et al., 2015) (Mendez-Sanchez et al., 2018). Todo ello provoca una alteración del metabolismo lipídico hepático, que puede provocar consecuencias clínicas graves (López-Oliva & Muñoz-Martínez, 2014).

La prevalencia del HGNA en la población general de los países occidentales es del 20-30%

(Bellentan y col., 2010), pero sabemos que existe una infravaloración en esta prevalencia debido a que la mayoría de los sujetos son asintomáticos o presentan alteraciones biológicas discretas (Nicholas y col., 2007). Además, la única forma de diagnosticar y establecer el cuadro histopatológico real y la gravedad de la EHNA es mediante una biopsia hepática, lo que complica aún más la detección de los pacientes enfermos (Caballería y col., 2008) (Chalasanani et al., 2018).

Se ha observado que la obesidad y la diabetes tipo 2 son factores de riesgo que incrementan el desarrollo de EHNA. Además, los hábitos sedentarios y la ingesta de dietas hipercalóricas aumentan el riesgo de padecer esta enfermedad (López-Oliva & Muñoz-Martínez, 2014), por lo que desarrollar medidas eficaces para identificar y tratar esta afección se ha convertido en una prioridad de salud pública (Issa y col., 2018).

1.2 PATOGENIA Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

Patogenia del HGNA:

Múltiples factores inducen la patogenia del hígado graso no alcohólico y, hoy en día, sigue sin estar bien conocida. Con el fin de conocer los mecanismos patogénicos del HGNA y su progresión a EHNA, se han empleado varios modelos animales, siendo los más usados los modelos genéticos y los modelos con EHNA inducida por dieta (con alto contenido en grasas, en hidratos de carbono, en fructosa o deficiente en colina-metionina) (López-Oliva & Muñoz-Martínez, 2014).

Uno de los factores primordiales en el desarrollo y progresión de la enfermedad es la RI, siendo la causante del incremento del flujo de AGL al hígado debido al aumento de la lipólisis. La RI por parte del hígado provoca una hiperinsulinemia, y esto empeora la situación ya que se incrementa la transcripción de los genes lipogénicos. A pesar de todo ello, no se sabe si la RI hepática es la causa o la consecuencia de la esteatosis. Existen varias vías metabólicas implicadas en la esteatosis hepática, predominando el elevado aporte de AGL al hígado (60%) y el incremento de la lipogénesis de novo (25%). La disminución de la β -oxidación de los AG y/o de la secreción de TG en forma de VLDL son vías que presentan una menor incidencia (López-Oliva & Muñoz-Martínez, 2014). La capacidad hepática para captar los AGL circulantes depende de la concentración de estos y de la capacidad de transporte a través de la membrana. Si existe un incremento en la expresión de proteínas de transporte de AG (FATPs), habrá una mayor cantidad de AGL que se infiltren en el hígado y, por tanto,

mayor probabilidad para desarrollar esteatosis hepática (Koo, 2013). Un estudio con ratones sometidos a una dieta alta en grasas, ha demostrado que la delección del gen FATP5 contribuye a una disminución de la obesidad, esteatosis y RI [Figura 1].

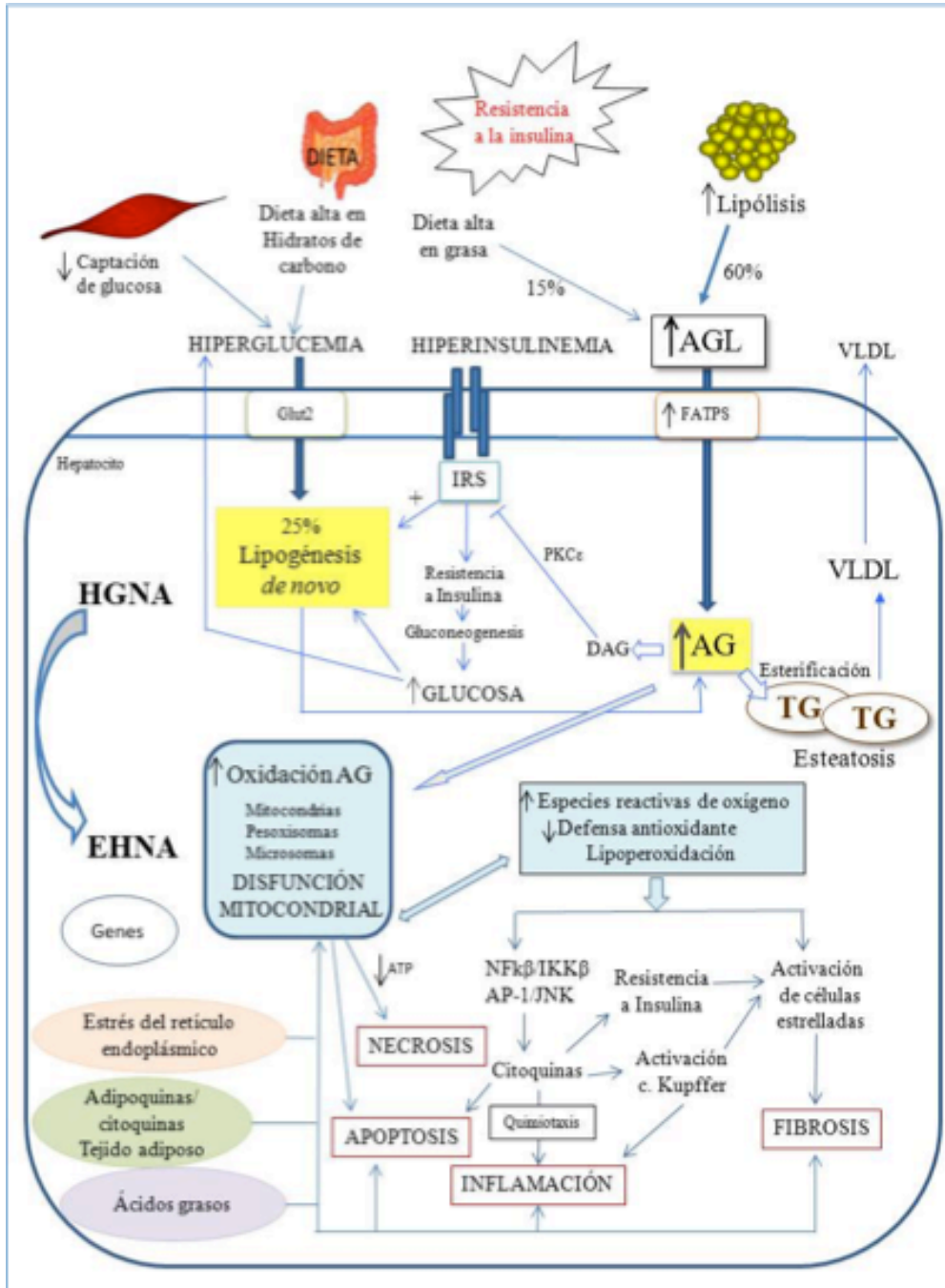


Figura 1. Mecanismos patogénicos de la esteatosis hepática y de su progresión a la esteatohepatitis no alcohólica.

La lipogénesis de novo transforma los carbohidratos consumidos en exceso, en AG, los cuales, pueden ser esterificados a TG en el hígado. Esta conversión de glucosa en AG se

incrementa a causa de la glucemia e hiperinsulinemia en HGNA. Ciertos ligandos en el interior del hepatocito activan una serie de factores de transcripción (FT) que inducen la expresión de los genes lipogénicos y glucolíticos que intervienen en la lipogénesis de novo, pero la sobreexpresión de estos genes incrementa la infiltración de grasa en el hígado. Debido a la alta concentración de AG en el interior hepático, mecanismos como la β -oxidación tienden a incrementarse para compensar tanto la excesiva captación de AG como la síntesis de novo. El receptor nuclear PPAR α (receptor activado por proliferadores de peroxisomas α) induce la expresión de los genes involucrados en la β -oxidación, por ello, su estimulación podría mejorar la esteatosis hepática. Otra característica propia de HGNA es que los pacientes que lo padecen presentan una sobreproducción de VLDL en comparación con sujetos sanos (López-Oliva & Muñoz-Martínez, 2014).

SREBP-1c (proteína de unión al elemento regulador del estero), ChREBP (proteína de unión al elemento de respuesta a carbohidratos) y LXR (receptor X hepático) son reguladores fundamentales de la homeostasis lipídica y glucídica y de la inflamación y, por ello, su disfunción condiciona la aparición y el desarrollo del HGNA (López-Oliva & Muñoz-Martínez, 2014).

SREBP-1c predomina en el hígado y en el tejido adiposo blanco y, en respuesta a insulina, induce la expresión de los genes que codifican las enzimas lipogénicas y glucolíticas, regulando la síntesis de los AG y de los TG. Actúa como inductor del HGNA ya que favorece la síntesis de novo de los AG en el hígado mediante la regulación al alza de los genes glucolíticos y lipogénicos. Se ha comprobado que la deficiencia hepática de SREBP-1c reduce la infiltración de grasa en el hígado. Por ello se han investigado nuevas moléculas que consigan inhibir diferentes pasos de la vía SREBP-1c y se ha encontrado a la betulina (abundante en la corteza del abedul), que disminuye la dislipemia y la RI (López-Oliva & Muñoz-Martínez, 2014).

ChREBP es un factor de transcripción que, en respuesta a altas concentraciones de glucosa, induce la expresión del gen que codifica a la enzima piruvato-quinasa (L-PK). Junto con SREBP-1c y LXR incrementan la lipogénesis de novo. Se ha demostrado que la deficiencia de este factor reduce la lipogénesis, pero no modifica la RI, sin embargo, cuando la inhibición de ChREBP es hepatoespecífica se mejoran ambas patologías (López-Oliva & Muñoz-Martínez, 2014). Los receptores LXR son factores de transcripción activados por ligando y se encargan de regular el metabolismo del colesterol, ácidos biliares y controlar la homeostasis

lipídica y glucídica e inflamación en respuesta a oxisteroles. Actúan de forma sinérgica con SREBP-1c y ChREBP controlando la síntesis de novo y si se encuentran sobreexpresados producen infiltración de grasa en el hígado como respuesta a la hiperinsulinemia e hiperglucemia en estados de RI, como en el HGNA.

Por todo ello, agentes modificadores de estos factores de transcripción se podría emplear como posibles dianas en el tratamiento del HGNA y de la EHNA (López-Oliva & Muñoz-Martínez, 2014).

Progresión de le enfermedad:

La EHGNA se trata de una afección que va incrementando su gravedad, desde la acumulación excesiva de triglicéridos en forma de gotas de lípidos dentro de los hepatocitos (lo que se conoce como hígado graso o esteatosis), de curso clínico favorable, hasta la esteatohepatitis no alcohólica, que cursa con necroinflamación y lesión de los hepatocitos, muerte celular e incluso fibrosis, aumentando el riesgo de progresión a cirrosis y carcinoma hepatocelular (Kim y col., 2015), lesiones indistinguibles de las del hígado graso alcohólico (López-Oliva & Muñoz-Martínez, 2014).

Todavía no se conoce muy bien el mecanismo de progresión del HGNA a la EHNA, pero se piensa que es multifactorial y que participan factores genéticos y ambientales. La disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo y la disminución de la capacidad de defensa antioxidante se incluyen como los principales factores que contribuyen a la EHNA. Un elemento importante que indica la progresión de la enfermedad es la aparición de cambios estructurales y funcionales en las mitocondrias hepáticas. El incremento en la oxidación de AG en el hígado genera especies reactivas de oxígeno (ROS), causando estrés oxidativo. Además, el aumento de la permeabilidad de la membrana externa mitocondrial permite la liberación de proteínas proapoptóticas al citosol, provocando la muerte de los hepatocitos. El acúmulo de ROS genera la síntesis de citoquina proinflamatorias e interleuquinas (IL-6, IL-8) favoreciendo el mantenimiento de RI, muerte celular, formación de infiltrado inflamatorio y la activación de las células Kuppfer. El reclutamiento de estas células es crucial en la propagación de la inflamación y el daño tisular. La activación de células estrelladas y su proliferación induce a fibrosis, transformándose en miofibroblastos (López-Oliva & Muñoz-Martínez, 2014). Por otra parte, alteraciones en la homeostasis que afectan a la capacidad de plegado de proteínas del retículo endoplásmico (RE) dan lugar al estrés del RE, y se ha visto que dicho mecanismo

también está implicado en la progresión de la EHNA (Malhi & Kaufman, 2011). Estas alteraciones las producen los AGL, actuando de manera tóxica en el hígado, lo que provocará daño hepático y apoptosis de los hepatocitos (Zhang y col. 2014). Como se ha comentado anteriormente, se produce una proliferación de citoquinas proinflamatorias, pero también se disminuye la concentración de adiponectina, enzima que, en condiciones sanas, induce la β -oxidación, regula la sensibilidad a la insulina y activa a PPAR α , además de reducir la inflamación. Debido a esto, podríamos pensar que la adiponectina sería útil como alternativa en el tratamiento de esta enfermedad (Stojsavljević y col. 2014). La lipotoxicidad es un factor clave en el progreso de la enfermedad hepática por la inducción de la apoptosis, activando a las células de Kupffer y la respuesta inflamatoria (Trauner y col., 2010).

Por lo tanto, la aparición de estrés oxidativo, la falta de actividad antioxidante del organismo y el fallo mitocondrial da lugar a una inflamación hepática, que atraerá citoquinas a la zona provocando necrosis y apoptosis hepática pudiendo acabar en fibrosis o, con el tiempo, en cirrosis (Cazanave & Gores, 2010).

1.3 TRATAMIENTO GENERAL

Cuando una persona padece de hígado graso no alcohólico debe prevenirse que progrese a esteatohepatitis no alcohólica y, para ello, se ha comprobado que sustancias antioxidantes, antiinflamatorias y antifibróticas constituyen la mejor línea de tratamiento (Nakajima, 2012). A pesar de esto, actualmente no existen terapias aprobadas para esta enfermedad. Futuras terapias están dirigidas a mejorar el estado metabólico del hígado, el estrés celular, la apoptosis, la inflamación o la fibrosis. Varios agentes se encuentran actualmente en ensayos y se espera que las primeras terapias se aprueben en 2-3 años. El tratamiento farmacológico no debe ser la primera línea y se debe acudir a él una vez que la modificación de hábitos de vida no funcione (Dyson & Day, 2014). Sólo los sujetos con esteatohepatitis, especialmente con algún grado de fibrosis, deben ser objeto de una intervención farmacológica (Issa y col., 2018).

La AASLD (Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas) recomienda una dieta baja en calorías y en grasas diseñada para una pérdida de peso moderada. Las dietas bajas en carbohidratos influyen de forma drástica en el contenido de TG del hígado y también la combinación de grasas mono y poliinsaturadas pueden llegar a mejorar la RI. Se ha llegado

a concluir que la intervención en el estilo de vida con una reducción de peso de un 7 a un 10% en pacientes con EHNA puede llegar a mejorar tanto la actividad química como histológica del hígado, pero esta pérdida de peso debe ser gradual (durante más de 6 meses) ya que, si fuera rápida, la lesión hepática se exacerbaría. Otro estudio llegó a demostrar que la reducción de un 10% o más de peso está asociada no sólo con la mejora de la esteatohepatitis sino también con la de fibrosis. Aun así, no todas las personas que bajan de peso mejoran la enfermedad, por lo que se deben considerar otras terapias posibles (Issa y col., 2018).

Hoy en día no existe una terapia específica para EHNA demostrada y, debido a ello, se están estudiando diferentes terapias dirigidas. Hay que tener en cuenta que cualquier intervención dirigida a una o más vías puede tener consecuencias en múltiples vías de señalización celular (Højland y col., 2018). Una de las terapias de EHNA es la dirigida al metabolismo y al estrés oxidativo y dentro de estas encontramos:

- Antioxidantes, como la vitamina E. Se ha comprobado que esta vitamina puede mejorar las características histológicas de la EHNA disminuyendo la inflamación y la pérdida de masa hepática.
- Agentes reductores de lípidos como las estatinas. Aunque se ha observado una reducción de la inflamación hepática, esteatosis y fibrosis en pacientes que consumen estatinas no existen pruebas sólidas que apoyen que el uso de estos fármacos sirva para prevenir o tratar la EHNA. Otros agentes reductores de lípidos como los fibratos o la ezetimiba podrían emplearse, pero tampoco existen evidencias científicas. Una sí posible opción de tratamiento para la EHNA serían los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), derivados de ácidos grasos esenciales con propiedades antiinflamatorias.
- Agentes dirigidos a la RI. En este grupo se incluyen las tiazolidindionas, metformina, incretinas, agonistas de TGR5 y bloqueadores de los receptores de angiotensina. La metformina se probó en un estudio con ratones demostrando que era capaz de reducir la expresión de TNF- α y conduciendo a una disminución de la acumulación de lípidos hepáticos.

La vitamina E y las tiazolodindionas son los principales candidatos farmacológicos, pero están limitados por posibles problemas de seguridad a largo plazo (Issa y col., 2018).

Otras terapias están dirigidas a la inflamación, como los antagonistas de receptores de quimiocinas que mostraron una mejoría de la fibrosis por la disminución de la IL-6. Por

último, encontramos terapias dirigidas a la fibrosis, entre las que encontramos compuestos hepatoprotectores (betaina, silimarina, silibina), terapias basadas en microbios, ya que se ha visto que el microbioma intestinal juega un papel importante en la patogénesis de la RI y la NAFLD, aunque no existen suficientes datos sobre la utilidad de los probióticos para el tratamiento de la misma, y la cirugía bariátrica, como el bypass gástrico proximal, en última instancia (Issa y col., 2018). Las diferencias interindividuales se deben considerar cuando se elaboren las futuras opciones de tratamiento para la EHGNA (Højland y col., 2018).

Los fármacos que hoy en día están disponibles para el tratamiento de la EHNA parece ser que presentan una eficacia y seguridad deficientes, por ello, se deberían estudiar en mayor profundidad los mecanismos moleculares implicados tanto en el desarrollo como en la progresión de la enfermedad con el fin de obtener nuevas terapias (Pisonero-Vaquero et al., 2015).

1.4 TRATAMIENTO DE POLIFENOLES EN HGNA

Los polifenoles parecen tener efectos favorables sobre la progresión de la EHGNA, aunque los mecanismos exactos implicados no se conocen bien. Se ha observado que los polifenoles son capaces de mejorar la histología hepática en diferentes modelos de EHGNA (Pisonero-Vaquero et al., 2015).

La absorción de ácidos grasos libres circulantes junto con la lipogénesis hepática de novo conducen a una acumulación dañina de lípidos hepáticos. La identificación de factores dietéticos que reducen esta lipogénesis hepática y/o que aumentan la oxidación de los lípidos hepáticos podría ser útil en la reducción de la acumulación de lípidos hepáticos asociada a la obesidad (Kim y col., 2015). Estos factores dietéticos podrían tratarse de polifenoles que se encuentran en gran variedad de frutas y verduras y que, cada vez, se están estudiando y midiendo sus capacidades antioxidantes, antiinflamatorias y antilípicas eficaces frente a diversas patologías, siendo una de ellas la NFLD.

Uno de los principios activos que actualmente se está investigando como opción terapéutica tanto para prevenir como para tratar la enfermedad es la quercetina. Se ha demostrado que la quercetina es el flavonoide más ampliamente distribuido en alimentos de origen vegetal. Cada vez, la quercetina ha ido atrayendo más su atención por su amplio espectro de efectos beneficiosos para la salud contra diversas enfermedades. Por ello, diversos estudios han

demostrado que la quercetina podría ser explorada como un candidato potencial en la prevención de la NAFLD, ya que es capaz de mantener el equilibrio homeostático del estado redox, mejorar la inflamación y fibrosis, regular la expresión de los genes del metabolismo lipídicos y, en general, mejorar la integridad hepática (Liu y col., 2015).

2. OBJETIVOS

La presente revisión tiene por cometido hacer un análisis de la enfermedad del hígado graso no alcohólico. Para ello, se va a describir en qué consiste la enfermedad, su patología, su evolución a esteatohepatitis y posibles tratamientos. Asimismo, nos centraremos en conocer la importancia biológica y farmacológica de la quercetina, con el fin de saber si podría emplearse como posible estrategia en la prevención y tratamiento de esta enfermedad. Definiremos qué es la quercetina, cuáles son sus principales mecanismos de acción y dianas terapéuticas en la esteatosis hepática y cuáles son sus efectos en la salud humana y en otras patologías.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

La elaboración de este trabajo se ha llevado a cabo mediante la búsqueda de artículos científicos en bases de datos como Pubmed, Elsevier, y Medline empleando palabras clave como "hígado graso", "polifenoles", "quercetina", "nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)", "nonalcoholic steatohepatitis (NASH)", "quercetin" con el fin de acceder a aquellas revisiones más actualizadas tanto en inglés como en castellano.

La bibliografía que se incluye se presenta según las reglas de Vancouver

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 GENERALIDADES DE LA QUERCETINA

La quercetina se trata de un pigmento vegetal, que se encuentra principalmente en frutas cítricas, uvas, bayas, cerezas y en verduras como el brócoli o la cebolla. Es un potente flavonoide antioxidante, concretamente un flavonol, que presenta una capacidad protectora del organismo (Anand David y col., 2016).

El nombre quercetina (3,3',4',5,7-pentahidroxi flavona) [Figura 2] proviene del latín “*Quercetum*”, que significa bosque de robles. Es de color amarillo y se solubiliza en alcohol y lípidos. Es poco soluble en agua caliente e insoluble en agua fría.

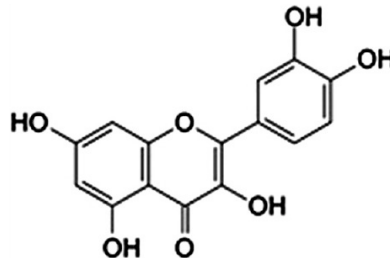


Figura 2. Estructura de la quercetina

La quercetina es un tipo de flavonol que no puede producirse en el cuerpo humano, pero se encuentra de forma abundante en frutas, verduras de hoja verde, muchas semillas, frutos, vino tinto, etc.

El consumo de estos alimentos ricos en quercetina es beneficioso debido a que incluyen protección cardiovascular, antitumoral, antiulcerosa, antialérgica, antiviral, antiinflamatoria, antidiabética, antihipertensiva, inmunomoduladora y antiinfecciosa.

Además, es interesante su acción protectora frente a radicales libres, como, por ejemplo, el tabaquismo. Se ha demostrado que la quercetina y sus metabolitos conjugados son capaces de evitar el daño en los eritrocitos que provocan estos radicales libres presentes en el alquitrán de los cigarrillos (Anand David y col., 2016).

4.2 EFECTOS DE LA QUERCETINA EN LA SALUD HUMANA

Los flavonoides, como la quercetina, son sustancias fenólicas que se encuentran en una gran variedad de frutas y verduras y, además, presentan una acción antioxidante, es decir, inhiben la reacción de oxidación de otras moléculas que pueden producir radicales libres. Ciertos estudios han demostrado que estos flavonoides son capaces de reducir el estrés oxidativo, previniendo lesiones causadas por los radicales libres al eliminar las especies reactivas de oxígeno (ROS) e inhibir las oxidasas y, por ello, reducen el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares, trastornos metabólicos y ciertos tipos de cáncer (Anand David y col., 2016).

La producción de radicales libres en concentraciones bajas o moderadas es necesaria para que el organismo pueda enfrentarse a situaciones desfavorables, como, por ejemplo, la destrucción de microorganismos patógenos. Dichos radicales pueden generarse a partir de sustancias endógenas o fuentes exógenas, y, además, a partir de reacciones enzimáticas o no enzimáticas. La inflamación, el estrés mental, las infecciones, el envejecimiento, la contaminación del aire o del agua, el humo de los cigarrillos, el alcohol, agentes farmacológicos y las radiaciones, entre otros, son capaces de generar especies reactivas de oxígeno (ROS) y especies reactivas de nitrógeno. En el momento en el que la producción de estos radicales libres se vuelve excesiva, se alteran las funciones celulares y aparecen enfermedades crónicas y degenerativas (Anand David y col., 2016).

Actualmente, la quercetina ha despertado un interés particular debido a su potencial efecto beneficioso en la salud humana, presentando actividad:

- Antiinflamatoria:

La inflamación es la respuesta del cuerpo cuando trata de autoprotegerse frente a estímulos dañinos o irritantes. Una de las propiedades más notables de la quercetina es su capacidad de modular la inflamación. La quercetina inhibe las enzimas inflamatorias ciclooxigenasa (COX) y lipooxigenasa (LOX), disminuyendo así los mediadores inflamatorios como las prostaglandinas y los leucotrienos. Además, la quercetina, es capaz de inhibir la xantina oxidasa evitando la acumulación de ácido úrico, por lo que ayudaría a aquellas personas que sufren de gota.

- Preventiva de enfermedades cardiovasculares:

Se ha visto que la quercetina mejora la salud del endotelio ya que inhibe la agregación plaquetaria. En un estudio realizado por cardiólogos griegos y en el que participaron treinta hombres con enfermedad coronaria, se demostró que al consumir un extracto de polifenol de uva roja rico en quercetina, se produjo un aumento en la dilatación de las arterias principales, lo que indicó una mejor salud endotelial. Además, la quercetina, inhibe la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), disminuyendo el colesterol en sangre. Muchos flavonoides ejercen actividad antihipertensiva, antiaterosclerótica, antiplaquetaria y efectos positivos contra la disfunción endotelial.

- Beneficiosa frente a trastornos neurodegenerativos:

Procesos neuroinflamatorios en el sistema nervioso central son los causantes de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson y, parece ser, que los flavonoides están siendo bastante útiles en la modulación de la función neuronal y en la prevención de la neurodegeneración relacionada con la edad.

Se ha comprobado que el consumo de alimentos ricos en flavonoides protege a las neuronas contra posibles lesiones causadas por neurotoxinas, suprime la neuroinflamación y revierte la pérdida de rendimiento cognitivo, promoviendo la memoria y el aprendizaje. La quercetina, junto con el ácido ascórbico, protege a las células cerebrales contra el estrés oxidativo evitando el daño en los tejidos que conduce a la aparición de enfermedades neurológicas.

- **Anticancerígena y apoptótica:**

Un estudio ha demostrado que la quercetina contribuye a la apoptosis de células malignas impidiendo la propagación y crecimiento de tumores en cerebro, hígado y colon. Presenta actividad antiproliferativa, suprime el factor de crecimiento y es también antioxidante.

- **Preventiva frente a úlceras y gastritis:**

La depuración de radicales libres o el aumento de la producción de mucosidad gástrica son los motivos por los que la quercetina presenta una actividad antiulcerosa favorable. Esto se observó en un estudio en el que se emplearon ratas cuya mucosa gástrica estaba dañada por etanol y a las que se les administraba quercetina en cantidades de 50 mg/kg o 100 mg/kg. Los resultados demostraron que la quercetina presenta un efecto antioxidante y antiulceroso, por lo tanto, se considera un agente gastroprotector.

- **Antibacteriana y antiviral:**

La capacidad antiinfectiosa y antirreplicativa de la quercetina hace que sea efectiva frente a casi todas las cepas de bacterias y frente a ciertos virus como el adenovirus, el virus del herpes simple y el virus sincitial respiratorio.

- **Antialérgica, antiasmática:**

La quercetina actúa como un antihistamínico natural, inhibiendo la liberación de histamina de los mastocitos e inhibiendo también otras sustancias alérgicas. Debido a esto, se ha visto que la quercetina podría ser un componente muy útil en el tratamiento y prevención del asma y la bronquitis.

4.3 MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA QUERCETINA COMO DIANA TERAPÉUTICA EN HGNA

Diversos estudios han demostrado algunos mecanismos de acción de la quercetina en la enfermedad del hígado graso no alcohólico. Aunque se han descubierto multitud de mecanismos, en esta revisión nos centramos en dos de ellos. Se ha descubierto que la quercetina es capaz de reducir la hepatoesteatosis inducida por obesidad al mejorar el metabolismo oxidativo mitocondrial a través de la **hemooxigenasa-1**. Por otra parte, también se ha observado que la quercetina mejora la desregulación de los genes del metabolismo lipídico a través de la **vía PI3K/AKT** en un modelo de ratón con enfermedad hepática de hígado graso.

Vía hemooxigenasa-1

La hemooxigenasa (HO) es la principal enzima implicada en el catabolismo del grupo hemo, dando lugar a tres productos fundamentales: biliverdina, monóxido de carbono (CO) y hierro libre (Fe^{2+}). En mamíferos se conocen dos isoformas de esta enzima: la hemooxigenasa 1 (HO-1) y la hemooxigenasa 2 (HO-2). Aunque ambas catalicen la misma reacción, difieren en características bioquímicas, estructura molecular y distribución tisular.

La relación entre la quercetina y la hemooxigenasa-1 se debe a que esta última es inducida por la quercetina, lo que provoca una mayor estimulación del metabolismo oxidativo mitocondrial hepático. La expresión de HO-1 está regulada por el factor nuclear tipo 2 (Nrf-2), el cual regula la expresión de un conjunto de genes antioxidantes y citoprotectores que reciben el nombre de genes de fase II.

Esto se ha observado en un estudio llevado a cabo con ratones obesos a los que administraron dietas diferentes:

- » Un grupo de ratones fue alimentado con una dieta regular
- » Otro grupo de ratones fue alimentado con una dieta alta en grasas
- » Un tercer grupo de ratones fue alimentado con una dieta alta en grasas, pero complementada con quercetina.

Esta división de ratones, alimentados con y sin quercetina, se hizo para examinar los efectos de la quercetina sobre la esteatosis hepática y como resultado se obtuvo que la suplementación de quercetina redujo significativamente la concentración de triglicéridos hepáticos en el hígado [Figura 3a], además un análisis histoquímico reveló que la deposición de lípidos en el hígado se redujo [Figura 3b]; la quercetina, también redujo significativamente los niveles de TBARS, un marcador de peroxidación de lípidos [Figura 3c] y los niveles de ALT, un marcador de daño hepático [Figura 3d].

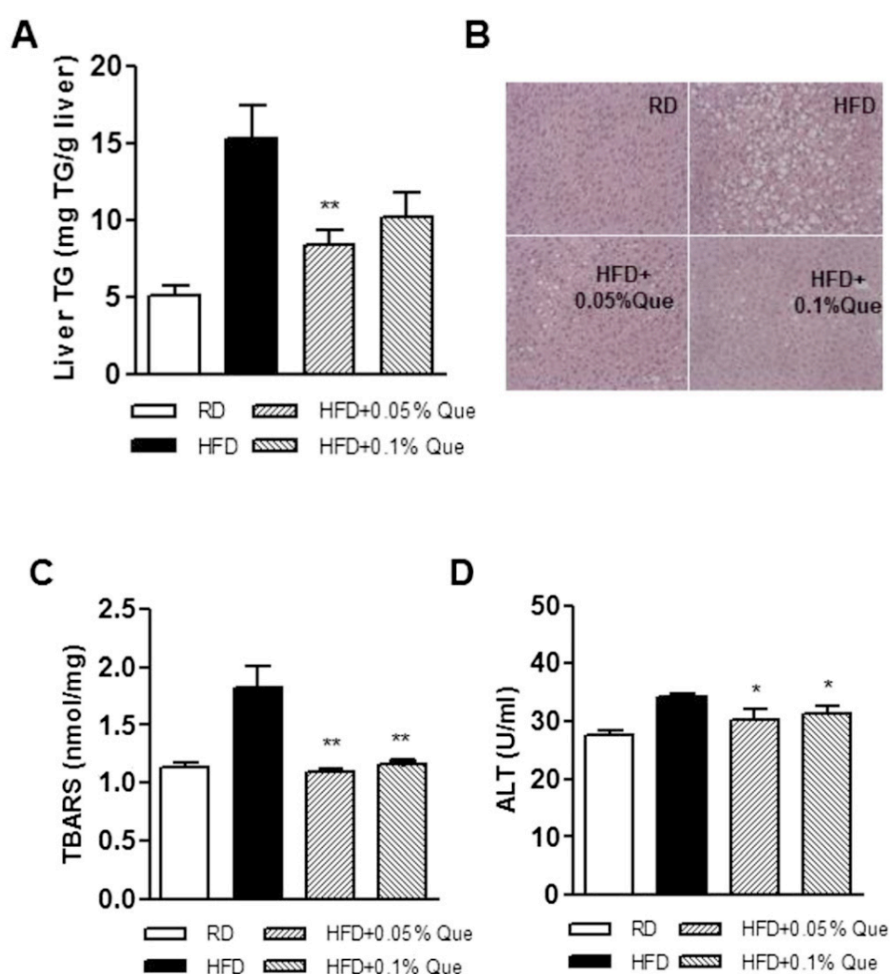


Figura 3. Efecto de la quercetina sobre la acumulación de lípidos hepáticos en ratones obesos alimentados con una dieta alta en grasas (HFD). Los distintos ratones fueron alimentados con una dieta regular (RD), una dieta alta en grasas (HFD), una dieta alta en grasas complementada con 0.05% de quercetina (HFD + 0.05% Que) o 0.1% de quercetina (HFD + 0.1% Que) durante 9 semanas (n=6 ratones por grupo).

Figura 3a. Se recolectaron tejidos hepáticos y se determinó su contenido en triglicéridos.
Figura 3b. Imágenes representativas de tejido manchado con hematoxilina y eosina

Figura 3c. Niveles de TBARS hepáticos como marcador de peroxidación de lípidos.
Figura 3d. Niveles de alanina aminotransferasa (ALT) en plasma. Los datos son la media \pm DE de 6 ratones por grupo. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ contra HFD.

A su vez, la suplementación con quercetina provocó un aumento significativo del nivel de transcripciones de Nrf-2, por lo tanto, se observó que en los ratones obesos alimentados con una dieta alta en grasas + quercetina, los niveles de HO se incrementaron [Figura 4].

A

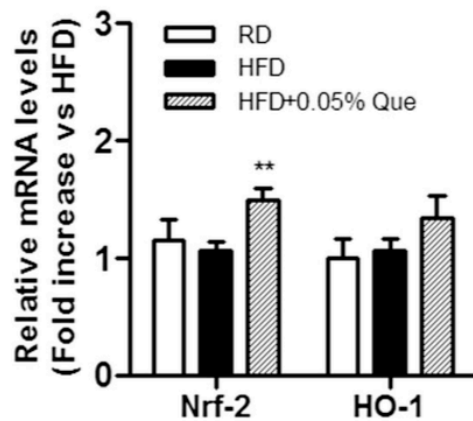


Figura 4. Efecto de la quercetina sobre la expresión de HO-1 en ratones obesos alimentados con una dieta alta en grasas. Se aislaron los hígados de los ratones y se cuantificó una expresión de los ARNm y HO-1 mediante PCR en tiempo real.

Por otra parte, se observó que en los hepatocitos cargados de lípidos de los ratones obesos que eran deficientes de Nrf-2 no fue posible la inducción de la HO-1 por parte de la quercetina, por lo que el metabolismo oxidativo mitocondrial fue menor. Esto sugiere que uno de los mecanismos por los cuales la quercetina mejora el metabolismo oxidativo mitocondrial está asociado con la inducción de HO-1 a través de la vía Nrf-2 [Figura 5].

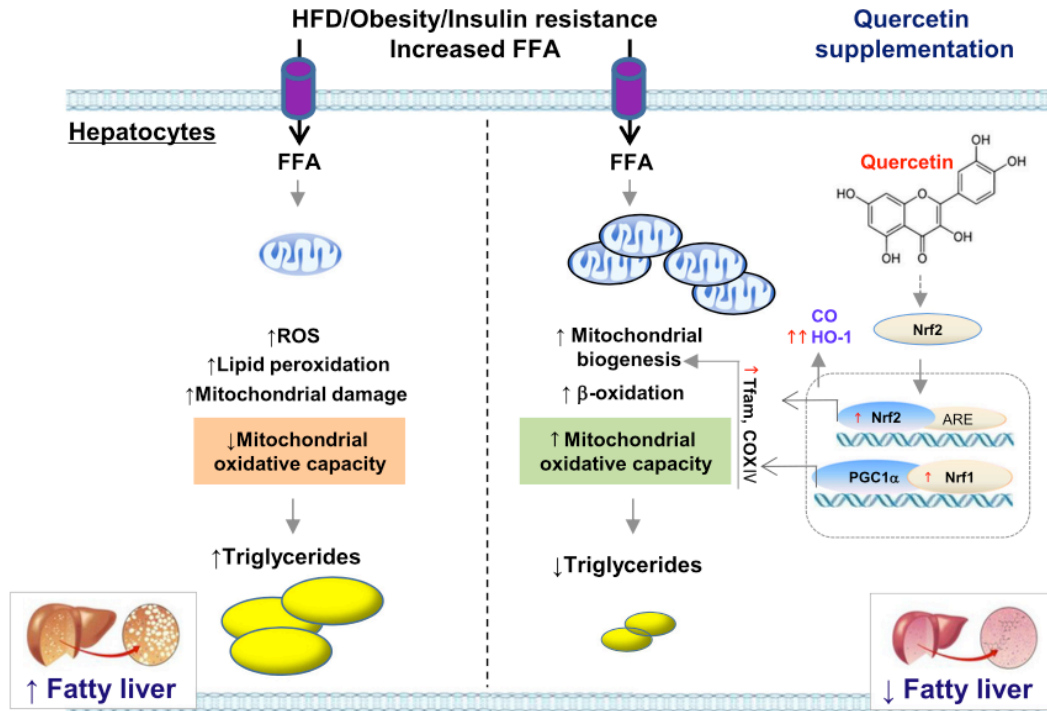


Figura 5. Mecanismo propuesto para la acción de la quercetina contra la esteatosis hepática en ratones obesos. El exceso de ingesta de nutrientes, incluidos los ácidos grasos sobrecargados en condiciones de obesidad, aumenta la producción de ROS en el hígado; este último resulta de la peroxidación de lípidos y causa daño mitocondrial. El daño mitocondrial a su vez lleva a una disminución de la capacidad oxidativa mitocondrial, incluyendo la β -oxidación y la producción de ATP, resultando en acumulación de triglicéridos en el hígado. La quercetina limita la acumulación de lípidos hepáticos al aumentar la capacidad metabólica oxidativa de la mitocondria hepática. La quercetina aumenta la inducción de HO-1 y su subproducto CO por el regulador transcripcional Nrf-2. El CO, mejora la translocación nuclear de Nrf-1 y PGC-1 α , y activa la expresión de Tfam, todo lo cual aumenta la biogénesis mitocondrial. Esto lleva a la reducción de la peroxidación lipídica inducida por los ácidos grasos, el daño mitocondrial y la acumulación de triglicéridos hepáticos al aumentar la capacidad oxidativa mitocondrial.

Finalmente se podría decir que la quercetina estimula el metabolismo oxidativo mitocondrial hepático mediante la inducción de HO-1 a través de la vía Nrf-2, demostrándose que este flavonoide podría ser útil como factor dietético en el tratamiento de la hepatoesteatosis inducida por la obesidad (Kim y col., 2015).

Vía PI3K/AKT

En otro estudio, también llevado a cabo con ratones, se trató de investigar cómo actuaba la quercetina en el desarrollo de la NAFLD. En concreto se observó su efecto sobre la desregulación de la expresión génica, viéndose implicada la vía fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K/AKT).

En este caso se empleó un modelo *in vivo* compuesto por ratones alimentados con una dieta deficiente en metionina y colina (MCD) y un modelo *in vitro* basado en células Huh7 incubadas con el mismo medio MCD. La deficiencia de metionina y colina se suele utilizar para el estudio de la EHGNA ya que en roedores induce a esteatohepatitis rápidamente desarrollando las características histológicas que más se asemejan a las observadas en la EHGNA humana. Con estos modelos se pretendía averiguar cuáles eran los mecanismos implicados en la desregulación de los genes relacionados con el metabolismo lipídico asociado a la EHGNA y el efecto de un tratamiento con quercetina. En el modelo *in vivo*, los ratones fueron distribuidos en cuatro grupos: el primer grupo fue alimentado sólo con una dieta deficiente en metionina y colina (MCD), el grupo control recibió la misma dieta MCD, pero complementada con DL-metionina y cloruro de colina, el tercer grupo se alimentó con una dieta MCD complementada con un 0.05% de quercetina y el cuarto grupo fue alimentado con una dieta MCD complementada con DL-metionina, cloruro de colina y un 0.05% de quercetina (Pisonero-Vaquero et al., 2015).

Los resultados se fueron recogiendo tras la segunda, tercera y cuarta semana de estudio. Como se observa en la Figura 6, las evaluaciones histopatológicas revelaron que la administración de quercetina redujo tanto la esteatosis como la inflamación hepática.

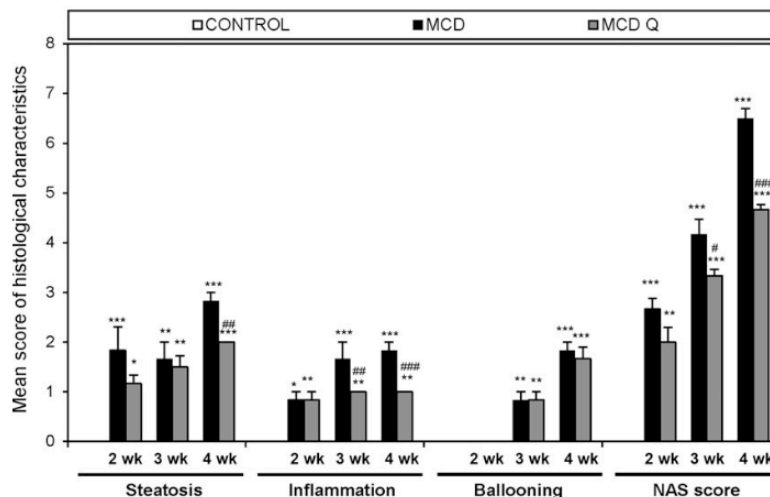


Figura 6. Puntuación de actividad de la EHGNA.

También se observó que la alimentación con dieta MCD elevó de forma marcada y progresiva las actividades plasmáticas ALT y AST, indicativas de una lesión hepatocelular importante, sin embargo, la suplementación de quercetina provocó todo lo contrario, la disminución de forma significativa de los niveles de ALT en plasma. A su vez, el tratamiento con quercetina pareció influir en el tamaño de las gotas de lípidos hepáticos ya que se observaron menos gotas, pero más grandes en el hígado de los ratones suplementados con quercetina que en el de los ratones alimentados con MCD. Estos resultados se correlacionaron con los niveles de TG y ácidos grasos libres, que se vieron reducidos con el aporte de quercetina [Figura 7] (Pisonero-Vaquero et al., 2015).

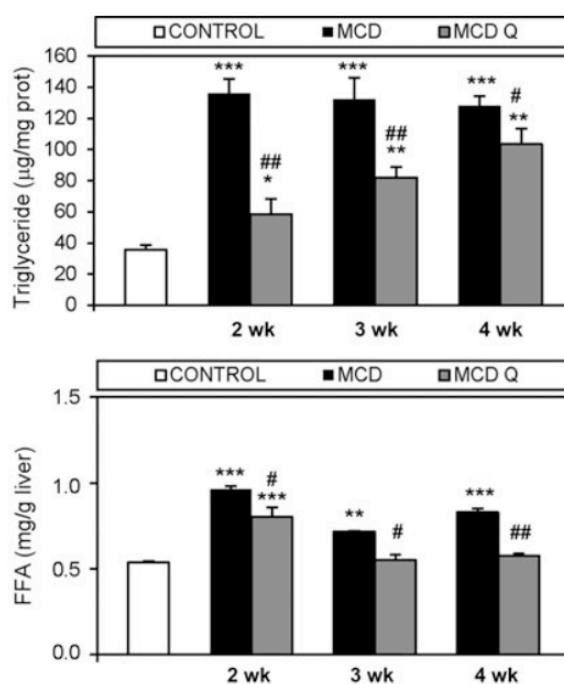


Figura 7. Efecto de la dieta MCD y la quercetina sobre los niveles de TG hepáticos y de ácidos grasos libres.

Además, la quercetina produjo una disminución de lípidos hepáticos a través de la modulación de la expresión génica relacionada con el metabolismo lipídico en dichos ratones, reduciendo la expresión de genes implicados en la síntesis de novo (LXR, SREBP-1c). Se observó también una reducción de la lipoperoxidación al regular a la baja la expresión de genes inflamatorios y oxidativos como los del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).

En el modelo *in vitro* se incubaron células Huh7, algunas con medio MCD y otras con el mismo medio combinado con quercetina durante 24h. En estas células se quisieron probar las capacidades antioxidantes y antiinflamatorias y, además, la inhibición de la acumulación de lípidos por parte de la quercetina. Una vez pasadas 24h, la captación de ácidos grasos por parte de las células Huh7 tratadas con medio MCD aumentó y, sin embargo, esta captación disminuyó en las tratadas con quercetina. También se incrementó la peroxidación de lípidos y los lípidos citoplasmáticos en las células Huh7 con medio MCD y se redujo en las incubadas con quercetina.

Tanto en el modelo *in vivo* como *in vitro* se quiso comprobar la activación de la vía PI3K/AKT, a través de la fosforilación de AKT. En ratones alimentados con MCD se produjo un aumento significativo de dicha fosforilación, pero la quercetina fue capaz de atenuarla. En células Huh7 ocurrió de manera similar; la vía PI3K/AKT fue activada en las células con medio MCD e inhibida por quercetina. La inhibición de esta vía produjo la reducción en el contenido de gotitas de lípidos.

En general, en este estudio se recogió que los genes relacionados con el estrés oxidativo, la inflamación y el metabolismo lipídico se normalizaron tras el tratamiento con quercetina en ambos modelos y que el efecto modulador de esta estuvo mediado por la inactivación de la vía PI3K/AKT entre otros mecanismos. De esta manera, podríamos situar a la quercetina como potencial estrategia terapéutica en la prevención de la progresión de la EHGNA (Pisonero-Vaquero et al., 2015).

5. CONCLUSIONES

- La enfermedad del hígado graso no alcohólico se considera una manifestación hepática del síndrome metabólico en la que se observa una elevada acumulación lipídica en el hígado, acompañada de resistencia a la insulina y asociada a la obesidad.
- Hoy en día la NAFLD se encuentra ampliamente extendida en la población y, por ello, es importante el conocimiento de los mecanismos de acción implicados en su desarrollo y progresión para poder investigar nuevas terapias, entre ellas, la quercetina.

- Resultados de varios estudios sitúan a la quercetina como una estrategia terapéutica potencial en la prevención de la progresión de la NAFLD por su capacidad antioxidante, antilipémica, antiinflamatoria y antidiabética.
- Se afirma que la quercetina es capaz de ejercer efectos beneficiosos sobre la salud humana, no sólo sobre la NAFLD sino también sobre otras muchas patologías.

6. BIBLIOGRAFÍA

Albhaisi S and Sanyal A. Recent advances in understanding and managing non-alcoholic fatty liver disease 2018, 7:720

Anand David, A., Arulmoli, R. and Parasuraman, S. (2016). Overviews of biological importance of quercetin: A bioactive flavonoid.

Bellentán, S., Scaglioni, F., Marino, M y col. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. Digestive disease. 2010. Vol 28. No1, 155-161

Caballería, L., Torán, P., Antonia, M., Llorens, A., 2008. Esteatosis hepática no alcohólica. Puesta al día.

Cazanave, SC & Gores GJ Mechanisms and clinical implications of hepatocyte lipoapoptosis Clinical lipidology, 5: 71–85. 2010.

Chalasanani, N., Younossi, Z., Lavine, J., Charlton, M., Cusi, K., Rinella, M., Harrison, S., Brunt, E. and Sanyal, A. (2018). The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases.

Dyson, J. & Day, C. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Digestive diseases 32, 597-604. 2014.

Genel S, Aurelia C, Donca V, Emanuela F (2015) Is the Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Part of Metabolic Syndrome? J Diabetes Metab 6: 526

Højland Ipsen, D., Lykkesfeldt, J. and Tveden-Nyborg, P. (2018). Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in nonalcoholic fatty liver disease. Cellular and Molecular Life Sciences (2018) 75:3313–3327

Issa D, Patel V, Sanyal AJ. Future therapy for non-alcoholic fatty liver disease. Liver Int. 2018; 38(Suppl. 1):56–63.

Kim, C., Kwon, Y., Choe, S., Hong, S., Yoo, H., Goto, T., Kawada, T., Choi, H., Joe, Y., Chung, H. and Yu, R. (2015). Quercetin reduces obesity-induced hepatosteatosis by enhancing mitochondrial oxidative metabolism via heme oxygenase-1.

Koo S. Nonalcoholic fatty liver disease: molecular mechanisms for the hepatic steatosis. Clinical and molecular hepatology. 2013. Vol 19, No9, 210-215

Liu, L., Gao, C., Yao, P. and Gong, Z. (2015). Quercetin Alleviates High-Fat Diet-Induced Oxidized Low-Density Lipoprotein Accumulation in the Liver: Implication for Autophagy Regulation.

López-Oliva, ME. & Muñoz-Martínez, E. SREB-1c, ChREBP y LXR: Su influencia en el desarrollo del hígado graso no alcohólico. An. Real Acad. Farm. 80:14 - 38.2014.

Malhi, H., and Kaufman, R.J. Endoplasmic reticulum stress in liver disease. *Journal of hepatology* 54, 795-809. 2011.

Mendez-Sanchez, N., Cruz-Ramon, V., Ramirez-Perez, O., Hwang, J., Barranco-Fragoso, B. and Cordova-Gallardo, J. (2018). New Aspects of Lipotoxicity in Nonalcoholic Steatohepatitis.

Nakajima, K. Multidisciplinary pharmacotherapeutic options for non-alcoholic fatty liver disease. *International Journal of Hepatology*. 2012. Vol 2012.

Nicholas J. Talley, G. Richard -Locke III and Yuri A. Saito, *GI Epidemiology: Non-alcoholic fatty liver disease*,

Blackwell Publishing, *Alimentary pharmacology and therapeutics*, pp. 883-889.2007.

Pisonero-Vaquero, S., Martínez-Ferreras, Á., García-Mediavilla, M., Martínez-Flórez, S., Fernández, A., Benet, M., Olcoz, J., Jover, R., González-Gallego, J. and Sánchez-Campos, S. (2015). Quercetin ameliorates dysregulation of lipid metabolism genes via the PI3K/AKT pathway in a diet-induced mouse model of nonalcoholic fatty liver disease.

Solís Herruzo, J., García Ruiz, I., Pérez Carreras y col. Non-alcoholic fatty liver disease. From insulin resistance to mitochondrial dysfunction. *Revista Española de enfermedades digestivas: órgano oficial de la Sociedad Española de Patología digestiva*. 2006. Vol 98. No18, 884-874

Stojsavljević, S., Gomerčić Palčić, M., Virović Jukić, L., Smirčić Duvnjak, L., and Duvnjak, M. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology: WJG* 20: 18070-18091. 2014.

Trauner, M., Arrese, M., Wagner, M. Fatty liver and lipotoxicity. *Biochimica et biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell biology of lipids*. 2010. Vol. 1801. No3, 299-310.

Zhang, X.-Q., Xu, C.-F., Yu, C.-H., Chen, W.-X., and Li, Y.-M. Role of endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology: WJG* 20: 1768-1776. 2014.