

Grado en ODONTOLOGÍA

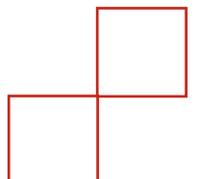
Trabajo Fin de Grado

Curso 2023-24

**LA QUERCETINA COMO ANTIOXIDANTES Y SUS
BENEFICIOS EN LA SALUD ORAL : UNA
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Presentado por: Enrico Altamura

Tutor: Maria Inmaculada Romero



AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mi sincero agradecimiento a todas las personas que contribuyeron a la realización de esta tesis. En primer lugar, quiero agradecer a mis amigos por su apoyo incondicional y por estar siempre ahí para mí. También quiero extender mi gratitud a mis tutores por su orientación experta y su invaluable ayuda durante todo este proceso de investigación. A mi familia, les agradezco profundamente por su amor inquebrantable y por ser mi mayor fuente de inspiración. Y a mi querida [nombre de la novia], por su paciencia, comprensión y constante ánimo, gracias por ser mi roca en los momentos difíciles. Este logro no habría sido posible sin su apoyo. ¡Mil gracias a todos!

INDICE

1. RESUMEN	1
2. ABSTRACT	4
3. PALABRA CLAVES	6
4. INTRODUCCIÓN	8
4.1 PERIODONTITIS:	8
4.2 MICRORGANISMOS IMPLICADOS EN LA PERIODONTITIS.....	9
4.3 FACTORES DE RIESGO:	10
4.4 ANTIOXIDANTES	12
4.5 QUERCENINA.....	12
4.6 RELACIÓN ENTRE QUERCETINA Y PERIODONTITIS	13
5. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	15
6. OBJETIVOS:	18
6.1 Objetivo principal:.....	18
6.2 Objettivo secundario:	18
7. MATERIALES Y METODOS	20
7.1 Identificación de la pregunta PICO	20
7.2 Criterios de elegibilidad:.....	20
7.2.1 Criterios de inclusión	20
7.2.2 Criterios de exclusión	21
7.3 Fuentes de información y estrategia de la búsqueda de datos:	21
7.4 Proceso de selección de los estudios:	23
7.5 Extracción de datos:	24
7.6 Valoración de la calidad:.....	25
7.7 Síntesis de datos:.....	25
8. RESULTADOS	28
8.1 Selección de estudio. Flow Chart	28
8.2 Análisis de las características de los estudios revisados	31
8.3 Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo	33
8.4 Síntesis de resultados	35
8.4.1 Efecto antiinflamatorio y reducción de la peroxidación.....	35
8.4.2 Reducción de la carga bacteriana	39
8.4.3 Cómo actúa en la perdida de hueso	41
9. DISCUSSION	44

9.1 Efecto antiinflamatorio y reducción de la peroxidación	44
9.2 Efecto bacteriostático y bactericida	45
9.3 Reducción en la pérdida de hueso	46
9.4 limitaciones del estudio.....	47
9.5 futuras líneas de investigación.....	48
10. CONCLUSIONES.....	50
10.1 Conclusión principal	50
10.2 Conclusiones secundarias	50
11. BIBLIOGRAFÍA.....	52

1.RESUMEN

Introducción: La periodontitis es una enfermedad oral bacteriana que causa inflamación, sangrado de encías y pérdida ósea. La quercetina, un antioxidante presente en frutas y verduras, ha mostrado efectos beneficiosos, incluida la capacidad de mitigar la inflamación y la peroxidación lipídica asociadas con la periodontitis. En el objetivo principal evaluamos como la administración de quercetina tiene efecto antiinflamatorio y como baja los niveles de la peroxidación en la enfermedad periodontal. Como objetivos secundarios evaluamos el efecto bacteriostático y bactericida y tercero evaluar cómo actúa en la perdida de hueso en paciente

Materiales y Métodos: Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos PubMed, Scopus y Web Of Science sobre el efecto de la quercetina en la enfermedad periodontal.

Resultados: Los estudios sobre el efecto antiinflamatorio y la reducción de la peroxidación mediante la quercetina revelan varios hallazgos significativos. Se observó una disminución de los radicales libres y el estrés oxidativo, así como un aumento en la expresión de factores inmunes como TGF β 1. Además, la quercetina redujo la actividad de enzimas responsables de la degradación de la matriz extracelular y aumentó la actividad de inhibidores de estas enzimas. En cuanto a la reducción de la carga bacteriana, los extractos de loto y la quercetina mostraron un efecto bacteriostático en cepas bacterianas asociadas a enfermedades periodontales, con la fracción-3, que contiene quercetina, demostrando el mayor efecto inhibitorio.

Conclusión: La administración de quercetina conduce a una disminución en los niveles de radicales libres y marcadores de peroxidación, lo que sugiere su efecto antioxidante. Además, se observa una reducción en la proliferación y patogenicidad bacteriana, confirmando su efecto bacteriostático. Sin embargo, no se puede confirmar un efecto bactericida. Asimismo, se evidencia una reducción significativa en la pérdida ósea después de la administración de quercetina, respaldando su potencial efecto protector en este aspecto.

2. ABSTRACT

Introduction: Periodontitis is a bacterial oral disease that causes gum inflammation, bleeding, and bone loss. Quercetin, an antioxidant present in fruits and vegetables, has shown beneficial effects, including the ability to mitigate inflammation and lipid peroxidation associated with periodontitis. The primary objective of this study was to evaluate how quercetin administration has anti-inflammatory effects and reduces peroxidation levels in periodontal disease. The secondary objectives are the evaluation of the bacteriostatic and bactericidal effects, and how it acts on bone loss in patients.

Materials and Methods: An electronic search was conducted in PubMed, Scopus, and Web Of Science databases on the effect of quercetin in periodontal disease.

Results: Studies on the anti-inflammatory effect and reduction of peroxidation by quercetin reveal several significant findings. A decrease in free radicals and oxidative stress was observed, along with an increase in immune factors such as TGFB1. Additionally, quercetin reduced the activity of enzymes responsible for extracellular matrix degradation and increased the activity of inhibitors of these enzymes. Regarding the reduction of bacterial load, lotus extracts and quercetin showed a bacteriostatic effect on bacterial strains associated with periodontal diseases, with fraction-3, containing quercetin, demonstrating the greatest inhibitory effect.

Conclusion: The administration of quercetin leads to a decrease in the levels of free radicals and peroxidation markers, suggesting its antioxidant effect. Furthermore, a reduction in bacterial proliferation and pathogenicity is observed, confirming its bacteriostatic effect. However, a bactericidal effect cannot be confirmed. Likewise, a significant reduction in bone loss is evident after the administration of quercetin, supporting its potential protective effect in this regard.

3. PALABRA CLAVES

- I. Periodontitis
- II. periodontal pockets
- III. chronic periodontitis
- IV. adult periodontitis
- V. periodontal treatment
- VI. periodontal therapy
- VII. therapy periodontitis
- VIII. quercetin
- IX. effect quercetin
- X. bacteria
- XI. bactericidal effect
- XII. anti-inflammatory effect
- XIII. interleukins
- XIV. bacteriostatic
- XV. bone loss

4. INTRODUCCIÓN

4.1 PERIODONTITIS:

La periodontitis es una enfermedad de origen bacteriano, en la cavidad oral albergan muchas especies de microorganismos que interactúan con el huésped en estado de equilibrio que se llama eubiosis, estas interacciones pueden modificarse creando un desequilibrio llamado disbiosis que va a determinar la gravedad de la enfermedad según la multiplicación de los microorganismos respecto a lo que el cuerpo reconoce como normal (1).

El sistema periodontal está constituido por diferentes tejidos como: epitelio, tejido conectivo, cemento y hueso; estos hacen que los microorganismos no pueden penetrar en el interior del organismo, son la primera barrera natural. Una vez que esta barrera natural está afectada por microorganismos se define periodontitis, esta es una de las enfermedades que más afecta la población adulta (2).

Una vez que estos microorganismos afectan el periodonto los síntomas generales que ocurrieran en nuestros tejidos son: inflamación gingival, sangrado gingival, pérdida de apego, resorción de hueso alveolar, la formación de bolsas periodontales medibles con sondas, movilidad dental hasta llegar a la pérdida de los dientes (3).

Se ha demostrado que los microorganismos patógenos por sí solo no pueden empezar la enfermedad destruyendo las células del periodonto, para estos necesitan la respuesta inmune por parte del organismo que desencadena una inflamación con la obtención de dos respuestas por parte de los tejidos: como primera tendremos la gingivitis que es la inflamación del tejido gingival sin pérdida de apego y como segunda tenemos la periodontitis que es la pérdida de apego y la migración apical de la encía con pérdida también de soporte óseo. Esta enfermedad por su alta prevalencia ha de ser considerada un problema mundial, que no se toma en serio, tenemos un 50% de focos en periodo puberal que aumenta hasta un 75-80% después de los 65 años (4).

Esta enfermedad generalmente se suele tratar en su pico máximo mientras estaría aconsejado empezar el tratamiento es su fase temprana antes que se pueda incurrir en la pérdida de piezas dental o también en otra afectación sistémica (4,5).

Los microorganismos involucrados no están limitados solo a la boca sino también a todo el cuerpo, por vía sanguínea estas bacterias se distribuyen en todo el cuerpo llegando también al corazón aumentando la incidencia de enfermedades cardiovasculares o de enfermedades respiratorias que pueden traer a la muerte (6).

4.2 MICRORGANISMOS IMPLICADOS EN LA PERIODONTITIS

En el cuerpo la boca tiene la segunda comunidad bacteriana más grande y diversa del nuestro organismo, estos microorganismos juntos forman la placa bacteriana que se adhiere al diente aumentando la secreción de líquido crevicular el cual produce un ambiente más favorable para su proliferación creando esta disbiosis y la modificación de estos haciéndolos que pasen de grampositivo a gramnegativo obligado (7).

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica que está asociada a la respuesta inmune del huésped debido a la acción de los microorganismos que se establecieron en la biopelícula supragingival y subgingival. De estos microorganismos los que mayormente encontramos los dividimos en dos: los que encontramos en periodontitis localizada y agresiva, de estos destacamos *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, mientras que en la forma crónica y generalizada de la periodontitis los que asociamos más son *Porphyromona gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia* y *Treponema denticola* (8).

El *Porphyromona gingivalis*: Esta familia de bacteria tiene una alta virulencia en el huésped, varios estudios muestran que tiene relaciones con diversas afectaciones sistémicas gracias a su capacidad de esconderse de la defensa inmune gracias a la capacidad que tiene de liberación de unas proteinasas llamadas Gingipaina que eluden los receptores inmunitarios, de esta manera puede regular la respuesta inmune y aumentar su supervivencia; otra proteína que permite la supervivencia de *P. gingivalis* es el grupo Humy que permite la captación de nutrientes necesarios como hemo que proporciona el hierro necesario para la supervivencia y la multiplicación de estos microorganismos (8,9).

Gracias a estas características el *P. gingivalis* es capaz de inducir esta disbiosis con el huésped en pequeña cantidad promoviendo también la virulencia por parte de otro microbio, esta capacidad del *P. gingivalis* se da gracias a la presencia una capsula que tiene en el exterior, esta se conoce como antígeno K y tiene esta capacidad de ayuda con los otros microorganismos en la formación de la biopelícula, también aumenta su efecto de defensa contra el sistema inmune del huésped porque funciona de anti fagocítico (10).

El prevotella intermedia: es la especie de microbiota que más encontramos en la colonia bacteriana subgingival, esta bacteria aumenta la función de los enzimas que se ocupan de la degradación tisular, esto hace que sean unos de los microorganismos más relevante en la patogénesis de la periodontitis (11).

El Treponema denticola: forma parte de las colonias bacteria más relevante en la patogénesis de la periodontitis, se ha evaluado que su presencia puede ser uno de los factores que más desempeña una acción de deterioro de una periodontitis temprana a una periodontitis moderada, gracias a estas características según diversos estudios se puede utilizar como biomarcador para evaluar el pronóstico de la severidad de la enfermedad (12,13).

4.3 FACTORES DE RIESGO:

El factor de riesgo es una variable predecible de cómo puede progresar una enfermedad, estos factores pueden variar de persona a persona y tener efecto diferentes, una enfermedad puede evolucionarse dependiendo de la unión de diferentes factores de riesgo concomitantes, con el paso del tiempo se ha podido identificar mejor cual son los posible factores de riesgo asociado a la periodontitis, de estos se han destacado diferentes factores de riesgo que pueden ser la presencia de ciertos microorganismos patógeno de los cuales hemos hablado antes y otros como el estilo de vida , las enfermedades sistémicas (14,15).

El estado socioeconómico: este fue catalogado como uno de los factores de riesgo mayores para enfermedades crónicas como también para la periodontitis, esto se debe a los efectos biológicos acumulados en el curso de la vida de los individuos de

bajo nivel socioeconómicos, que favorece insurgencia de enfermedades como la periodontitis.

El tabaquismo: este también es considerado uno de los factores de riesgo más relevante, se da debido al proceso inflamatorio que el humo desencadena y por las perturbaciones que aporta a la microflora de la cavidad órale.

La higiene oral: la HO es uno de los factores de riesgo más fácil de asociar a la periodontitis, la simple gesta de cepillarse los dientes reduce la adhesión de biopelícula y con esto se reduce la carga de microorganismos patógenos que desencadenan la enfermedad, si al cepillado añadimos el utilizzo de seda dental podemos reducir la posibilidad de desencadenar la periodontitis de un 13%.

La nutrición: este también es un factor que tiene muchas repercusiones en la cavidad oral, una nutrición con alto contenido de azúcar o alimentos muy procesado modifica el PH oral disminuyéndolo, esta condición acida es el hábitat más favorable para la proliferación bacteriana que aumenta su actividad favoreciendo la insurgencia de la enfermedad periodontal (14,16).

Drogas ilegales: la asunción de sustancias ilegales tiene muchas repercusiones en el organismo en general, nosotros vamos a tratar las repercusiones orales que van a tener estos pacientes sobre todos de la encía y periodonto. Estas sustancias van a modificar la fluora órale hacendó que los microorganismos sean más virulentos además lesiona los tejidos gingivales y periodontales aumentando la insurgencia de enfermedad periodontales y de perdida de dientes que es uno de los rasgos más característico de estos pacientes (17).

Diabetes mellitus: esta enfermedad tiene una relación bidireccional con la periodontitis, porque la periodontitis aumenta la inflamación sistémica y empeora la resistencia a la insulina mientras que la DM provoca una respuesta hiperinflamatoria en la cavidad oral que influye en el inicio y en la progresión de la enfermedad además reduce el proceso de reparación ósea y dejas productos finales de glicación avanzada (18–20).

El estrés y ansiedad: el estrés es otro factor que se puede asociar a la periodontitis, el nuestro cuerpo cuando está en estado de ansiedad prolongado libera citocinas proinflamatorias y inhibe nuestro sistema antiinflamatorio por esto vemos que los pacientes que sufre de depresión o estrés tiene mayor riesgo de desencadenar periodontitis (21).

La osteoporosis: esta enfermedad la podemos encontrar asociada a la periodontitis pero no es la causa de esta, la osteoporosis está asociada a la periodontitis por provocar un empeoramiento de este, en la práctica la osteoporosis provoca una pérdida de material en los huesos y esto hace que la personas que sufren de estas enfermedad tienen más probabilidad de fractura ósea por su fragilidad, en los pacientes periodontales esta porosidad y fragilidad de los huesos hace que la inflamación aumenta la tasa de resorción ósea mandibular y maxilar amplificando la gravedad de la enfermedad periodontal (22,23).

Artritis reumatoides: los pacientes que sufren de esta patología autoinmunes tienen altos niveles de citocinas pro-inflamatoria libre en el organismo, tienen un aumento de tasa de sedimentaciones de eritrocitos y consiguiente aumento de la PCR que se relaciona a un aumento de resorción ósea periodontal más grave (24).

4.4 ANTIOXIDANTES

Cuando comemos fruta frescas y verduras vamos integrando en nuestro cuerpo macronutrientes necesarios para la nuestra supervivencia, también integramos moléculas más pequeñas llamada antioxidantes, estas moléculas tienen múltiples efectos positivos en el cuerpo humano como: retrasar envejecimiento, reparación del sistema nervioso, antiaterógeno, anticancerígeno y antiinflamatorios (25).

4.5 QUERCENINA

La quercetina es un flavonoide, los flavonoides son una de las familias de los antioxidantes que se encuentra en las fruta y verduras. Este antioxidante puede mejorar la vida de las personas mejorando el rendimiento físico, mental y reducir el riesgo de infecciones, de estas encontramos posibles beneficios para la salud general y la resistencia a las enfermedades, incluidas las actividades anticancerígenas, antiinflamatorias, antivirales, antioxidantes y psicoestimulantes, así como la capacidad

de inhibir la peroxidación lipídica, la agregación plaquetaria y la permeabilidad capilar y para estimular la biogénesis mitocondrial (26).

Esta molécula ha sido motivo de estudio en los últimos años, al empezaron a preinscribir la suplementación para tratar pacientes diabéticos, con hipertensión, con trastornos cardiovasculares y para ayudar pacientes con trastorno inflamatorios (27,28).

4.6 RELACIÓN ENTRE QUERCETINA Y PERIODONTITIS

La periodontitis como hemos visto antes es un proceso inflamatorio en el cual tenemos la activación de peroxidación lipídica que se asocia con el daño de las membranas celulares y subcelulares. Se ha visto que los antioxidantes como la quercetina puedes neutralizar este exceso de peroxidación y mantener la concentración intracelular constante de radicales libres y de productos tóxicos de la peroxidación (29,30).

5. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

Justificación

Buscando en la literatura, nos encontramos con muchos artículos relacionados con la alimentación asociada a las enfermedades orales, especialmente a la periodontitis. Sin embargo, siempre se tienen en cuenta los macronutrientes y las vitaminas. En este estudio, quisimos centrarnos en esa pequeña porción presente en los alimentos que puede producir un efecto milagroso en las personas, pero que siempre se estudia en cantidades menores y muchas veces se subestima: los antioxidantes. En particular, nos centramos en un antioxidante en particular, la quercetina, que según la literatura podría ser un gran recurso para muchas enfermedades autoinmunes y no autoinmunes. Por esto, intentamos asociarla y ver los efectos que podría potencialmente producir en las enfermedades orales, especialmente en la periodontitis.

Justificación ODS

La justificación de mi Trabajo de Fin de Grado (TFG) se puede vincular al objetivo 2, punto 2.2, que establece: "Para 2030, acabar con todas las formas de malnutrición; alcanzar los objetivos acordados internacionalmente contra el retraso del crecimiento y la emaciación en niños menores de 5 años para 2025; satisfacer las necesidades nutricionales de las adolescentes, las mujeres embarazadas y lactantes y los ancianos." Esta asociación se fundamenta en la relación entre la malnutrición y la ingesta de antioxidantes, que desempeñan un papel fundamental en la salud. Además, encuentro otra posible asociación con el objetivo 3, punto 3b, que busca apoyar la investigación y desarrollo de vacunas y medicamentos contra enfermedades transmisibles y no transmisibles, particularmente en países en desarrollo, y facilitar el acceso a medicamentos y vacunas esenciales. Se reconoce el derecho de los países en desarrollo a utilizar las disposiciones del Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual Relacionados con el Comercio para proteger la salud pública y proporcionar acceso a los medicamentos para todos. Este vínculo se establece a partir de un artículo que aborda la biodisponibilidad de la quercetina y la investigación sobre su potencial medicinal, explorando la cantidad de frutas o verduras ricas en este antioxidante que se deben consumir para experimentar sus efectos beneficiosos. Este

enfoque puede conducir al desarrollo de medicamentos basados en antioxidantes para abordar la malnutrición y mejorar la salud pública.

Hipótesis

La hipótesis del trabajo considera que la administración de quercetina puede promover la rehabilitación en los pacientes periodontales reduciendo la inflamación y peroxidación.

6. OBJETIVOS:

6.1 Objetivo principal:

- Evaluar como la administración de quercetina tiene efecto antiinflamatorio y como baja los niveles de la peroxidación en la enfermedad periodontal.

6.2 Objettivo secundario:

- Evaluar efecto bacteriostático y bactericida.
- Evaluar cómo actúa en la pérdida de hueso en paciente.

7. MATERIALES Y METODOS

La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo la declaración de la guía PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses).

7.1 Identificación de la pregunta PICO

Se utilizaron las bases de datos Medline-Pubmed (United States National Library of Medicine), Web of Science y Scopus para realizar una búsqueda de los artículos indexados sobre el efecto de la quercetina en los pacientes periodontales, publicados hasta el 2023 para responder a la siguiente pregunta: *¿La administración de quercetina en pacientes periodontales, reduce la carga bacteriana y tiene efecto antiinflamatorio?*

Esta pregunta de estudio se estableció de acuerdo con la pregunta estructurada PIO. El formato de la pregunta se estableció de la siguiente manera:

- P (población): pacientes periodontales
- I (intervención): pacientes periodontales que asumen quercetina
- O (resultados): reducción de la peroxidación y efecto antiinflamatorio
- O 2: reducción de la carga bacteriana
- O 3: reducción de la pérdida de hueso

7.2 Criterios de elegibilidad:

7.2.1 Criterios de inclusión

Fueron incluidos artículos como: estudios en vivo, estudio en vitro, ensayos clínicos aleatorizados y estudio en animales. Se incluyeron artículos que tratan acerca del uso y la administración de la quercetina en pacientes que sufren de enfermedad

periodontal, estudios acerca del efecto antiinflamatorio de la quercetina en la cavidad oral y estudios que se centran en la reducción de la peroxidación aportada por la quercetina. Fueron incluidos artículos en inglés publicados entre 2002 y 2023.

7.2.2 Criterios de exclusión

Fueron excluidos artículos tales como: revisiones sistemáticas, revisiones bibliográficas, metaanálisis, reporte de un solo caso, cartas o comentarios al editor, informes de expertos y artículos duplicados. Se excluyeron también los artículos con muestras mixtas de pacientes sanos y con periodontitis, artículos que no tratan de quercetina, artículos que no tratan de reducción de peroxidación o del efecto antiinflamatorio, artículos que no tratan de la reducción de la carga bacteriana, artículos que no tratan de la reducción de pérdida de hueso, artículos que no tratan del efecto en la cicatrización.

7.3 Fuentes de información y estrategia de la búsqueda de datos:

Una vez enfocado el tema, fueron utilizados las bases de datos Medline-Pubmed (United States National Library of Medicine), Web of Science y Scopus para realizar una búsqueda sobre los artículos acerca del efecto de la administración de quercetina en los pacientes periodontales, publicados desde 2002 hasta 2023, con las siguientes palabras clave: "periodontitis", "periodontal diseases", "chronic periodontitis" "adult periodontitis", "quercetin", "quercetin effect", "bactericidal effect", "anti-inflammatory effect", "interleukins". Estas palabras claves fueron combinadas con los operadores booleanos AND, OR, NOT, así como con los términos controlados ("Mesh" para Pubmed) con el fin de obtener los mejores y más amplios resultados de búsqueda.

- La búsqueda en PubMed fue la siguiente:

```
((("chronic periodontitis"[MeSH Terms] OR "chronic periodontitis"[Title/Abstract] OR ("Chronic"[All Fields] OR "chronical"[All Fields] OR "chronically"[All Fields] OR "chronicities"[All Fields] OR "chronicity"[All Fields] OR
```

"chronicization"[All Fields] OR "chronics"[All Fields]) AND "Periodontitides"[Title/Abstract]) OR (("Periodontal"[All Fields] OR "periodontally"[All Fields] OR "periodontically"[All Fields] OR "periodontics"[MeSH Terms] OR "periodontics"[All Fields] OR "periodontic"[All Fields] OR "Periodontitis"[MeSH Terms] OR "Periodontitis"[All Fields] OR "Periodontitides"[All Fields]) AND "Chronic"[Title/Abstract]) OR "periodontitis chronic"[Title/Abstract] OR "adult periodontitis"[Title/Abstract] OR (("Adult"[MeSH Terms] OR "Adult"[All Fields] OR "adults"[All Fields] OR "adult s"[All Fields]) AND "Periodontitides"[Title/Abstract]) OR (("Periodontal"[All Fields] OR "periodontally"[All Fields] OR "periodontically"[All Fields] OR "periodontics"[MeSH Terms] OR "periodontics"[All Fields] OR "periodontic"[All Fields] OR "Periodontitis"[MeSH Terms] OR "Periodontitis"[All Fields] OR "Periodontitides"[All Fields]) AND "Adult"[Title/Abstract]) OR "periodontitis adult"[Title/Abstract] OR "periodontal treatment"[Title/Abstract] OR (((("Periodontal"[All Fields] OR "periodontally"[All Fields] OR "periodontically"[All Fields] OR "periodontics"[MeSH Terms] OR "periodontics"[All Fields] OR "periodontic"[All Fields] OR "Periodontitis"[MeSH Terms] OR "Periodontitis"[All Fields] OR "Periodontitides"[All Fields]) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "therapies"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapy s"[All Fields] OR "therapys"[All Fields])) OR "title abstract"[All Fields]) OR "nonsurgical periodontal therapy"[Title/Abstract] OR "non surgical periodontal therapy"[Title/Abstract] OR "Periodontitis"[MeSH Terms] OR "Periodontitis"[Title/Abstract] OR "Periodontitides"[Title/Abstract] OR "Pericementitis"[Title/Abstract] OR "periodontal diseases"[MeSH Terms] OR "periodontal diseases"[Title/Abstract] OR "disease periodontal"[Title/Abstract] OR ("Disease"[MeSH Terms] OR "Disease"[All Fields] OR "Diseases"[All Fields] OR "disease s"[All Fields] OR "diseased"[All Fields])) AND "Periodontal"[Title/Abstract]) OR "periodontal disease"[Title/Abstract] OR "Parodontosis"[Title/Abstract] OR "Parodontoses"[Title/Abstract] OR "pyorrhea alveolaris"[Title/Abstract]) AND ("quercetin"[MeSH Terms] OR "quercetin"[Title/Abstract] OR ("effect"[All Fields] OR "effecting"[All Fields] OR "effective"[All Fields] OR "effectively"[All Fields] OR "effectiveness"[All Fields] OR "effectivenesses"[All Fields] OR "effectives"[All Fields] OR

"effectivities"[All Fields] OR "effectivity"[All Fields] OR "effects"[All Fields]) AND "quercetin"[Title/Abstract])

- La búsqueda en Web Of Science fue la siguiente:

((((ALL=(periodontitis) OR (Periodontal Diseases) OR (Chronic Periodontitis) OR (Adult Periodontitis) OR (Periodontitis, Adult) OR (Periodontal Diseases)) AND ALL=(quercetin OR quercetin effect)) AND TS=(periodontitis OR (Periodontal Diseases) OR (Chronic Periodontitis) OR (Adult Periodontitis) OR (Periodontitis, Adult) OR (Periodontal Diseases)) AND TS=(quercetin OR quercetin effect)) AND TS=(bacteria OR bactericidal effect) OR (anti-inflammatory effect) OR (interleukins) OR (bactericidal) OR (bacteriostatic)

- La búsqueda en Scopus fue la siguiente:

(TITLE-ABS-KEY (("periodontitis") OR ("periodontal pockets") OR ("chronic periodontitis") OR ("chronic periodontitides") OR ("periodontitis, chronic") OR ("adult periodontitis") OR ("periodontitis, adult") OR ("periodontal treatment") OR ("periodontal therapy") OR ("therapy periodontitis") OR ("periodontal diseases") OR ("disease, periodontal")) AND TITLE-ABS-KEY (("quercetin") OR ("effect quercetin")) AND TITLE-ABS-KEY (("bacteria") OR ("bactericidal effect") OR ("anti-inflammatory effect") OR ("interleukins") OR ("bactericidal") OR ("bacteriostatic")))

En la tabla 1 incluida en el apartado de Anexos se muestra el resumen de las muestras de cada una de las bases de datos consultadas.

7.4 Proceso de selección de los estudios:

Fue realizado un proceso de selección de los estudios de las tres bases de datos consultadas que se ha dividido en 3 etapas por parte de un revisor (EA).

En la primera etapa se tuvo en consideración el título de los artículos con la finalidad de identificar para eliminar los estudios irrelevantes.

En la segunda etapa se eliminaban los artículos según los resúmenes (abstract) considerando el tipo de artículo, tipo de pacientes, tipo de intervención, tipo de estudio y tipos de variables de resultados.

En la tercera y última etapa se ha procedido a la lectura del artículo completo (full text) y se han extraído los datos para comprobar la idoneidad de los estudios analizados.

7.5 Extracción de datos:

La información fue extraída de los estudios según los criterios: autores con el año de publicación, tipo de estudio (estudios en vivo, estudios clínicos aleatorizados, estudios in vitro y estudios en animales), edad del paciente, localización defecto, animales, métodos de conservación de las muestras, localización de extracción de la muestra, dosis de quercetina, tiempo de administración.

Variable principal

- Índice de inflamación: inmunofluorescencias, KIT beyotime, KIT RNeasy, espectroscopia ATR, KIT análisis ROS. Indican la presencia de interleucinas y peroxidación para evaluar la cantidad de inflamación, todas las variables son expresadas en porcentaje.

Variables secundarias

- Evaluación del efecto bacteriostático y bactericida: coloración BCIP/NBT. Para evaluación de que efecto tiene la quercetina en función al número de bacterias. Todas las variables son expresadas en porcentaje.

- Evaluación de la pérdida de hueso: microscopio eléctrico a escansión, cámara canon, CBCT. Para evaluar como progresa la pérdida de hueso. Todas las variables son expresadas en porcentaje.
- Evaluación de la cicatrización: microscopio eléctrico a escansión, cámara canon, CBCT. Para evaluar como se ve la cicatrización de la enfermedad periodontal.

7.6 Valoración de la calidad:

La valoración del riesgo de sesgo fue evaluada por un revisor (EA) con el objetivo de analizar la calidad metodológica de los artículos incluidos.

Para la evaluación de la calidad de los estudios clínicos controlados aleatorizados se utilizó la guía Cochrane 5.1.0; las publicaciones fueron consideradas de “bajo riesgo de sesgo” cuando cumplían todos los criterios, “alto riesgo de sesgo” cuando no se cumplía uno o más criterios y por tanto se considera que el estudio presenta un sesgo posible que debilita la fiabilidad de los resultados y “sesgo incierto” (ya fuera por falta de información o incertidumbre sobre el potencial de sesgo). Para la evaluación de calidad de los estudios in-vitro se utilizó la escala modificada de ARRIVE y CONSORT.

7.7 Síntesis de datos:

Con la finalidad de resumir y comparar las variables de los resultados entre los diferentes estudios, las medias de los valores de las variables principales fueron agrupadas según el tipo de estudio. Puesto que las medias encontradas en los estudios analizados procedían de resultados dados por fotografías clínicas, espectrofotometría, radiografías, inmunofluorescencias, analíticas, biopsia y análisis en vivo sobre ratón fue necesario calcular la media ponderada con el fin de obtener unos resultados más representativos y resumidos.

8. RESULTADOS

8.1 Selección de estudio. Flow Chart

Se obtuvieron un total de 100 artículos a partir de la búsqueda inicial: Medline-Pubmed (n= 47); SCOPUS (n= 11); Web of Science (n= 18). De estas publicaciones, se identificaron 17 estudios como potencialmente elegibles con el cribado por títulos resúmenes. Los artículos de texto completos fueron evaluados a fondo. Por fin, 7 artículos cumplían con los criterios de inclusión y por eso fueron incluidos en la presente revisión sistemática (Fig.1).

La información relacionada con los estudios excluidos y sus motivos de exclusión fue resumida en la Tabla 5.

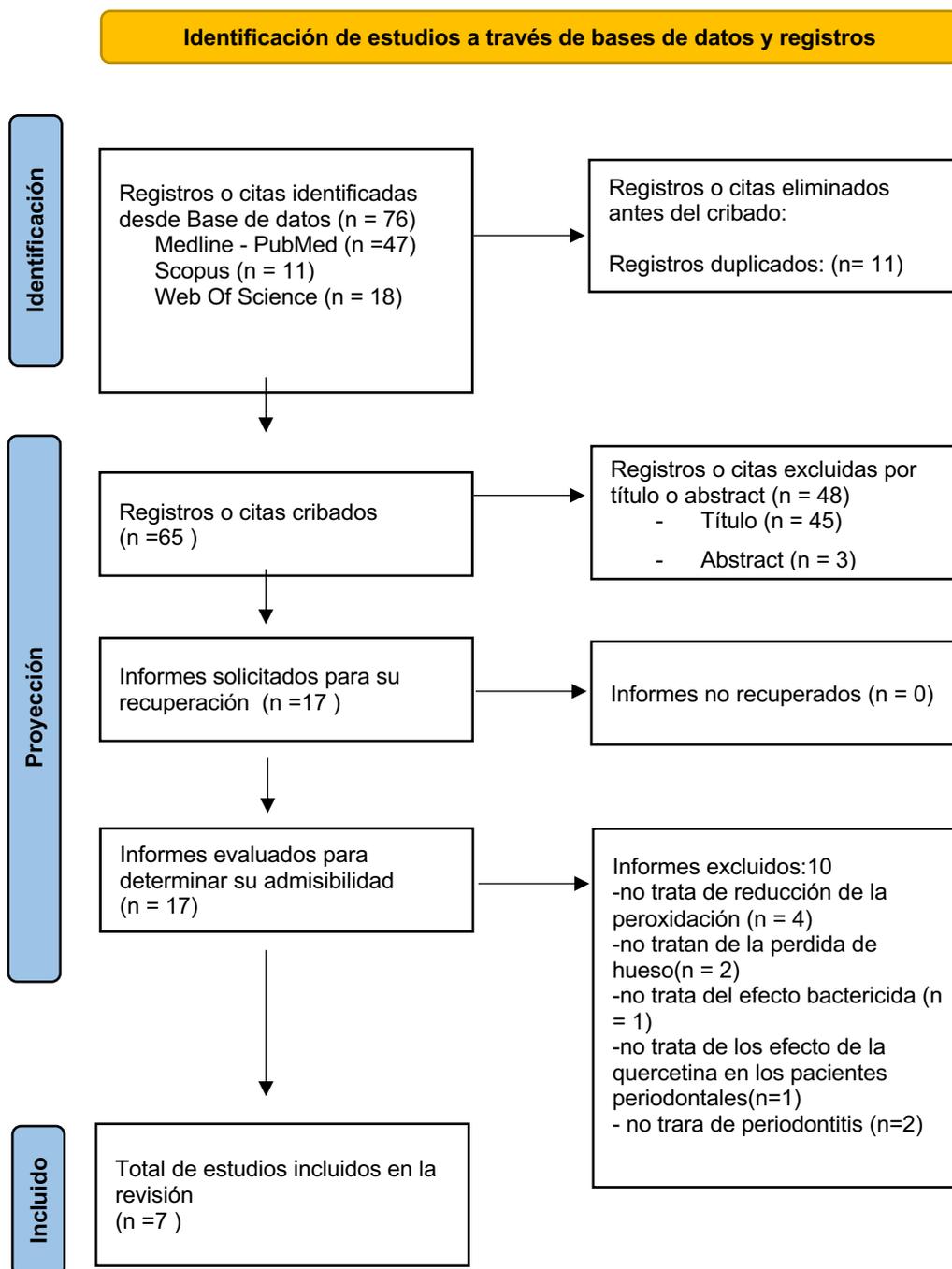


Figura 1: Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

Tabla 2: Artículos excluidos (y su razón de exclusión) de la presente revisión sistemática.

AUTOR.AÑO	PUBLICACIÓN	MOTIVO DE EXCLUSIÓN
Xiong G. y cols. 2019 (31)	BioMed research international	No trata de reducción de peroxidación
Patra J. K. y cols 2014(32)	BMC complementary and alternative medicine	No trata de reducción de peroxidación
Hirota S. y cols 2002(33)	Food Science and Technology	No trata de reducción de peroxidación
Huang C. Y. y cols 2024(34)	Journal of dental science	No trata de reducción de peroxidación
Nugraha A. P. y cols 2023(35)	Journal of international Dental and Medical reserch	No trata del efecto de la quercetina en los pacientes periodontales
Liu Z. y cols 2023(36)	International anesthesia Research Society	No trata del efecto bactericida
Yu J. y cols 2023(37)	Jornal of Periodontal Reserch	No trata de perdida de hueso
Yelins'ka A.M. y cols 2019(38)	Wiadomosci Lekarskie	No trata de perdida de hueso
Gutiérrez-Venegas G. y cols 2017 (39)	Cellular & molecular Biology Letters	No trata de periodontitis
Takahama U. y cols 2006(40)	Archives of Oral Biology	No trata de periodontitis

8.2 Análisis de las características de los estudios revisados

En el presente trabajo, los 9 artículos incluidos en todas las muestras hay incorporación de quercetina.

De los artículos incluidos en la revisión sistemática, de los cuales 6 artículos son in vitro, 2 artículos son mixtos en vivo y en vitro (41–47).

El número de muestras en los diferentes estudios se dividen en 15 muestras, 96 pozos, 2000 células y 63 ratas (41–47).

El tiempo de administración del fármaco variaba desde las 24 horas hasta los 7 días, realizando pruebas en diferentes momentos (41–47).

Según los estudios la cantidad suministrada del fármaco fue 500ng, 40mg/ml, 40mg/Kg, 50mg/Kg, 100-200-400ng, 100mg/Kg (41–45,47).

Las muestras estaban divididas en dos una para la experimentación y una de control (41–43,45,46).

Las ratas no tenían patologías fueron divididos y mantenido e 12 horas de luz y 12 horas de oscuro, de ellos fueron examinados los molares (44,47).

Las características de los estudios están resumidas en las tablas 3.

Tabla 3: Características generales de los estudios incluidos

Autor, año, ref.	N° muestra	Quercetina administrada	Tiempo de suplementación	Tipo de estudio	Método de experimentación	Factores de riesgo
Gómez-Florit M. y cols (2014)(41)	15	500ng	48h	En Vitro	Evaluación citotoxicidad	-
Li M. y cols (2007)(42)	96 pozos	40mg/ml	24h	En Vitro	microscopio	-
Di Cristo F. y cols (2022)(43)	-	-	-	En Vitro	PCR y luminescencia	-
Mooney E. y cols (2021)(44)	37 ratas	40mg/Kg	5 días	En Vitro y en vivo	Microscopio y CBCT	-
Wei Y. Y cols (2021)(45)	2000 células	50mg/Kg	-	En Vitro	PCR y CBCT	-
He Z. (2020)(46)	-	100-200-400ng	48h	En Vitro	PCR y fluorescencia	-
Demkovich A. (2018)(47)	26 ratas	100mg/Kg	7 días	En Vitro y en vivo	TBA-reactivos	-

8.3 Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

La valoración del riesgo de sesgo de los estudios seleccionados se resume en las tablas 4, 5 y 6.

El riesgo de sesgo en los estudios in vitro está evaluado con la guía MODIFICADA DE ARRIVE Y CONSORT en la tabla 4. La medición media es de 14 puntos sobre 17. Por esto consideramos la revisión de bajo sesgo.

El riesgo de sesgo en los estudios en vivo esta evaluado con la guía ARRIVE en la tabla 5 y 6. La medición media es de 16 puntos sobre 17. Por esto consideramos la revisión de bajo sesgo.

Tabla 4. Medición el riesgo de sesgo en el estudio en vitro con la GUÍA MODIFICADA ARRIVE Y CONSORT

Autor y año	título	resumen	introducción	métodos	resultados	discusión	Declaración de conflictos	Publicación en una revista revisada por pares
Gomez-Florit M. y cols (2014) (48)	(1)	(2)	(3)	(3)	(3)	(2)	(0)	(1)
Li M. y cols (2007) (42)	(1)	(2)	(3)	(3)	(3)	(2)	(0)	(1)
Di Cristo F. y cols (2022) (43)	(1)	(1)	(2)	(3)	(3)	(2)	(0)	(1)
Wei Y. Y cols (2021) (45)	(1)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(0)	(1)
He Z. (2020)(46)	(1)	(2)	(3)	(3)	(3)	(2)	(0)	(1)

Tabla 5. Medición el riesgo de sesgo en el estudio en vivo con la GUÍA ARRIVE

Autor y año	descripción	grado
Mooney E. y cols (2021) (44)	Título	1
	abstract	3
	Introducción	3
	Métodos	2
	Resultados	3
	Eventos adversos	2
	Discusión	2
	Declaración de conflictos	0

Tabla 6. Medición el riesgo de sesgo en el estudio en vivo con la GUÍA ARRIVE

Autor y año	Descripción	Grado
Demkovich A. (2018)(47)	Título	1
	Abstract	3
	Introducción	2
	Métodos	3
	Resultados	3
	Eventos adversos	2
	Discussión	2
	Declaración de conflictos	0

8.4 Síntesis de resultados

8.4.1 Efecto antiinflamatorio y reducción de la peroxidación

En los estudios para la valoración de la reducción de peroxidación y del efecto antiinflamatorio encontramos diferente variable que indican como cambia la respuesta celular después de la administración de quercetina.

Una de estas variables es la expresión de H2dfc (Au) que es un indicador de fluorescencia que representa la actividad de los radicales libres y el estrés oxidativo. En este estudio, observamos una reducción de los radicales libres con la administración de 100nm de quercetina, y una reducción aún mayor con una administración de 200nm de quercetina. Otra variable que se valora es TGFB1 que es un factor producido por las células que participa en la respuesta inmune, a las 48 horas de su administración, observamos un aumento del 10% con 100 nm de quercetina y un aumento del 20% con 200 nm de quercetina.

También evaluamos la MMP1 (enzima de la familia de las metaloproteinasas) que se encarga de la degradación de la matriz extracelular cuando esta afecta por algún

patógeno. En el siguiente estudio evaluamos una reducción del 30% con la administración de 200nm de quercetina.

Además, evaluamos la TIMP1 inhibidor de las metaloproteinasas y se observa un aumento del 25% después de la administración de 200nm de quercetina (41).

En otro artículo se llevaron a cabo experimentos con cultivos de fibroblastos humanos que fueron expuestos a LPS, una molécula que se encuentra en la membrana de las bacterias gram-negativa, con el fin de evaluar el aumento de los ROS. Posteriormente, se administró quercetina en dos formas, de 5nm y de 7nm, observando una disminución de 51% en los niveles de ROS.

En esta etapa, también se evaluó como la exposición de las células LPS inhibía la actividad de SOD (superóxido dismutasa) y CAT (catalasa) moléculas presentes en los tejidos animales encargada de la reducción de radicales libre. Tras la administración de quercetina, se observó una reversión de este efecto inhibitorio, alcanzando a niveles normales y protegiendo así a los fibroblastos humanos.

Este estudio revela que la quercetina tiene un doble efecto de protector: primero reduce los ROS; segundo, restablece la actividad de los enzimas antioxidantes celulares.(43)

En otro estudio, se examinó como variaban las citoquinas proinflamatorias del sistema inmunitario, IL-6 y TNF en ratas. Para ello se evaluaron 58 ratas, a las cuales se aplicó una ligadura de seda en los molares del lado izquierdo dejando el lado derecho sin intervención para utilizarlo como control. De estas ratas, 37 recibieron quercetina como tratamiento, mientras que a 21 se administró un vehículo.

Los resultados destacaron que en el lado de control, la presencia TNF disminuyó un 20% en las ratas tratadas con quercetina, mientras que en el lado de la ligadura esta reducción fue del 40% en las rata tratada con quercetina. En cuanto a la IL-6, se observó una reducción de 50% en el lado de control en las ratas tratadas con quercetina, mientras que, en el lado de la ligadura, esta reducción fue del 60% en las ratas que recibieron quercetina (44).

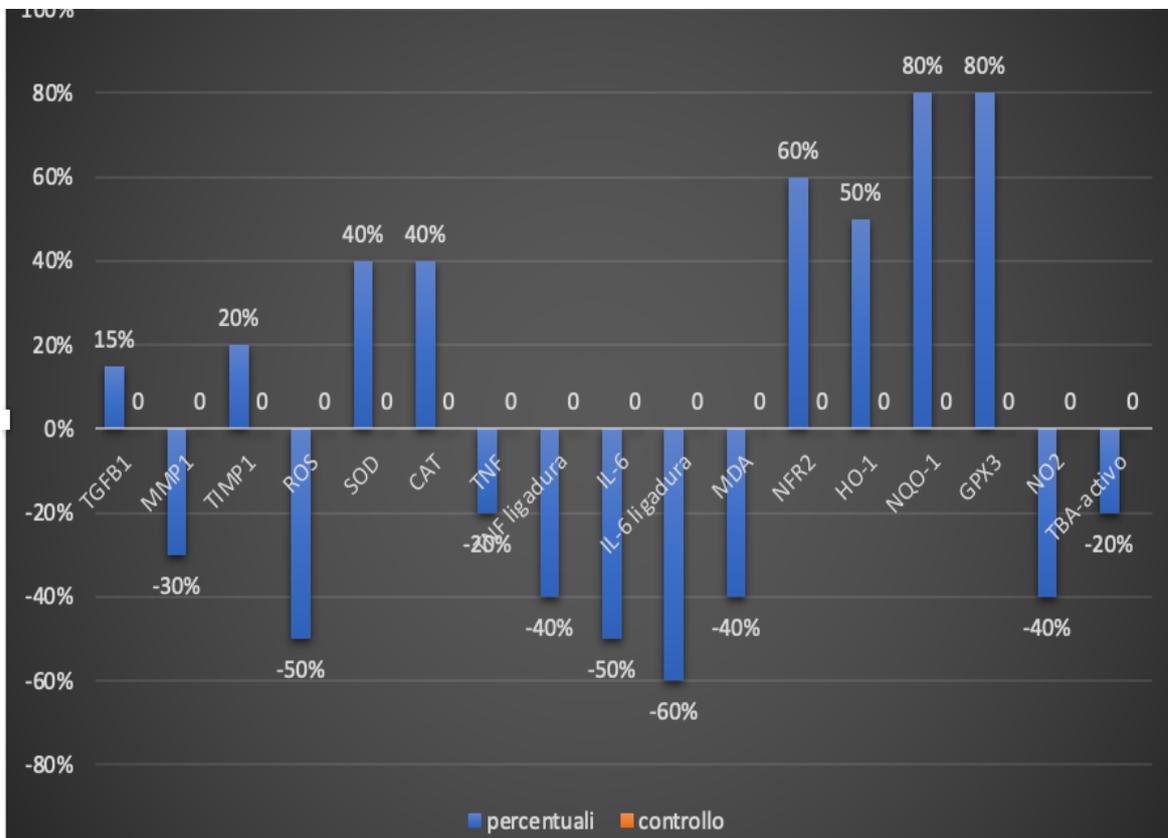
En otro estudio se examinaron células del ligamento periodontal humanos para investigar los efectos de la quercetina en las células afectadas por periodontitis en comparación con las células normales no afectadas. Después de la administración de quercetina, se evaluaron los efectos utilizando PCR en varios enzimas humanos

responsables de contrarrestar los radicales libres y la peroxidación, tales como MDA, NFR2, SOD, CAT, HO-1, NQO-1, GPX3. los resultados mostraron que los niveles de MDA, un biomarcador de estrés oxidativo, disminuyeron un 40% en comparación con las células no tratada con quercetina. Los niveles de NFR2, que regula la respuesta genética para la defensa celular contra el estrés oxidativo, aumentaron un 60% en comparación con las células no tratadas. Además, los niveles de SOD y CAT aumentaron un 40% cada uno en comparación con las células sin tratamiento.

Los niveles de HO-1, una enzima involucrada en la respuesta celular contra el estrés oxidativo, aumentaron un 50% en comparación con las células no tratadas. Asimismo, los niveles de NQO-1 y GPX3, enzimas que participan en la defensa antioxidante celular, aumentaron un 80% cada uno en comparación con las células no tratadas con quercetina (45).

En otro estudio, se examinó cómo variaba el efecto de la quercetina en ratas con periodontitis en comparación con aquellas a las que no se les administró. Se evaluaron las diferencias en los niveles de óxido nítrico (II), que reflejan la actividad del óxido nítrico, un mediador químico implicado en diversos procesos fisiológicos y patológicos, incluida la respuesta inflamatoria asociada a la periodontitis. Se observó que en las ratas tratadas con quercetina, sus niveles de óxido nítrico disminuyeron en un 40%. También se evaluó otro marcador, los TBA-activos, utilizados como indicadores de la peroxidación lipídica que se produce durante el proceso de oxidación de los lípidos. Estos niveles se miden para evaluar el estrés oxidativo y los daños celulares. Después de la administración de quercetina, se observó una reducción de casi el 20% en los niveles de TBA-activos en comparación con el grupo que no recibió tratamiento (47).

GRAFICO 1: Evaluación de cómo varían los factores responsables del efecto antiinflamatorio y reguladores de la peroxidación



Explicación grafico 1

Esto es el grafico del nuestro objetivo principal del estudio donde evaluamos como que efecto tiene la quercetina en factores y enzimas que provocan inflamación o que protegen de esta respecto a un control donde no hay esta suministración. En el grafico se puede apreciar como varia cada factor.

8.4.2 Reducción de la carga bacteriana

En los estudios sobre la reducción de la carga bacteriana, se encontró que los extractos derivados del Loto tuvieron efecto en cepas de diferentes bacterias patógenas presentes en las enfermedades periodontales, tales como *Actinobacilo actinomycetemcomitans*, *Actinomyces viscosus*, *Actinomyces naeslundii*, *Fusobacterium nucleatum* y *Porphyromonas gingivalis*.

Después de administrar diferentes extractos a estas bacterias, se observó un efecto bacteriostático con una Concentración Inhibitoria Mínima (MIC) entre 1,25 y 5 mg/ml. Y la fracción-3, que contiene la quercetina, demostró tener el mayor efecto de inhibición bacteriana. En *Actinobacilo actinomycetemcomitans*, su MIC fue de 0,625 mg/ml, en *Actinomyces viscosus* de 1,25 mg/ml, en *Actinomyces naeslundii* de 1,25 mg/ml, en *Fusobacterium nucleatum* de 0,625 mg/ml y en *Porphyromonas gingivalis* de 1,25 mg/ml (42).

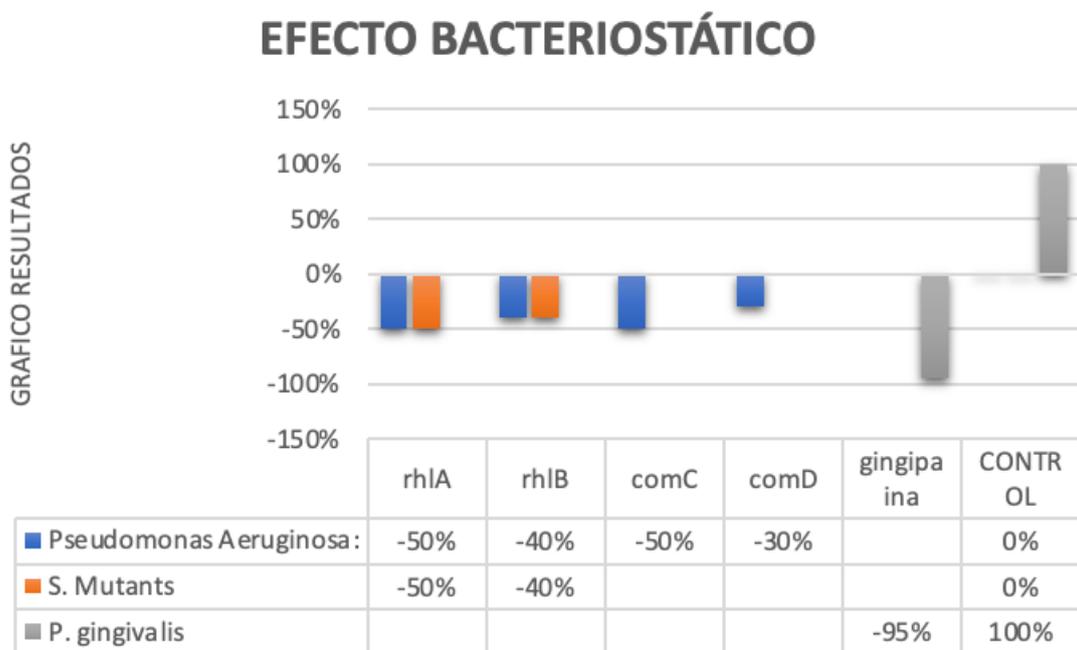
En otro estudio, llevaron a cabo un experimento para evaluar el efecto bacteriostático de la quercetina en la simulación de bolsas periodontales. Durante este experimento, se suministró quercetina y se examinó utilizando q-PCR, descubriendo que las bacterias formadoras de placa y biopelícula, como *Pseudomonas Aeruginosa* y *S. Mutans*, redujeron sus niveles relativos de expresión de quorum sensing de *rhIA* y *rhIB* en un 50% y 40%, respectivamente. Además, se observó una disminución del 50% y 30% en los niveles de *comC* y *comD*. Estos hallazgos indican que la quercetina tiene un efecto bacteriostático al activar los niveles de quorum sensing en las bacterias. niveles de *comC* y *comD* estos nos dice que la quercetina tiene efecto en bacteriostático activando los niveles de quorum sensing en las bacteria (43).

En otro estudio se valora el efecto que tiene la quercetina en la bacteria *Porfiromona gingivalis*, en este estudio se hicieron dos pruebas: primero, se examinaron las bacterias bajo el microscopio para evaluar el impacto después de la administración de quercetina. Se observó que a una dosis específica, la quercetina causó daños en la membrana de las bacterias.

Además, se llevó a cabo otra experimentación para analizar el efecto de la quercetina después de su administración. Se encontró que la quercetina inhibió la

actividad de las gingipainas en un 95%. Las gingipainas son enzimas proteolíticas excretadas por las bacterias, que desempeñan un papel crucial en la colonización, supervivencia y patogenicidad de las bacterias (46).

GRAFICO 2: Evaluación de cómo varían los factores responsables de la reproducción bacteriana



Explicación grafico 2

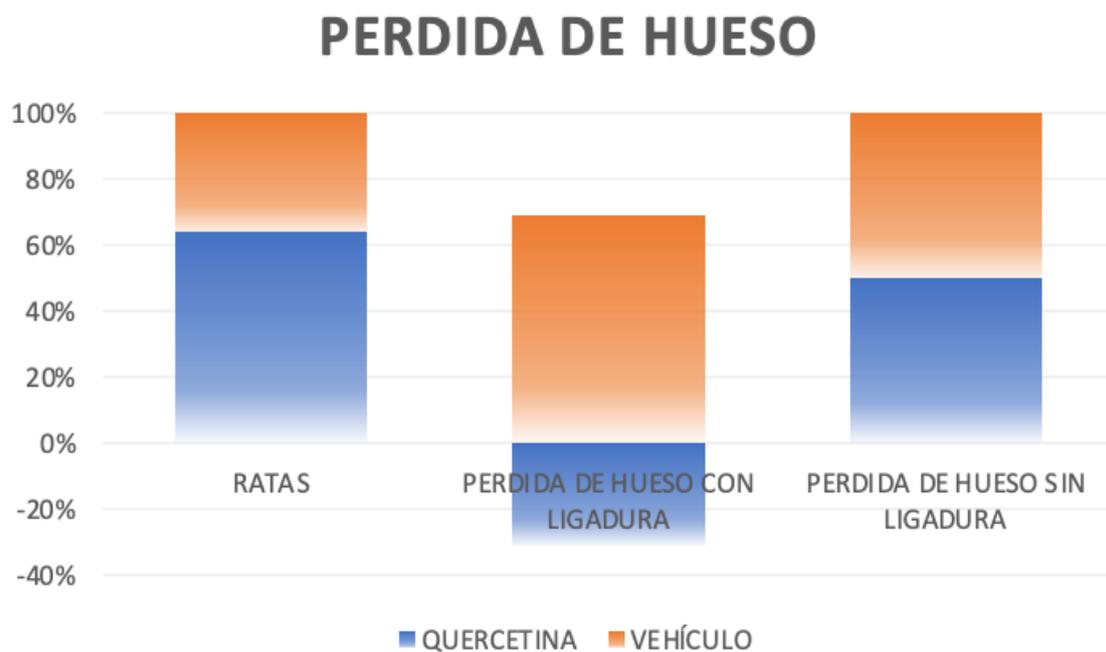
Este es el grafico del segundo objetivo, donde se explica como la quercetina tiene efecto bacteriostático en las bacterias que participan en la enfermedad periodontal. Nos demuestra cómo disminuye la carga bacteriana relacionando los valores de determinados factores de expresión genética bacteriana en un grupo con suministración de quercetina respecto a otro grupo que hace de control donde no hay suministración de quercetina.

8.4.3 Cómo actúa en la pérdida de hueso

En los estudios sobre la evaluación de la pérdida ósea, se llevó a cabo una investigación en ratas en vivo. En total, se incluyeron 37 ratas que recibieron suplementos de quercetina y 21 que recibieron un vehículo como control. Se les colocaron ligaduras de seda 5-0 en los molares del lado izquierdo para simular la inflamación gingival y la pérdida ósea alveolar típica de la periodontitis.

Después de la experimentación, se evaluó la pérdida ósea de las ratas utilizando CBCT. Se observó que en los lados derechos, tanto con la administración de quercetina como con el vehículo, la pérdida ósea permaneció casi igual. Sin embargo, en los lados izquierdos, donde se aplicaron las ligaduras, se registró una reducción media del 45% en la pérdida ósea en las ratas que recibieron quercetina en comparación con aquellas que recibieron el vehículo como control (44).

GRAFICO 3: evaluación de cómo varía la pérdida de hueso en ratones con suministro de quercetina en comparación con aquellos con vehículo



Explicación grafico 3

Este es el grafico de los resultados del tercero objetivo que va a mirar como varia la perdida de hueso, el grafico se divide en 2 colores,el azul equivale a la suministración de quercetina mientras que el naranja es la suministración del vehículo. En el primero rectángulo vemos en azul las ratas con suministración de quercetina (Numero= 37) mientras que la con suministración de vehículo son la naranja (Numero=21), en el segundo rectángulo hay entre los dos grupos como varie la perdida de hueso en las ratas con ligadura de seta en los molares donde en naranja se mide la perdida de hueso con el vehículo y en azul el porcentaje de perdida que tiene en menos donde hay suministración de quercetina respecto a donde se suministra el vehículo y por fin en el tercer rectángulo es la diferencia entre los dos grupos sin ninguna afectación.

9. DISCUSIÓN

9.1 Efecto antiinflamatorio y reducción de la peroxidación

La presente revisión aporta información basada en la evidencia científica sobre los resultados respecto al efecto antiinflamatorio y de la peroxidación en la enfermedad periodontal bajo el suplemento de quercetina.

El objetivo fue evaluar que efecto tiene la administración de quercetina en las células afecta por enfermedad periodontal evaluando el efecto antiinflamatorio y respecto a la peroxidación; en forma secundaria estudiamos si tiene efecto bacteriostático y también como varíe la pérdida de hueso con la administración de quercetina.

En primer lugar, se observó que la quercetina modifica la respuesta celular en función de la dosis administrada donde se encontró una reducción significativa de los radicales libre con una cierta cantidad de dosis administrada y se ha evaluado una reducción aun mayor al incrementar estas dosis (41).

Según la revisión que hemos hecho evaluamos artículos diferentes con que se centran en buscar diferentes factores anexos a la administración de quercetina y a su efecto antiinflamatorio, pero con el mismo fin. Según nuestro objetivo principal lo que hemos ya mencionado (efecto antiinflamatorio y reducción de la peroxidación) encontramos muchísimos factores y enzimas relacionados con el mismo fin, en estos estudios encontramos un aumento del factor TGF β 1 relacionado con la respuesta inmune, una reducción de la actividad del enzima MMP1 relacionado con la degradación de la matriz extracelular, por otro lado el aumento del enzima TIMP1 que inhibe la actividad de las metaloproteinasas (41).

En otros estudios realizados en cultivos de fibroblastos humanos después de la exposición a LPS, en estos después de la administración de quercetina se observa una importante reducción en los ROS, además la exposición a LPS inhibió la actividad de los enzimas SOD y CAT encargados en reducir los radicales libres, donde esta inhibición fue revertida con la administración de quercetina volviendo a los niveles normales y protegiendo los fibroblastos humanos de este ataque (43).

En otros estudios en animales se evaluaron dos citoquinas proinflamatorias TNF y IL-6 que después de someter las ratas a la enfermedad periodontal se manifiesta su aumento en la circulación esto hace observar un aumento de los radicales libres, con la administración de quercetina se observa una reducción y el siguiente efecto antiinflamatorio (44).

Además, en células del ligamento periodontal humano infectada por periodontitis, se observaron cambios en determinadas enzimas responsable del efecto antioxidante, después de la administración de quercetina se observó una reducción de niveles de MDA biomarcador celular de estrés oxidativo y el aumento de los niveles de enzimas como: NRF2, SOD, CAT, HO-1, NQO-1 y GPX3, que están involucrado en la respuesta antioxidante de las células (45).

En resumen, este estudio muestra el potencial de la quercetina para reducir la peroxidación y ejercer efectos antiinflamatorios mediante la modulación de diferentes vías celulares y enzimáticas.

Los resultados de nuestro estudio son confirmados por Demkovich y cols. Que evaluaron como la administración de quercetina tenía efecto contra las citoquinas proinflamatorias disminuyéndola y activando las citoquinas anti-inflamatorias (49). Los resultados de nuestro estudio fueron confirmados también por Laky y cols. donde evaluaron como la quercetina tiene una elevada capacidad antiinflamatoria y de capturar los radicales libres (50).

9.2 Efecto bacteriostático y bactericida

Los resultados del estudio sobre nuestro segundo objetivo se centran en la reducción de la carga bacteriana, este estudio nos ofrece informaciones relevantes respecto a los efectos que tiene la quercetina en las bacterias de la enfermedad periodontal.

En primer lugar, se observaron que los extractos de la planta de Loto tenían efecto bacteriostático en diferentes cepas bacteriana patógenas presentes en la enfermedad periodontal. En particular el extracto más relevante en su efecto fue la Fracción-3, que es la quercetina, esta ha mostrado un mayor efecto de inhibición bacteriana con una MIC (mínima concentración inhibitoria) más baja respecto a las otras

partículas. Este efecto se observó en bacteria como *Actinobacilo actinomycetemcomitans*, *Actinomyces viscosus*, *Actinomyces naeslundii*, *Fusobacterium nucleatum* y *Porphyromonas gingivalis*. Esta experimentación muestra que la quercetina tiene potencial para la reducción de la carga Bacteriana asociada a la enfermedad periodontal (42).

En otros estudios simularon la formación de bolsas periodontales y después de la administración de quercetina evaluaron el efecto bacteriostático. Se observó en este estudio una reducción en los niveles de expresión del Quorum Sensing en bacterias formadoras de placa y biopelícula como *Pseudomonas Aeruginosa* y *S. Mutants*. Este estudio sugiere que la quercetina tiene efecto en las bacteria y que este efecto puede interferir en los mecanismos de comunicación bacteriana, lo que podría afectar la formación y el desarrollo de biopelículas bacteriana asociada a enfermedad periodontal (43).

Ademas, en un estudio específico sobre la bacteria *Porfiromona Gingivalis* se encontró que la quercetina tiene la capacidad de producir daño en las membranas de esta bacteria y también de inhibe la actividad de la gingipainas, enzimas proteolíticas que juega un papel fundamental de intercomunicación celular lo que ayuda la reproducción, colonización, supervivencia y patogenicidad. Estos resultados nos indican que la quercetina puede ser eficaz no solo en. La reducción de carga bacteriana sino también tiene la capacidad de inhibir las actividades enzimáticas clave que contribuyen en la virulencia de las bacterias (46).

Los resultados de nuestro estudio fueron confirmados por Wang y cols. don examinaron como la quercetina tenía un efecto bacteriostático sobre muchas bacteria en animales y en vitro (51).

9.3 Reducción en la perdida de hueso

Ahora seguimos respondiendo a los resultados de nuestro tercer objetivo centrado en la perdida de hueso, donde examinamos que efecto tiene la quercetina en la perdida de hueso en la enfermedad periodontal evidenciando el potencial efecto protector.

En estudios realizados en ratas se pudo observar que en aquellos que recibieron el suplemento de quercetina mostraron una reducción significativa en la pérdida de hueso alveolar, que es un síntoma característico de la enfermedad periodontal. En el estudio se incluyeron 58 ratas de las cuales 37 recibieron la administración de quercetina mientras los restantes 21 recibieron un suplemento de un vehículo como control, en estas ratas se utilizó una técnica de ligadura de seta en los molares para simular la inflamación gingival y la pérdida de hueso asociada a la enfermedad periodontal. Los resultados evaluados en este estudio con radiografías CBCT mostraron que en las ratas donde se ha administrado la quercetina tenía una reducción de pérdida de hueso alveolar mucho mayor respecto a las ratas de control, este estudio demuestra que la quercetina puede tener un efecto protector en la pérdida de hueso en los pacientes con enfermedad periodontal (44).

Estos resultados son consistentes con los estudios anteriores que demostraron el potencial de la quercetina en la modulación de la inflamación y en la protección contra la destrucción de tejido óseo. Estos estudios demuestran que la quercetina inhibe la producción de mediadores inflamatorios y enzimas destructivas que están implicadas en la destrucción ósea como las metaloproteinasas de matriz (MMPs) y que además puede tener efecto beneficioso sobre la formación y mineralización ósea, lo que podría contribuir a su capacidad para prevenir la pérdida ósea asociada con enfermedades como la periodontitis (44).

Los resultados de nuestros estudios son confirmados por Laky y cols. que examinaron como la administración de quercetina inhibe el efecto de osteoclastos y aumenta el de los osteoblastos (50).

Los resultados de nuestro estudio fueron confirmados por Cheng y cols. que según sus estudios la administración de quercetina en pacientes periodontales tiene un efecto mitigador sobre la destrucción periodontal (52).

9.4 Limitaciones del estudio

Los resultados de esta revisión sistemática deben interpretarse con cautela, teniendo en cuenta la naturaleza observacional del análisis y el riesgo de confundir otros factores. La presente revisión sistemática evidenció, de hecho, varias limitaciones.

La primera limitación está en el hecho que solo tenemos estudio en vivo y en animales, esto puede ser una gran limitación en el momento de la experimentación en humanos. Como segundas limitaciones encontramos solo la presencia de estudios in vitro y experimentales en animales, estos estudios son al nivel más bajo de las pirámides de fiabilidad de las investigaciones.

Como terceras limitaciones encontramos un gran número de variables diferentes en los distintos estudios esto muchas veces no permite la comparación correcta entre un estudio y el otro.

Otra limitación la podemos encontrar en el método y cantidad de administración de quercetina que no fue un punto examinado en nuestro estudio que, pero puede dar resultados diferentes.

9.5 futuras líneas de investigación

Por todo lo anteriormente dicho, es fundamental tener en cuenta todos estos factores para obtener resultados más fiables y comparables.

En primer lugar, sería importante tomar en cuenta estudios del mismo tipo de investigación y donde se emplean las mismas técnicas de medida.

En segundo lugar, sería interesante además de hacer estudios en humanos poder comparar entre dos grupos, uno con la administración del suplemento y el otro sin suplemento para que sea más fácil estudiar los resultados obtenidos por lo que resultaría más fiables, ya que trataría de la misma población y con las mismas características.

10. CONCLUSIONES

10.1 Conclusión principal

1. Los niveles de radicales libre y de marcadores de peroxidación disminuyen después de la administración de quercetina.

10.2 Conclusiones secundarias

2. Las bacterias después de la administración de quercetina reducen su proliferación y patogenicidad por esto podemos confirmar el efecto bacteriostático, pero no podemos confirmar el efecto bactericida.
3. Según los niveles óseo analizados podemos confirmar que después de la administración de quercetina hay una reducción importante en la pérdida ósea.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Loktionov AL, Konoplya AI, Lunev MA, Karaulov A V. Immune and oxidant disorders in the pathogenesis of inflammatory periodontal diseases. *Immunologiya*. 2015;36(5):319–28.
2. Dannewitz B, Holtfreter B, Eickholz P. Periodontitis—therapy of a widespread disease. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2021;64(8):931–40.
3. Kwon TH, Lamster IB, Levin L. Current Concepts in the Management of Periodontitis. *Int Dent J*. 2021;71(6):462–76.
4. Greabu M, Giampieri F, Melescanu Imre M, Mohora M, Totan A, Pituru SM, et al. Autophagy, one of the main steps in periodontitis pathogenesis and evolution. *Molecules*. 2020;25(18):1–16.
5. Li Q, Ouyang X, Lin J. The impact of periodontitis on vascular endothelial dysfunction. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12(September):1–11.
6. Sanz M, Marco del Castillo A, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR, D’Aiuto F, Bouchard P, et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J Clin Periodontol*. 2020;47(3):268–88.
7. Gasmi Benahmed A, Kumar Mujawdiya P, Noor S, Gasmi A. Porphyromonas Gingivalis in the Development of Periodontitis: Impact on Dysbiosis and Inflammation. *Arch Razi Inst*. 2022;77(5):1533–45.
8. Carvalho-Filho PC, Gomes-Filho IS, Meyer R, Olczak T, Xavier MT, Trindade SC. Role of Porphyromonas gingivalis HmuY in immunopathogenesis of chronic periodontitis. *Mediators Inflamm*. 2016;2016.
9. Blasco-Baque V, Garidou L, Pomié C, Escoula Q, Loubieres P, Le Gall-David S, et al. Periodontitis induced by Porphyromonas gingivalis drives periodontal microbiota dysbiosis and insulin resistance via an impaired adaptive immune response. *Gut*. 2016;66(5):872–85.
10. Xu W, Zhou W, Wang H, Liang S. Roles of Porphyromonas gingivalis and its virulence factors in periodontitis. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2020;120:45–84.

11. Bachtiar BM, Soeroso Y, Sunarto H, Maitimu FC, Bachtiar EW. Relationships between *Solobacterium moorei* and *Prevotella intermedia* in subgingival microbiota of periodontitis patients with halitosis: A preliminary study using qPCR. *Saudi Dent J.* 2022;34(3):211–9.
12. Kwon D, Bae K, Kim HJ, Kim SH, Lee D, Lee JH. *Treponema denticola* as a prognostic biomarker for periodontitis in dogs. *PLoS One.* 2022;17(1 January):1–18.
13. Wu L, Su X, Tang Z, Jian L, Zhu H, Cheng X, et al. *Treponema denticola* Induces Neuronal Apoptosis by Promoting Amyloid- β Accumulation in Mice. *Pathogens.* 2022;11(10):1–14.
14. Darby I. Risk factors for periodontitis & peri-implantitis. *Periodontol 2000.* 2022;90(1):9–12.
15. Bui FQ, Almeida-da-Silva CLC, Huynh B, Trinh A, Liu J, Woodward J, et al. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomed J.* 2019;42(1):27–35.
16. Lertpimonchai A, Rattanasiri S, Arj-Ong Vallibhakara S, Attia J, Thakkinstian A. The association between oral hygiene and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Dent J.* 2017;67(6):332–43.
17. Quaranta A, D’Isidoro O, Piattelli A, Hui WL, Perrotti V. Illegal drugs and periodontal conditions. *Periodontol 2000.* 2022;90(1):62–87.
18. Bendek MJ, Canedo-Marroquín G, Realini O, Retamal IN, Hernández M, Hoare A, et al. Periodontitis and gestational diabetes mellitus: A potential inflammatory vicious cycle. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21).
19. Liccardo D, Cannavo A, Spagnuolo G, Ferrara N, Cittadini A, Rengo C, et al. Periodontal disease: A risk factor for diabetes and cardiovascular disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6).
20. Wu CZ, Yuan YH, Liu HH, Li SS, Zhang BW, Chen W, et al. Epidemiologic relationship between periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *BMC Oral Health.* 2020;20(1):1–15.
21. D’ambrosio F, Caggiano M, Schiavo L, Savarese G, Carpinelli L, Amato A, et al. Chronic Stress and Depression in Periodontitis and Peri-Implantitis: A Narrative

- Review on Neurobiological, Neurobehavioral and Immune–Microbiome Interplays and Clinical Management Implications. *Dent J.* 2022;10(3).
22. Daniel E Shumer, Natalie J Nokoff NPS, Erin C. Dowd, M.D.a, Michael J. Frank, Ph.D.b, Anne Collins, Ph.D.c, James M. Gold, and Deanna M. Barch PhD HHS Public Access. *Physiol Behav.* 2017;176(12):139–48.
 23. Yu B, Wang CY. Osteoporosis and periodontal diseases – An update on their association and mechanistic links. *Periodontol 2000.* 2022;89(1):99–113.
 24. de Molon RS, Rossa C, Thurlings RM, Cirelli JA, Koenders MI. Linkage of periodontitis and rheumatoid arthritis: Current evidence and potential biological interactions. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6).
 25. Lu W, Shi Y, Wang R, Su D, Tang M, Liu Y, et al. Antioxidant activity and healthy benefits of natural pigments in fruits: A review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9).
 26. Li Y, Yao J, Han C, Yang J, Chaudhry MT, Wang S, et al. Quercetin, inflammation and immunity. *Nutrients.* 2016;8(3):1–14.
 27. Deepika, Maurya PK. Health Benefits of Quercetin in Age-Related Diseases. *Molecules.* 2022;27(8).
 28. Xu D, Hu MJ, Wang YQ, Cui YL. Antioxidant activities of quercetin and its complexes for medicinal application. *Molecules.* 2019;24(6).
 29. Demkovych A, Bondarenko Y, Hasiuk P. Effects of quercetin on antioxidant potential in the experimental periodontitis development. *Interv Med Appl Sci.* 2019 Mar;11(1):60–4.
 30. Wei Y, Fu J, Wu W, Ma P, Ren L, Yi Z, et al. Quercetin prevents oxidative stress-induced injury of periodontal ligament cells and alveolar bone loss in periodontitis. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15(August):3509–22.
 31. Xiong G, Ji W, Wang F, Zhang F, Xue P, Cheng M, et al. Quercetin inhibits inflammatory response induced by lps from porphyromonas gingivalis in human gingival fibroblasts via suppressing nf-b signaling pathway. *Biomed Res Int.* 2019;2019.
 32. Patra JK, Kim ES, Oh K, Kim HJ, Kim Y, Baek KH. Antibacterial effect of crude extract and metabolites of *Phytolacca americana* on pathogens responsible for periodontal inflammatory diseases and dental caries. *BMC Complement Altern Med.* 2014;14(1).

33. Hirota S, Takahama U, Ansai T, Yoshitama K. Oxidation of Quercetin by Salivary Components II. Effects of Quercetin on Reactive Oxygen Metabolism by Salivary Polymorphonuclear Leukocytes. *Food Sci Technol Res.* 2002;8(3):276–80.
34. Huang CY, Ng MY, Lin T, Liao YW, Huang WS, Hsieh CW, et al. Quercetin ameliorates advanced glycation end product-induced wound healing impairment and inflammaging in human gingival fibroblasts. *J Dent Sci.* 2024 Jan;19(1):268–75.
35. Nugraha AP, Anwar AA, Novianti A, Ramadhani NF, Sitalaksmi RM, Luthfi M, et al. Stigmasterol, Quercetin, and Anthocyanin in *Eichhornia crassipes* as Host Modulation Therapy Candidate: A Bioinformatic Approach. *J Int Dent Med Res.* 2023;16(3):1067 – 1075.
36. Liu Z, Shan Z, Yang H, Xing Y, Guo W, Cheng J, et al. Quercetin, Main Active Ingredient of Moutan Cortex, Alleviates Chronic Orofacial Pain via Block of Voltage-Gated Sodium Channel. *Anesth Analg.* 2023 Nov;
37. Yu J, Jing Z, Shen D, Yang M, Liu K, Xiang K, et al. Quercetin promotes autophagy to alleviate cigarette smoke-related periodontitis. *J Periodontal Res.* 2023 Oct;58(5):1082–95.
38. Yelins'ka AM, Liashenko LI, Kostenko VO. Quercetin potentiates antiradical properties of epigallocatechin-3-gallate in periodontium of rats under systemic and local administration of lipopolysaccharide of salmonella typhi. *Wiad Lek.* 2019 Aug;72(8):1499–503.
39. Gutiérrez-Venegas G, Torras-Ceballos A, Gómez-Mora JA, Fernández-Rojas B. Luteolin, quercetin, genistein and quercetagenin inhibit the effects of lipopolysaccharide obtained from *Porphyromonas gingivalis* in H9c2 cardiomyoblasts. *Cell Mol Biol Lett.* 2017;22(1):1–12.
40. Takahama U, Hirota S, Oniki T. Quercetin-dependent scavenging of reactive nitrogen species derived from nitric oxide and nitrite in the human oral cavity: Interaction of quercetin with salivary redox components. *Arch Oral Biol.* 2006;51(8):629 – 639.
41. Gómez-Florit M, Monjo M, Ramis JM, Gómez-Florit M, Monjo M, Ramis JM. Identification of quercitrin as a potential therapeutic agent for periodontal applications. *J Periodontol.* 2014;85(7):966 – 974.

42. Li M, Xu Z. Quercetin in a lotus leaves extract may be responsible for antibacterial activity. *Arch Pharm Res.* 2008;31(5):640–4.
43. Di Cristo F, Valentino A, De Luca I, Peluso G, Bonadies I, Calarco A, et al. PLA Nanofibers for Microenvironmental-Responsive Quercetin Release in Local Periodontal Treatment. *Molecules.* 2022;27(7).
44. Mooney EC, Holden SE, Xia XJ, Li Y, Jiang M, Banson CN, et al. Quercetin Preserves Oral Cavity Health by Mitigating Inflammation and Microbial Dysbiosis. *Front Immunol.* 2021;12(November):1–17.
45. Wei Y, Fu J, Wu W, Ma P, Ren L, Yi Z, et al. Quercetin prevents oxidative stress-induced injury of periodontal ligament cells and alveolar bone loss in periodontitis. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15:3509–22.
46. He Z, Zhang X, Song Z, Li L, Chang H, Li S, et al. Quercetin inhibits virulence properties of *Porphyromonas gingivalis* in periodontal disease. *Sci Rep.* 2020;10(1).
47. Demkovych A. Effects of flavonol quercetin on activity of lipid peroxide oxidation in experimental bacterial-immune periodontitis. *Interv Med Appl Sci.* 2019;11(1):55–9.
48. Gómez-Florit M, Monjo M, Ramis JM. Identification of Quercitrin as a Potential Therapeutic Agent for Periodontal Applications. *J Periodontol.* 2014;85(7):966–74.
49. Demkovych A, Bondarenko Y, Hasiuk P, Denefil O, Zubchenko S, Kalashnikov D. Cytokineogenesis Disorders in Mechanisms of the Experimental Periodontitis Development and Their Correction By Flavonol. *Wiad Lek.* 2022;75(1):47–51.
50. Laky M, Arslan M, Zhu X, Rausch-Fan X, Moritz A, Sculean A, et al. Quercetin in the Prevention of Induced Periodontal Disease in Animal Models: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2024;16(5):1–12.
51. Wang S, Yao J, Zhou B, Yang J, Chaudry MT, Wang M, et al. Bacteriostatic effect of quercetin as an antibiotic alternative in vivo and its antibacterial mechanism in vitro. *J Food Prot.* 2018;81(1):68–78.
52. Cheng WC, Huang RY, Chiang CY, Chen JK, Liu CH, Chu CL, et al. Ameliorative effect of quercetin on the destruction caused by experimental periodontitis in rats. *J Periodontal Res.* 2010;45(6):788–95.

12. ANEXOS

Tabla 1. Base de datos y fecha de revisión sistemática

<u>BASE DE DATOS</u>	<u>NUMEROS DE RESULTADOS</u>	<u>BUSQUEDA</u>	<u>FECHA</u>
Pubmed	47	((("chronic periodontitis"[MeSH Terms] OR "chronic periodontitis"[Title/Abstract] OR ("Chronic"[All Fields] OR "chronical"[All Fields] OR "chronically"[All Fields] OR "chronicities"[All Fields] OR "chronicity"[All Fields] OR "chronicization"[All Fields] OR "chronics"[All Fields]) AND "Periodontitides"[Title/Abstract]) OR ("Periodontal"[All Fields] OR "periodontally"[All Fields] OR "periodontically"[All Fields] OR "periodontics"[MeSH Terms] OR "periodontics"[All Fields] OR "periodontic"[All Fields] OR "Periodontitis"[MeSH Terms] OR "Periodontitis"[All Fields] OR "Periodontitides"[All Fields]) AND "Chronic"[Title/Abstract]) OR "periodontitis chronic"[Title/Abstract] OR "adult periodontitis"[Title/Abstract] OR ("Adult"[MeSH Terms] OR "Adult"[All Fields] OR "adults"[All Fields] OR "adults"[All Fields]) AND "Periodontitides"[Title/Abstract]) OR ("Periodontal"[All Fields] OR "periodontally"[All Fields] OR "periodontically"[All Fields] OR "periodontics"[MeSH Terms] OR "periodontics"[All Fields] OR "periodontic"[All Fields] OR "Periodontitis"[MeSH Terms] OR "Periodontitis"[All Fields] OR "Periodontitides"[All Fields]) AND "Adult"[Title/Abstract]) OR	15/11/2023

"periodontitis
 adult"[Title/Abstract] OR
 "periodontal
 treatment"[Title/Abstract] OR
 (((("Periodontal"[All Fields] OR
 "periodontally"[All Fields] OR
 "periodontically"[All Fields] OR
 "periodontics"[MeSH Terms]
 OR "periodontics"[All Fields]
 OR "periodontic"[All Fields] OR
 "Periodontitis"[MeSH Terms]
 OR "Periodontitis"[All Fields]
 OR "Periodontitides"[All Fields])
 AND ("therapeutics"[MeSH
 Terms] OR "therapeutics"[All
 Fields] OR "therapies"[All
 Fields] OR "therapy"[MeSH
 Subheading] OR "therapy"[All
 Fields] OR "therapy s"[All
 Fields]" OR "therapys"[All
 Fields])) OR "title abstract"[All
 Fields]) OR "nonsurgical
 periodontal
 therapy"[Title/Abstract] OR
 "non surgical periodontal
 therapy"[Title/Abstract] OR
 "Periodontitis"[MeSH Terms]
 OR
 "Periodontitis"[Title/Abstract]
 OR
 "Periodontitides"[Title/Abstract]
 OR
 "Pericementitis"[Title/Abstract]
 OR "periodontal
 diseases"[MeSH Terms] OR
 "periodontal
 diseases"[Title/Abstract] OR
 "disease
 periodontal"[Title/Abstract] OR
 ("Disease"[MeSH Terms] OR
 "Disease"[All Fields] OR
 "Diseases"[All Fields] OR
 "disease s"[All Fields] OR
 "diseased"[All Fields])) AND
 "Periodontal"[Title/Abstract])
 OR "periodontal
 disease"[Title/Abstract] OR
 "Parodontosis"[Title/Abstract]
 OR
 "Parodontoses"[Title/Abstract]

		OR "pyorrhea alveolaris"[Title/Abstract]) AND ("quercetin"[MeSH Terms] OR "quercetin"[Title/Abstract] OR ("effect"[All Fields] OR "effecting"[All Fields] OR "effective"[All Fields] OR "effectively"[All Fields] OR "effectiveness"[All Fields] OR "effectivenesses"[All Fields] OR "effectives"[All Fields] OR "effectivities"[All Fields] OR "effectivity"[All Fields] OR "effects"[All Fields]) AND "quercetin"[Title/Abstract]))	
Scopus	11	(TITLE-ABS-KEY (("periodontitis") OR ("periodontal pockets") OR ("chronic periodontitis") OR ("chronic periodontitides") OR ("periodontitis, chronic") OR ("adult periodontitis") OR ("periodontitis, adult") OR ("periodontal treatment") OR ("periodontal therapy") OR ("therapy periodontitis") OR ("periodontal diseases") OR ("disease, periodontal")) AND TITLE-ABS-KEY (("quercetin") OR ("effect quercetin")) AND TITLE-ABS-KEY (("bacteria") OR ("bactericidal effect") OR ("anti-inflammatory effect") OR ("interleukins") OR ("bactericidal") OR ("bacteriostatic")))	15/11/2023
Web of Science	18	(((((ALL=(periodontitis) OR (Periodontal Diseases) OR (Chronic Periodontitis) OR (Adult Periodontitis) OR (Periodontitis, Adult) OR (Periodontal Diseases)) AND ALL=(quercetin OR quercetin effect)) AND TS=(periodontitis OR (Periodontal Diseases) OR (Chronic_Periodontitis) OR (Adult Periodontitis) OR	15/11/2023

		(Periodontitis, Adult) OR (Periodontal Diseases)) AND TS=(quercetin OR quercetin effect)) AND TS=(bacteria OR bactericidal effect) OR (anti- inflammatory effect) OR (interleukins) OR (bactericidal) OR (bacteriostatic)	
--	--	--	--

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	0
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	4
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	9-14
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	19
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	21-22
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	22
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	22-24
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	25
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	25
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	21-25
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	21-25
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	25
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	25
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	21-25
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	21-25
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	21-25
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and	21-25

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
		extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	21-25
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	21-25
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	21-25
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	21-25
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	28
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	28
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	31
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	33
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	28-42
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	28-42
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	28-42
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	28-42
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	28-42
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	-
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	-
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	44-48
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	44-48
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	44-48
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	44-48
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	-
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	-

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	-
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	-
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	-
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	-

**QUERCETIN AS ANTIOXIDANTS AND ITS ORAL HEALTH BENEFITS:
A SYSTEMATIC REVIEW**

Short title: quercetin as antioxidants and its oral health benefits: a systematic review

Author:

Enrico Altamura 1

Maria Inmaculada Romero 2

¹5th year student of the Dentistry degree at the European University of Valencia, Valencia, Spain.

Corresponding and reprints author

Enrico Altamura

Campus de Valencia Paseo de la Alameda, 7

46010 Valencia

Enrico.altamura98@gmail.com

Abstract

Introduction: Periodontitis is a bacterial oral disease that causes gum inflammation, bleeding, and bone loss. Gingivitis, a preceding stage, precedes periodontitis. Quercetin, an antioxidant present in fruits and vegetables, has shown beneficial effects, including the ability to mitigate inflammation and lipid peroxidation associated with periodontitis. The primary objective of this study was to evaluate how quercetin administration has anti-inflammatory effects and reduces peroxidation levels in periodontal disease. The secondary objectives are the evaluation of the bacteriostatic and bactericidal effects, and how it acts on bone loss in patients.

Materials and Methods: An electronic search was conducted in PabMed, Scopus, and Web Of Science databases on the effect of quercetin in periodontal disease.

Results: An electronic search across PubMed, Scopus, and Web of Science databases explored quercetin's impact on periodontal disease. Findings underscore quercetin's anti-inflammatory properties, evident in decreased free radicals, heightened TGF β 1 immune factors, and inhibition of matrix-degrading enzymes. Notably, quercetin demonstrated a bacteriostatic effect on periodontal bacteria, notably reducing quorum sensing levels and curbing bone loss.

Conclusion: The administration of quercetin leads to a decrease in the levels of free radicals and peroxidation markers, suggesting its antioxidant effect. Furthermore, a reduction in bacterial proliferation and pathogenicity is observed, confirming its bacteriostatic effect. However, a bactericidal effect cannot be confirmed. Likewise, a significant reduction in bone loss is evident after the administration of quercetin, supporting its potential protective effect in this regard.

Keywords: Quercetin, Periodontitis, Anti-inflammatory, Bacteria

INTRODUCTION:

Periodontitis is an oral bacterial disease that affects periodontal tissues, causing symptoms such as inflammation, gingival bleeding, attachment loss and bone resorption. Pathogenic microorganisms trigger an immune response that results in the destruction of the periodontium. Gingivitis, inflammation without attachment loss,

precedes periodontitis, where attachment is lost and there is apical gingival migration and bone resorption. This disease is a worldwide problem, with a high prevalence increasing with age (1-5).

Early treatment is crucial to prevent tooth loss and systemic complications. Periodontal microorganisms can enter the bloodstream and contribute to cardiovascular and respiratory diseases. Antioxidants, present in fruits and vegetables, have several positive effects on the human body, including the ability to neutralize lipid peroxidation.

Quercetin, a flavonoid antioxidant present in fruits and vegetables, has been shown to have beneficial health effects, including the ability to inhibit lipid peroxidation (6-8).

Studies suggest that quercetin may help mitigate the inflammation associated with periodontitis by neutralizing excess peroxidation, thereby maintaining intracellular homeostasis and reducing the risk of cellular and tissue damage (8-11).

Searching the literature, we found many articles related to diet associated with oral diseases, especially periodontitis. However, macronutrients and vitamins are always taken into account. In this study, we wanted to focus on that small portion present in foods that can produce a miraculous effect in people, but that is always studied in smaller quantities and is often underestimated: antioxidants. In particular, we focused on one particular antioxidant, quercetin, which according to the literature could be a great resource for many autoimmune and non-autoimmune diseases. For this reason, we tried to associate it and see the effects it could potentially produce on oral diseases, especially periodontitis.

MATERIALS:

This systematic review was conducted following the PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines.

PIO Question:

The question format was established as follows:

- P (population): periodontal patients
- I (intervention): periodontal patients taking quercetin
- O (outcomes): reduction of peroxidation and anti-inflammatory effect

- O2: reduction of bacterial load
- O3: reduction of bone loss

Eligibility Criteria:Inclusion criteria:

Articles included were: in vivo studies, in vitro studies, randomized clinical trials, and animal studies. Included articles focused on the use and administration of quercetin in patients with periodontal disease, studies on the anti-inflammatory effect of quercetin in the oral cavity, and studies focusing on the reduction of peroxidation provided by quercetin. Articles published in English between 2002 and 2023 were included.

Exclusion criteria:

Excluded articles were: systematic reviews, literature reviews, meta-analyses, single case reports, letters or editor comments, expert reports, and duplicate articles. Articles with mixed samples of healthy patients and those with periodontitis were also excluded, as well as articles not addressing quercetin, reduction of peroxidation or anti-inflammatory effect, reduction of bacterial load, reduction of bone loss, or effect on healing.

Exclusion criteria:

Articles such as systematic reviews, literature reviews, meta-analyses, single case reports, letters or editor comments, expert reports, and duplicate articles were excluded. Also excluded were articles with mixed samples of healthy patients and those with periodontitis, articles not addressing quercetin, articles not focusing on the reduction of peroxidation or anti-inflammatory effect, articles not addressing the reduction of bacterial load, articles not focusing on bone loss reduction, and articles not addressing the effect on healing.

Source of information and search strategy:

Once the topic was identified, the Medline-PubMed (United States National Library of Medicine), Web of Science, and Scopus databases were used to search for articles on the effect of quercetin administration in periodontal patients, published from 2002 to 2023, using the following keywords: "periodontitis," "periodontal diseases," "chronic periodontitis," "adult periodontitis," "quercetin," "quercetin effect," "bactericidal effect," "anti-inflammatory effect," "interleukins." These keywords were combined with boolean operators AND, OR, NOT, as well as with controlled terms ("Mesh" for PubMed) to obtain the best and most comprehensive search results.

The search in PubMed was as follows: (((("chronic periodontitis"[MeSH Terms] OR "chronic periodontitis"[Title/Abstract] OR ("Chronic"[All Fields] OR "chronical"[All Fields] OR "chronically"[All Fields] OR "chronicities"[All Fields] OR "chronicity"[All Fields] OR "chronicization"[All Fields] OR "chronics"[All Fields]) AND "Periodontitides"[Title/Abstract]) OR ("Periodontal"[All Fields] OR "periodontally"[All Fields] OR "periodontically"[All Fields] OR "periodontics"[MeSH Terms] OR "periodontics"[All Fields] OR "periodontic"[All Fields] OR "Periodontitis"[MeSH Terms] OR "Periodontitis"[All Fields] OR "Periodontitides"[All Fields]) AND "Chronic"[Title/Abstract]) OR "periodontitis chronic"[Title/Abstract] OR "adult periodontitis"[Title/Abstract] OR ("Adult"[MeSH Terms] OR "Adult"[All Fields] OR "adults"[All Fields] OR "adult s"[All Fields]) AND "Periodontitides"[Title/Abstract]) OR ((("Periodontal"[All Fields] OR "periodontally"[All Fields] OR "periodontically"[All Fields] OR "periodontics"[MeSH Terms] OR "periodontics"[All Fields] OR "periodontic"[All Fields] OR "Periodontitis"[MeSH Terms] OR "Periodontitis"[All Fields] OR "Periodontitides"[All Fields]) AND "Adult"[Title/Abstract]) OR "periodontitis adult"[Title/Abstract] OR "periodontal treatment"[Title/Abstract] OR (((("Periodontal"[All Fields] OR "periodontally"[All Fields] OR "periodontically"[All Fields] OR "periodontics"[MeSH Terms] OR "periodontics"[All Fields] OR "periodontic"[All Fields] OR "Periodontitis"[MeSH Terms] OR "Periodontitis"[All Fields] OR "Periodontitides"[All Fields]) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "therapies"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapy s"[All Fields] OR "therapys"[All Fields])) OR "title abstract"[All

Fields]) OR "nonsurgical periodontal therapy"[Title/Abstract] OR "non surgical periodontal therapy"[Title/Abstract] OR "Periodontitis"[MeSH Terms] OR "Periodontitis"[Title/Abstract] OR "Periodontitides"[Title/Abstract] OR "Pericementitis"[Title/Abstract] OR "periodontal diseases"[MeSH Terms] OR "periodontal diseases"[Title/Abstract] OR "disease periodontal"[Title/Abstract] OR ("Disease"[MeSH Terms] OR "Disease"[All Fields] OR "Diseases"[All Fields] OR "disease s"[All Fields] OR "diseased"[All Fields])) AND "Periodontal"[Title/Abstract] OR "periodontal disease"[Title/Abstract] OR "Parodontosis"[Title/Abstract] OR "Parodontoses"[Title/Abstract] OR "pyorrhoea alveolaris"[Title/Abstract]) AND ("quercetin"[MeSH Terms] OR "quercetin"[Title/Abstract] OR ("effect"[All Fields] OR "effecting"[All Fields] OR "effective"[All Fields] OR "effectively"[All Fields] OR "effectiveness"[All Fields] OR "effectivenesses"[All Fields] OR "effectives"[All Fields] OR "effectivities"[All Fields] OR "effectivity"[All Fields] OR "effects"[All Fields]) AND "quercetin"[Title/Abstract]))

Study selection process:

A study selection process was conducted from the three consulted databases, which was divided into 3 stages by a reviewer (EA).

In the first stage, the titles of the articles were considered to identify and eliminate irrelevant studies.

In the second stage, articles were eliminated based on abstracts, considering the type of article, patient type, intervention type, study type, and types of outcome variables.

In the third and final stage, the full text of the article was read, and data were extracted to verify the suitability of the analyzed studies.

Data extraction:

Information was extracted from the studies according to the criteria: authors with the year of publication, study type (live studies, randomized clinical trials, in vitro studies, and animal studies), patient age, defect location, animals, sample preservation methods, sample extraction location, quercetin dose, and administration time.

Results assessment:

The risk of bias assessment was performed by a reviewer (EA) to analyze the methodological quality of the included articles.

For the evaluation of the quality of randomized controlled trials, the Cochrane 5.1.0 guide was used; publications were considered "low risk of bias" when all criteria were met, "high risk of bias" when one or more criteria were not met, and therefore the study was considered to have a possible bias that weakens the reliability of the results, and "uncertain bias" (either due to lack of information or uncertainty about the potential for bias). For the evaluation of the quality of in vitro studies, the modified ARRIVE and CONSORT scales were used.

Data synthesis:

To summarize and compare outcome variables among different studies, means of the values of the main variables were grouped according to the study type. Since the means found in the analyzed studies were derived from results obtained from clinical photographs, spectrophotometry, radiographs, immunofluorescence, analytics, biopsies, and live mouse analyses, it was necessary to calculate the weighted mean to obtain more representative and summarized results.

RESULTS:

Study Selection

A total of 100 articles were obtained from the initial search: Medline-Pubmed (n=47); SCOPUS (n=11); Web of Science (n=18). Of these publications, 17 studies were identified as potentially eligible through title and abstract screening. Full-text articles were thoroughly evaluated. Finally, 7 articles met the inclusion criteria and were included in the present systematic review.

Analysis of the Characteristics of Reviewed Studies:

In the present work, all 9 included articles involved the incorporation of quercetin in various samples. Of the articles included in the systematic review, 6 articles were in vitro, and 2 articles were mixed in vivo and in vitro. The number of samples in different studies was divided into 15 samples, 96 wells, 2000 cells, and 63 rats. The drug administration time varied from 24 hours to 7 days, with tests conducted at different intervals. According to the studies, the administered drug amounts were 500 ng, 40 mg/ml, 40 mg/kg, 50 mg/kg, 100-200-400 ng, and 100 mg/kg. Samples were divided into two, one for experimentation and one for control. Rats without pathologies were divided and maintained under 12 hours of light and 12 hours of darkness, with their molars examined (12–18).

Evaluation of Methodological Quality and Risk of Bias:

The risk of bias assessment of the selected studies is summarized in Tables 4, 5, and 6. The risk of bias in in vitro studies is assessed using the MODIFIED ARRIVE and CONSORT guidelines in Table 4. The average score is 14 out of 17 points. Therefore, we consider the review to have low bias.

The risk of bias in in vivo studies is assessed using the ARRIVE guidelines in Tables 5 and 6. The average score is 16 out of 17 points. Therefore, we consider the review to have low bias.

Synthesis of Results:

Anti-inflammatory Effect and Reduction of Peroxidation

Studies on the anti-inflammatory effect and reduction of peroxidation by quercetin reveal several significant findings. A decrease in free radicals and oxidative stress was observed, along with an increase in the expression of immune factors such as TGFB1. Additionally, quercetin was found to reduce the activity of enzymes responsible for degrading the extracellular matrix and increase the activity of inhibitors of these enzymes (12,14).

In experiments with human fibroblast cultures exposed to LPS, quercetin was shown to significantly reduce ROS levels and restore the activity of cellular antioxidant enzymes. A reduction in proinflammatory cytokine levels was also observed in rats treated with quercetin. Additionally, beneficial effects of quercetin were found in human periodontal ligament cells, reducing oxidative stress and increasing the expression of antioxidant enzymes (15).

In another study, the effects of quercetin on rats with periodontitis were evaluated, revealing a significant decrease in nitric oxide levels and lipid peroxidation markers after quercetin administration (16).

These findings suggest that quercetin has anti-inflammatory, antioxidant, and protective effects that may be useful in the treatment of diseases associated with inflammation and oxidative stress (18).

These results are depicted in Figure 1.

Reduction of bacterial load

In studies on bacterial load reduction, lotus extracts were found to be effective against various bacterial strains associated with periodontal diseases, such as *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Actinomyces viscosus*, *Actinomyces naeslundii*, *Fusobacterium nucleatum* and *Porphyromonas gingivalis*. After administration of different extracts, a bacteriostatic effect was observed, with a Minimum Inhibitory Concentration (MIC) between 1.25 and 5 mg/ml. Fraction-3, containing quercetin, showed the highest bacterial inhibitory effect, with MICs of 0.625 mg/ml for

Actinobacillus actinomycetemcomitans, 1.25 mg/ml for Actinomyces viscosus, Actinomyces naeslundii, and Porphyromonas gingivalis, and 0.625 mg/ml for Fusobacterium nucleatum (13).

In another study, the bacteriostatic effect of quercetin on simulated periodontal pockets was evaluated. It was observed that quercetin reduced the quorum sensing expression levels of plaque- and biofilm-forming bacteria, such as Pseudomonas Aeruginosa and S. Mutans, by 50% and 40%, respectively. A 50% and 30% decrease in comC and comD levels was also observed. These findings suggest that quercetin has a bacteriostatic effect by activating quorum sensing levels in bacteria (14).

In another study, the effect of quercetin on Porphyromonas gingivalis bacteria was evaluated. It was observed that quercetin caused damage to the membrane of the bacteria and also inhibited the activity of gingipains, proteolytic enzymes crucial for the colonization and pathogenicity of the bacteria (17).

These results are shown in graph 2.

How it acts on bone loss

In studies on the evaluation of bone loss, research was carried out on live rats. In total, 37 rats were included that received quercetin supplements and 21 that received a vehicle as a control. They were fitted with 5-0 silk ligatures on their left-sided molars to simulate gingival inflammation and alveolar bone loss typical of periodontitis (15).

After the experimentation, the bone loss of the rats was evaluated using CBCT. It was observed that on the right sides, both with quercetin administration and vehicle, bone loss remained almost the same. However, on the left sides, where the ligatures were applied, there was a mean reduction of 45% in bone loss in the rats that received quercetin compared to those that received the vehicle as a control (15).

These results are shown in graph 3.

DISCUSSION:

anti-inflammatory and peroxidation-reducing effect.

This review provides scientific evidence for anti-inflammatory and peroxidation-reducing effects in periodontal disease by quercetin supplementation. A significant reduction in free radicals was observed with specific doses of quercetin, along with changes in several factors and enzymes related to immune response and extracellular matrix degradation (12,14).

In addition, quercetin was found to reduce ROS levels and reverse the inhibition of antioxidant enzymes in cell cultures exposed to LPS. In animals, a reduction in proinflammatory cytokines and an increase in antioxidant enzymes was observed in periodontal ligament cells infected with periodontitis after quercetin administration (15).

These findings support the potential of quercetin to reduce peroxidation and exert anti-inflammatory effects through modulation of various cellular and enzymatic pathways, as confirmed by other previous studies (16,18).

Bacteriostatic and bactericidal effect

The study focuses on the effects of quercetin in reducing bacterial load in periodontal disease. Extracts of the Lotus plant, especially Fraction-3 containing quercetin, were found to have a bacteriostatic effect on several pathogenic bacterial strains associated with periodontal disease. This effect was observed on bacteria such as *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Actinomyces viscosus*, *Actinomyces naeslundii*, *Fusobacterium nucleatum*, and *Porphyromonas gingivalis*, suggesting the potential of quercetin to reduce periodontal bacterial load (13,14).

In addition, it was shown that quercetin can interfere with bacterial communication mechanisms, which affects the formation and development of bacterial biofilms. In a study specifically on the bacterium *Porphyromonas gingivalis*, quercetin was found to damage bacterial membranes and inhibit the activity of gingipains, key enzymes for bacterial virulence. These findings suggest that quercetin not only reduces bacterial load, but also inhibits enzyme activities important for bacterial virulence. These results

were supported by previous studies demonstrating the bacteriostatic effect of quercetin on different bacteria both in animal models and in vitro (17).

Reduction in Bone Loss

Moving on to the results of our third objective, focused on bone loss, where we investigated the effect of quercetin on periodontal disease, demonstrating its potential protective effect.

In studies conducted in rats, it was observed that those receiving quercetin supplements showed a significant reduction in alveolar bone loss, a characteristic of periodontitis. A total of 58 rats were used, with 37 receiving quercetin and 21 receiving a vehicle as control. Ligature technique on molars induced gingival inflammation and bone loss. CBCT radiograph results showed less alveolar bone loss in rats treated with quercetin compared to the control group, suggesting a protective effect of quercetin on bone loss associated with periodontal disease.

These results are consistent with previous studies demonstrating the potential of quercetin to modulate inflammation and protect against tissue bone destruction. Quercetin inhibits the production of inflammatory mediators and destructive enzymes, such as matrix metalloproteinases (MMPs), and may have beneficial effects on bone formation and mineralization, which could prevent bone loss in diseases like periodontitis (15).

Our findings are supported by previous studies showing that quercetin inhibits the activity of osteoclasts and promotes that of osteoblasts, as well as studies indicating a mitigating effect of quercetin on periodontal destruction in patients with periodontal disease (15).

CONCLUSIONS:

Main conclusion

1. The levels of free radicals and peroxidation markers decrease after the administration of quercetin.

Secondary conclusions

2. Bacteria after the administration of quercetin reduce their proliferation and pathogenicity. Therefore, we can confirm the bacteriostatic effect but we cannot confirm the bactericidal effect.
3. According to the bone levels analyzed, we can confirm that after the administration of quercetin there is a significant reduction in bone loss.

BIBLIOGRAFY

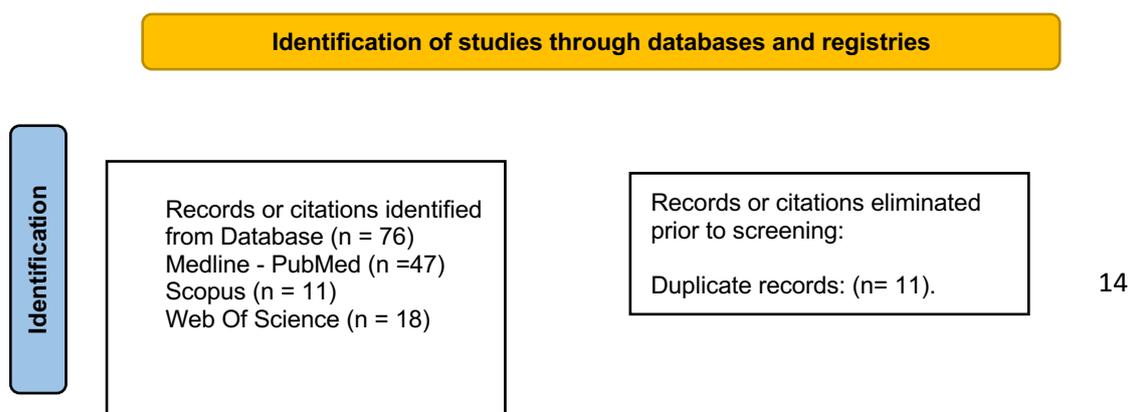
1. Loktionov AL, Konoplya AI, Lunev MA, et al. Immune and oxidant disorders in the pathogenesis of inflammatory periodontal diseases. *Immunologiya*. 2015;36(5):319–28.
2. Dannewitz B, Holtfreter B, Eickholz P. Periodontitis—therapy of a widespread disease. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2021;64(8):931–40.
3. Kwon TH, Lamster IB, Levin L. Current Concepts in the Management of Periodontitis. *Int Dent J [Internet]*. 2021;71(6):462–76.
4. Greabu M, Giampieri F, Melescanu Imre M, et al. Autophagy, one of the main steps in periodontitis pathogenesis and evolution. *Molecules*. 2020;25(18):1–16.
5. Li Q, Ouyang X, Lin J. The impact of periodontitis on vascular endothelial dysfunction. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12(September):1–11.
6. Lu W, Shi Y, Wang R, et al. Antioxidant activity and healthy benefits of natural pigments in fruits: A review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9).
7. Xu D, Hu MJ, Wang YQ, et al. Antioxidant activities of quercetin and its complexes for medicinal application. *Molecules*. 2019;24(6).
8. Li Y, Yao J, Han C, et al. Quercetin, inflammation and immunity. *Nutrients*. 2016;8(3):1–14.
9. Deepika, Maurya PK. Health Benefits of Quercetin in Age-Related Diseases. *Molecules*. 2022;27(8).

10. Demkovych A, Bondarenko Y, Hasiuk P. Effects of quercetin on antioxidant potential in the experimental periodontitis development. *Interv Med Appl Sci.* 2019 Mar;11(1):60–4.
11. Wei Y, Fu J, Wu W, et al. Quercetin prevents oxidative stress-induced injury of periodontal ligament cells and alveolar bone loss in periodontitis. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15(August):3509–22.
12. Gómez-Florit M, Monjo M, Ramis JM. Identification of Quercitrin as a Potential Therapeutic Agent for Periodontal Applications. *J Periodontol.* 2014;85(7):966–74.
13. Li M, Xu Z. Quercetin in a lotus leaves extract may be responsible for antibacterial activity. *Arch Pharm Res.* 2008;31(5):640–4.
14. Di Cristo F, Valentino A, De Luca I, et al. PLA Nanofibers for Microenvironmental-Responsive Quercetin Release in Local Periodontal Treatment. *Molecules.* 2022;27(7).
15. Mooney EC, Holden SE, Xia XJ, et al. Quercetin Preserves Oral Cavity Health by Mitigating Inflammation and Microbial Dysbiosis. *Front Immunol.* 2021;12(November):1–17.
16. Wei Y, Fu J, Wu W, et al. Quercetin prevents oxidative stress-induced injury of periodontal ligament cells and alveolar bone loss in periodontitis. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15:3509–22.
17. He Z, Zhang X, Song Z, et al. Quercetin inhibits virulence properties of *Porphyromonas gingivalis* in periodontal disease. *Sci Rep.* 2020;10(1).
18. Demkovych A. Effects of flavonol quercetin on activity of lipid peroxide oxidation in experimental bacterial-immune periodontitis. *Interv Med Appl Sci.* 2019;11(1):55–9.

Financing: None declared

Conflict of interest: None declared

Figure 1 Flowchart



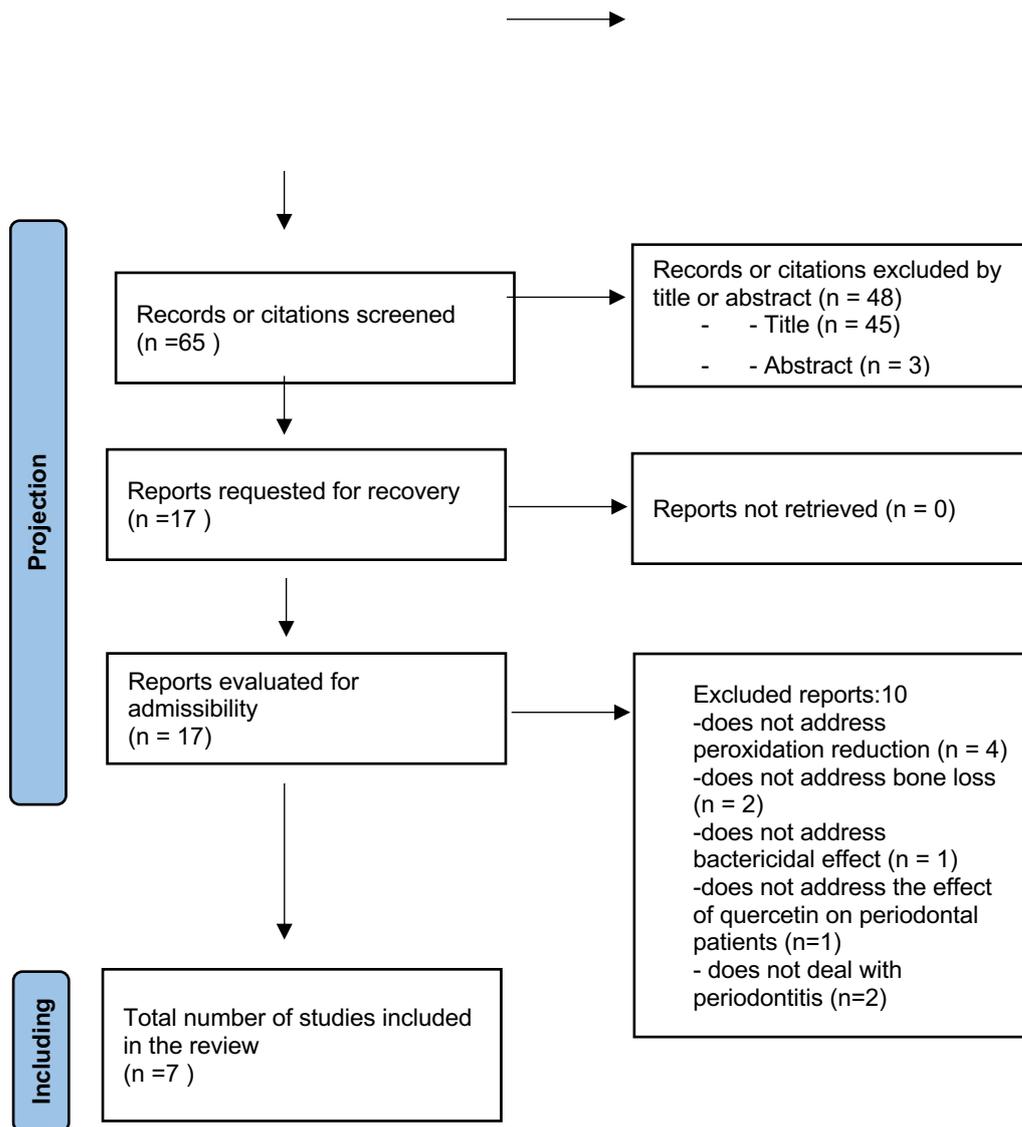


Table 4. Measurement of the risk of bias in the glass study with the MODIFIED ARRIVE AND CONSORT GUIDELINES

Author and year	title	summary	introduction	methods	summary	discussion	Conflict declaration	Publication in a peer-reviewed journal
-----------------	-------	---------	--------------	---------	---------	------------	----------------------	--

Gomez-Florit M. y cols (2014) (48)	(1)	(2)	(3)	(3)	(3)	(2)	(0)	(1)
Li M. y cols (2007) (42)	(1)	(2)	(3)	(3)	(3)	(2)	(0)	(1)
Di Cristo F. y cols (2022) (43)	(1)	(1)	(2)	(3)	(3)	(2)	(0)	(1)
Wei Y. Y cols (2021) (45)	(1)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(0)	(1)
He Z. (2020)(46)	(1)	(2)	(3)	(3)	(3)	(2)	(0)	(1)

Table 5. Measurement of risk of bias in the live study with the ARRIVE GUIDE

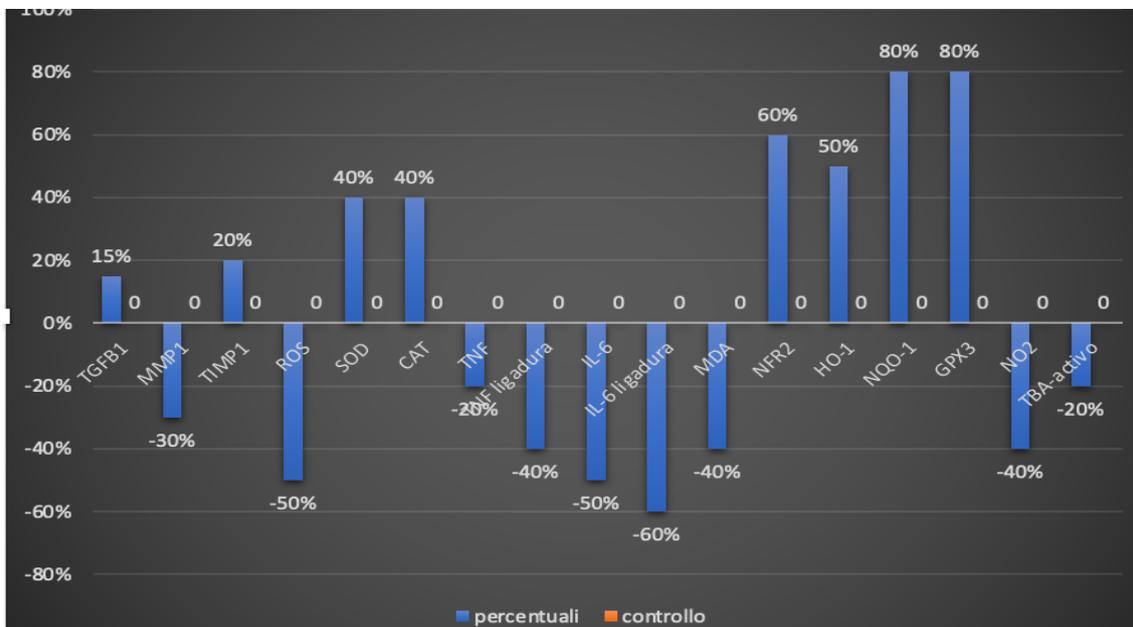
Author and year	description	degree
Mooney E. y cols (2021) (44)	Title	1
	abstract	3
	Introduction	3
	Methods	2
	Results	3
	Adverse events	2
	Discussion	2
	Conflict declaration	0

Tabla 6. Medición el riesgo de sesgo en el estudio en vivo con la GUÍA ARRIVE

Author and year	description	degree
Demkovich A. (2018)(47)	Title	1

	abstract	3
	Introduction	2
	Methods	3
	Results	3
	Adverse events	2
	Discussion	2
	Conflict declaration	0

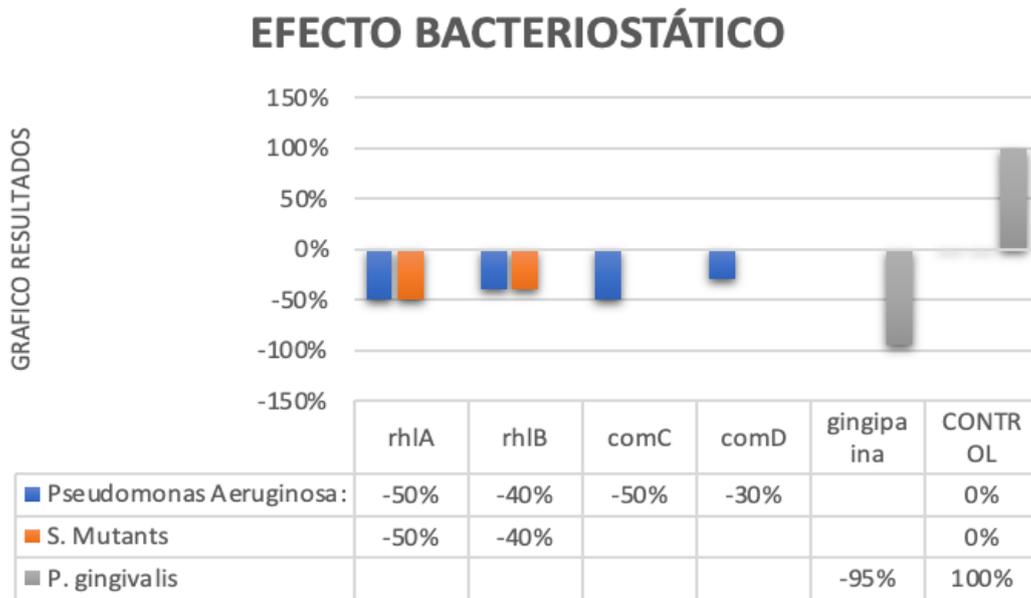
CHART 1: Evaluation of how the factors responsible for the anti-inflammatory effect and regulators of peroxidation vary



Explanation graph 1

This is the graph of our main objective of the study where we evaluate what effect quercetin has on factors and enzymes that cause inflammation or protect against it compared to a control where there is no this supply. In the graph you can see how each factor v.

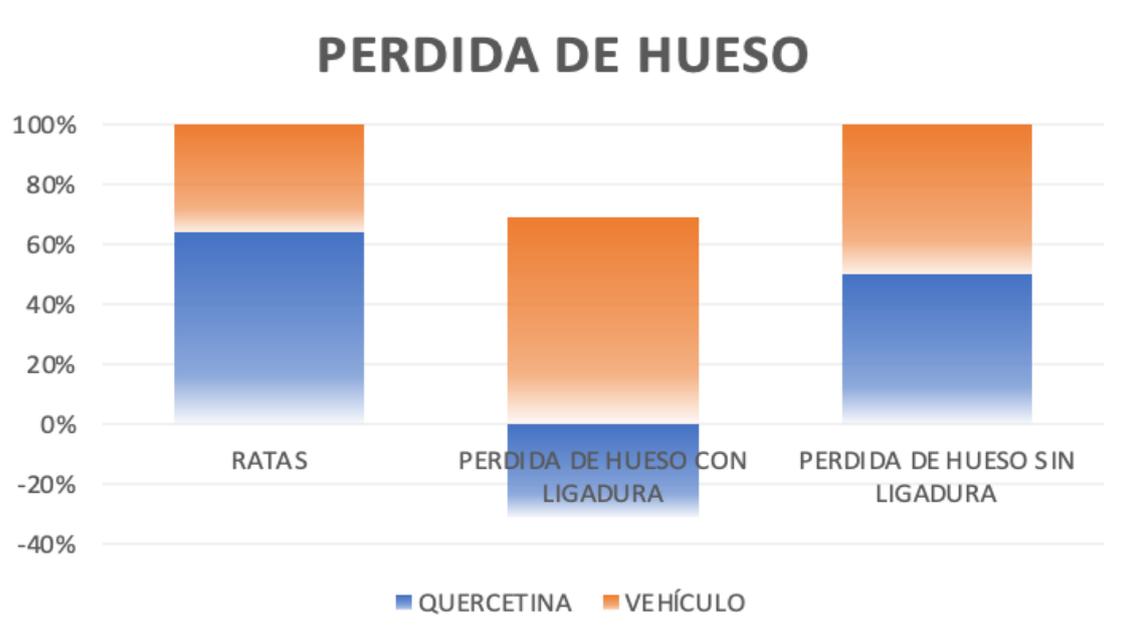
CHART 2: Evaluation of how the factors responsible for bacterial reproduction vary



Explanation graph 2

This is the graph of the second objective, which explains how quercetin has a bacteriostatic effect on the bacteria that participate in periodontal disease. It shows us how the bacterial load decreases by relating the values of certain bacterial genetic expression factors in a group with quercetin supply compared to another group that acts as a control where there is no quercetin supply.

CHART 3: Evaluation of how bone loss varies in mice given quercetin compared to those given vehicle



Graphic explanation 3

This is the graph of the results of the third objective that will look at how bone loss varies, the graph is divided into 2 colors, blue is equivalent to the supply of quercetin while orange is the supply of the vehicle. In the first rectangle we see in blue the rats with quercetin supply (Number = 37) while those with vehicle supply are orange (Number = 21), in the second rectangle there is between the two groups how the bone loss varies in the rats with mushroom ligation in the molars where in orange the bone loss with the vehicle is measured and in blue the percentage of loss that has in less where there is supply of quercetin with respect to where the vehicle is supplied and finally in the third rectangle is the difference between the two groups without any affectation.

**QUERCETINA COMO ANTIOXIDANTES Y SUBBENEFICIOS PARA LA SALUD BUCAL: A
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**Titulo corto: quercetina como antioxidantes y susbeneficios para la salud bucal: a
revisión sistemática**

Autor:

Enrico Altamura 1

Maria Inmaculada Romero 2

*1 5th year student of the Dentistry degree at the European University of Valencia,
Valencia, Spain.*

Correspondencia

Enrico Altamura

Campus de Valencia Paseo de la Alameda, 7

46010 Valencia

Resumen

Introducción: La periodontitis es una enfermedad oral bacteriana que causa inflamación, sangrado de encías y pérdida ósea. La quercetina, un antioxidante presente en frutas y verduras, ha mostrado efectos beneficiosos, incluida la capacidad de mitigar la inflamación y la peroxidación lipídica asociadas con la periodontitis.

En el objetivo principal evaluamos como la administración de quercetina tiene efecto antiinflamatorio y como baja los niveles de la peroxidación en la enfermedad periodontal. Como objetivos Secundarios evaluamos el efecto bacteriostático y bactericida y tercero evaluar cómo actúa en la perdida de hueso en paciente.

Materiales y Métodos: Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos PubMed, Scopus y Web Of Science sobre el efecto de la quercetina en la enfermedad periodontal.

Resultados: Una búsqueda electrónica en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science exploró el impacto de la quercetina en la enfermedad periodontal. Los hallazgos subrayan las propiedades antiinflamatorias de la quercetina, evidentes en la disminución de los radicales libres, el aumento de los factores inmunes TGFB1 y la inhibición de las enzimas que degradan la matriz. En particular, la quercetina demostró un efecto bacteriostático sobre las bacterias periodontales, reduciendo notablemente los niveles de detección de quórum y frenando la pérdida ósea.

Conclusión: La administración de quercetina conduce a una disminución en los niveles de radicales libres y marcadores de peroxidación, lo que sugiere su efecto antioxidante. Además, se observa una reducción en la proliferación y patogenicidad bacteriana, confirmando su efecto bacteriostático. Sin embargo, no se puede confirmar un efecto bactericida. Asimismo, se evidencia una reducción significativa en la pérdida ósea después de la administración de quercetina, respaldando su potencial efecto protector en este aspecto.

Palabras claves: Quercetin, Periodontitis, Anti-inflammatory, Bacteria

INTRODUCCIÓN:

La periodontitis es una enfermedad bacteriana oral que afecta a los tejidos periodontales, causando síntomas como inflamación, sangrado gingival, pérdida de apego y resorción ósea. Los microorganismos patógenos desencadenan una respuesta inmune que resulta en la destrucción del periodonto. La gingivitis, inflamación sin pérdida de apego, precede a la periodontitis, donde se pierde apego y hay migración apical de la encía y resorción ósea. Esta enfermedad es un problema mundial, con una alta prevalencia que aumenta con la edad (1–5).

El tratamiento temprano es crucial para prevenir la pérdida dental y complicaciones sistémicas. Los microorganismos periodontales pueden ingresar al torrente sanguíneo y contribuir a enfermedades cardiovasculares y respiratorias. Los antioxidantes, presentes en frutas y verduras, tienen varios efectos positivos en el cuerpo humano, incluida la capacidad de neutralizar la peroxidación lipídica.

La quercetina, un flavonoide antioxidante presente en frutas y verduras, ha demostrado tener efectos beneficiosos para la salud, incluida la capacidad de inhibir la peroxidación lipídica (6-8).

Los estudios sugieren que la quercetina puede ayudar a mitigar la inflamación asociada con la periodontitis al neutralizar el exceso de peroxidación, manteniendo así la homeostasis intracelular y reduciendo el riesgo de daño celular y tisular (8-11).

El objetivo de la presente revisión fue revisar sistemáticamente la siguiente pregunta ¿La administración de quercetina en pacientes periodontales, reduce la carga bacteriana y tiene efecto antiinflamatorio? Para ello se evaluaron, en primer lugar, las cantidades de radicales libres y los marcadores de la peroxidación, en segundo lugar, se evaluó el efecto en la población bacteriana y el efecto en la pérdida de hueso.

MATERIALES:

La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo la declaración de la guía PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses).

Pregunta PIO

El formato de la pregunta se estableció de la siguiente manera:

- P (población): pacientes periodontales
- I (intervención): pacientes periodontales que asumen quercetina
- O (resultados): reducción de la peroxidación y efecto antiinflamatorio
- O 2: reducción de la carga bacteriana
- O 3: reducción de la pérdida de hueso

Criterios de elegibilidad:

Los criterios de inclusión:

Fueron incluidos artículos como: estudios en vivo, estudio en vitro, ensayos clínicos aleatorizados y estudio en animales. Se incluyeron artículos que tratan acerca del uso y la administración de la quercetina en pacientes que sufren de enfermedad periodontal, estudios acerca del efecto antiinflamatorio de la quercetina en la cavidad oral y estudios que se centran en la reducción de la peroxidación aportada por la quercetina. Fueron incluidos artículos en inglés publicados entre 2002 y 2023.

Los criterios de exclusión:

Fueron excluidos artículos tales como: revisiones sistemáticas, revisiones bibliográficas, metaanálisis, reporte de un solo caso, cartas o comentarios al editor, informes de expertos y artículos duplicados. Se excluyeron también los artículos con muestras mixtas de pacientes sanos y con periodontitis, artículos que no tratan de quercetina, artículos que no tratan de reducción de peroxidación o del efecto antiinflamatorio, artículos que no tratan de la reducción de la carga bacteriana, artículos que no tratan de la reducción de pérdida de hueso, artículos que no tratan del efecto en la cicatrización.

Fuente de información y estrategia de búsqueda:

Una vez enfocado el tema, fueron utilizados las bases de datos Medline-Pubmed (United States National Library of Medicine), Web of Science y Scopus para realizar una búsqueda sobre los artículos acerca del efecto de la administración de quercetina en los pacientes periodontales, publicados desde 2002 hasta 2023, con las siguientes palabras clave: “periodontitis”, “periodontal diseases”, “chronic periodontitis” “adult periodontitis”, “quercetin”, “quercetin effect”, “bactericidal effect”, “anti-inflammatory effect”, “interleukins”. Estas palabras claves fueron combinadas con los operadores

booleanos AND, OR, NOT, así como con los términos controlados (“Mesh” para Pubmed) con el fin de obtener los mejores y más amplios resultados de búsqueda.

La búsqueda en PubMed fue la siguiente: (((("chronic periodontitis"[MeSH Terms] OR "chronic periodontitis"[Title/Abstract] OR ("Chronic"[All Fields] OR "chronical"[All Fields] OR "chronically"[All Fields] OR "chronicities"[All Fields] OR "chronicity"[All Fields] OR "chronicization"[All Fields] OR "chronics"[All Fields]) AND "Periodontitides"[Title/Abstract]) OR ("Periodontal"[All Fields] OR "periodontally"[All Fields] OR "periodontically"[All Fields] OR "periodontics"[MeSH Terms] OR "periodontics"[All Fields] OR "periodontic"[All Fields] OR "Periodontitis"[MeSH Terms] OR "Periodontitis"[All Fields] OR "Periodontitides"[All Fields]) AND "Chronic"[Title/Abstract]) OR "periodontitis chronic"[Title/Abstract] OR "adult periodontitis"[Title/Abstract] OR ("Adult"[MeSH Terms] OR "Adult"[All Fields] OR "adults"[All Fields] OR "adult s"[All Fields]) AND "Periodontitides"[Title/Abstract]) OR ((("Periodontal"[All Fields] OR "periodontally"[All Fields] OR "periodontically"[All Fields] OR "periodontics"[MeSH Terms] OR "periodontics"[All Fields] OR "periodontic"[All Fields] OR "Periodontitis"[MeSH Terms] OR "Periodontitis"[All Fields] OR "Periodontitides"[All Fields]) AND "Adult"[Title/Abstract]) OR "periodontitis adult"[Title/Abstract] OR "periodontal treatment"[Title/Abstract] OR (((("Periodontal"[All Fields] OR "periodontally"[All Fields] OR "periodontically"[All Fields] OR "periodontics"[MeSH Terms] OR "periodontics"[All Fields] OR "periodontic"[All Fields] OR "Periodontitis"[MeSH Terms] OR "Periodontitis"[All Fields] OR "Periodontitides"[All Fields]) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "therapies"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapy s"[All Fields] OR "therapys"[All Fields])) OR "title abstract"[All Fields]) OR "nonsurgical periodontal therapy"[Title/Abstract] OR "non surgical periodontal therapy"[Title/Abstract] OR "Periodontitis"[MeSH Terms] OR "Periodontitis"[Title/Abstract] OR "Periodontitides"[Title/Abstract] OR "Pericementitis"[Title/Abstract] OR "periodontal diseases"[MeSH Terms] OR "periodontal diseases"[Title/Abstract] OR "disease periodontal"[Title/Abstract] OR ("Disease"[MeSH Terms] OR "Disease"[All Fields] OR "Diseases"[All Fields] OR "disease

s"[All Fields] OR "diseased"[All Fields])) AND "Periodontal"[Title/Abstract]) OR "periodontal disease"[Title/Abstract] OR "Parodontosis"[Title/Abstract] OR "Parodontoses"[Title/Abstract] OR "pyorrhea alveolaris"[Title/Abstract]) AND ("quercetin"[MeSH Terms] OR "quercetin"[Title/Abstract] OR ("effect"[All Fields] OR "effecting"[All Fields] OR "effective"[All Fields] OR "effectively"[All Fields] OR "effectiveness"[All Fields] OR "effectivenesses"[All Fields] OR "effectives"[All Fields] OR "effectivities"[All Fields] OR "effectivity"[All Fields] OR "effects"[All Fields]) AND "quercetin"[Title/Abstract]))

Proceso de selección de estudios:

Fue realizado un proceso de selección de los estudios de las tres bases de datos consultadas que se ha dividido en 3 etapas por parte de un revisor (EA).

En la primera etapa se tuvo en consideración el título de los artículos con la finalidad de identificar para eliminar los estudios irrelevantes.

En la segunda etapa se eliminaban los artículos según los resúmenes (abstract) considerando el tipo de artículo, tipo de pacientes, tipo de intervención, tipo de estudio y tipos de variables de resultados. En la tercera y última etapa se ha procedido a la lectura del artículo completo (full text) y se han extraído los datos para comprobar la idoneidad de los estudios analizados.

Extracción de datos:

La información fue extraída de los estudios según los criterios: autores con el año de publicación, tipo de estudio (estudios en vivo, estudios clínicos aleatorizados, estudios in vitro y estudios en animales), edad del paciente, localización defecto, animales, métodos de conservación de la muestra, localización de extracción de la muestra, dosis de quercetina, tiempo de administración.

Valoración de resultados:

La valoración del riesgo de sesgo fue evaluada por un revisor (EA) con el objetivo de analizar la calidad metodológica de los artículos incluidos.

Para la evaluación de la calidad de los estudios clínicos controlados aleatorizados se utilizó la guía Cochrane 5.1.0; las publicaciones fueron consideradas de “bajo riesgo de sesgo” cuando cumplían todos los criterios, “alto riesgo de sesgo” cuando no se cumplía uno o más criterios y por tanto se considera que el estudio presenta un sesgo posible que debilita la fiabilidad de los resultados y “sesgo incierto” (ya fuera por falta de información o incertidumbre sobre el potencial de sesgo). Para la evaluación de calidad de los estudios in-vitro se utilizó la escala modificada de ARRIVE y CONSORT.

Síntesis de datos:

Con la finalidad de resumir y comparar las variables de los resultados entre los diferentes estudios, las medias de los valores de las variables principales fueron agrupadas según el tipo de estudio. Puesto que las medias encontradas en los estudios analizados procedían de resultados dados por fotografías clínicas, espectrofotometría, radiografías, inmunofluorescencias, analíticas, biopsia y análisis en vivo sobre ratón fue necesario calcular la media ponderada con el fin de obtener unos resultados más representativos y resumidos.

RESULTADOS:

Selección de estudio

Se obtuvieron un total de 100 artículos a partir de la búsqueda inicial: Medline-Pubmed (n= 47); SCOPUS (n= 11); Web of Science (n= 18). De estas publicaciones, se identificaron 17 estudios como potencialmente elegibles con el cribado por títulos resúmenes. Los artículos de texto completos fueron evaluados a fondo. Por fin, 7 artículos cumplían con los criterios de inclusión y por eso fueron incluidos en la presente revisión sistemática.

Análisis de las características de los estudios revisados:

En el presente trabajo, los 9 artículos incluidos en todas las muestras hay incorporación de quercetina. De los artículos incluidos en la revisión sistemática, de los cuales 6 artículos son in vitro, 2 artículos son mixtos in vivo y in vitro. El número de muestras en los diferentes estudios se dividen en 15 muestras, 96 pozos, 2000 células y 63 ratas. El tiempo de administración del fármaco variaba desde las 24 horas hasta los 7 días, realizando pruebas en diferentes momentos. Según los estudios la cantidad suministrada del fármaco fue 500ng, 40mg/ml, 40mg/Kg, 50mg/Kg, 100-200-400ng, 100mg/Kg. Las muestras estaban divididas en dos una para la experimentación y una de control. Las ratas no tenían patologías fueron divididos y mantenidos en 12 horas de luz y 12 horas de oscuro, de ellos fueron examinados los molares (12-18).

Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

La valoración del riesgo de sesgo de los estudios seleccionados se resume en las tablas 4, 5 y 6.

El riesgo de sesgo en los estudios in vitro está evaluado con la guía MODIFICADA DE ARRIVE Y CONSORT en la tabla 4. La medición media es de 14 puntos sobre 17. Por esto consideramos la revisión de bajo sesgo.

El riesgo de sesgo en los estudios in vivo está evaluado con la guía ARRIVE en la tabla 5 y 6. La medición media es de 16 puntos sobre 17. Por esto consideramos la revisión de bajo sesgo.

Síntesis de resultados:

Efecto antiinflamatorio y reducción de la peroxidación

Los estudios sobre el efecto antiinflamatorio y la reducción de la peroxidación mediante la quercetina muestran varios hallazgos importantes. Se observó una disminución de los radicales libres y del estrés oxidativo, así como un aumento en la expresión de factores inmunes como TGF β 1. Además, se encontró que la quercetina reducía la actividad de enzimas responsables de la degradación de la matriz extracelular y aumentaba la actividad de inhibidores de estas enzimas.

En experimentos con cultivos de fibroblastos humanos expuestos a LPS, se demostró que la quercetina reducía significativamente los niveles de ROS y restauraba la actividad de enzimas antioxidantes celulares. También se observó una reducción en los niveles de citoquinas proinflamatorias en ratas tratadas con quercetina (12-14).

Además, se encontró que la quercetina tenía efectos beneficiosos en células del ligamento periodontal humano, reduciendo el estrés oxidativo y aumentando la expresión de enzimas antioxidantes (15).

En otro estudio, se evaluaron los efectos de la quercetina en ratas con periodontitis, encontrando una disminución significativa en los niveles de óxido nítrico y en los marcadores de peroxidación lipídica después de la administración de quercetina (16).

Estos hallazgos sugieren que la quercetina tiene efectos antiinflamatorios, antioxidantes y protectores que pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con la inflamación y el estrés oxidativo (18).

Estos resultados lo encontramos en el grafico 1.

Reducción de la carga bacteriana

En los estudios sobre la reducción de la carga bacteriana, se encontró que los extractos de loto fueron efectivos contra diversas cepas bacterianas asociadas a enfermedades periodontales, como *Actinobacilo actinomycetemcomitans*, *Actinomyces viscosus*, *Actinomyces naeslundii*, *Fusobacterium nucleatum* y *Porphyromonas gingivalis*. Tras administrar diferentes extractos, se observó un efecto bacteriostático, con una Concentración Inhibitoria Mínima (MIC) entre 1,25 y 5 mg/ml. La fracción-3, que contiene quercetina, mostró el mayor efecto inhibitorio bacteriano, con MIC de 0,625 mg/ml para *Actinobacilo actinomycetemcomitans*, 1,25 mg/ml para *Actinomyces viscosus*, *Actinomyces naeslundii*, y *Porphyromonas gingivalis*, y 0,625 mg/ml para *Fusobacterium nucleatum* (13).

En otro estudio, se evaluó el efecto bacteriostático de la quercetina en la simulación de bolsas periodontales. Se observó que la quercetina redujo los niveles de expresión de quorum sensing de las bacterias formadoras de placa y biopelícula, como *Pseudomonas Aeruginosa* y *S. Mutans*, en un 50% y 40% respectivamente. También se observó una disminución del 50% y 30% en los niveles de comC y comD. Estos hallazgos sugieren que

la quercetina tiene un efecto bacteriostático al activar los niveles de quorum sensing en las bacterias (14).

En otro estudio, se evaluó el efecto de la quercetina en la bacteria *Porphyromonas gingivalis*. Se observó que la quercetina causaba daños en la membrana de las bacterias y además inhibía la actividad de las gingipainas, enzimas proteolíticas cruciales para la colonización y patogenicidad de las bacterias (17).

Estos resultados lo encontramos en el grafico 2.

Cómo actúa en la pérdida de hueso

En los estudios sobre la evaluación de la pérdida ósea, se llevó a cabo una investigación en ratas en vivo. En total, se incluyeron 37 ratas que recibieron suplementos de quercetina y 21 que recibieron un vehículo como control. Se les colocaron ligaduras de seda 5-0 en los molares del lado izquierdo para simular la inflamación gingival y la pérdida ósea alveolar típica de la periodontitis (15).

Después de la experimentación, se evaluó la pérdida ósea de las ratas utilizando CBCT. Se observó que en los lados derechos, tanto con la administración de quercetina como con el vehículo, la pérdida ósea permaneció casi igual. Sin embargo, en los lados izquierdos, donde se aplicaron las ligaduras, se registró una reducción media del 45% en la pérdida ósea en las ratas que recibieron quercetina en comparación con aquellas que recibieron el vehículo como control (15).

Estos resultados lo encontramos en el grafico 3.

DISCUSIÓN:

Efecto antiinflamatorio y reducción de la peroxidación

Esta revisión ofrece evidencia científica sobre los efectos antiinflamatorios y de reducción de peroxidación en la enfermedad periodontal mediante el suplemento de quercetina. Se observó una reducción significativa de radicales libres con dosis específicas de quercetina, junto con cambios en varios factores y enzimas relacionados con la respuesta inmune y la degradación de la matriz extracelular (12-14).

Además, se encontró que la quercetina reduce los niveles de ROS y revierte la inhibición de enzimas antioxidantes en cultivos celulares expuestos a LPS. En animales, se observó una reducción en las citoquinas proinflamatorias y un aumento de enzimas

antioxidantes en células del ligamento periodontal infectadas con periodontitis después de la administración de quercetina (15).

Estos hallazgos respaldan el potencial de la quercetina para reducir la peroxidación y ejercer efectos antiinflamatorios a través de la modulación de diversas vías celulares y enzimáticas, como lo confirman otros estudios previos (16-18).

Efecto bacteriostático y bactericida

El estudio se enfoca en los efectos de la quercetina en la reducción de la carga bacteriana en la enfermedad periodontal. Se encontró que los extractos de la planta de Loto, especialmente la Fracción-3 que contiene quercetina, tienen un efecto bacteriostático en varias cepas bacterianas patógenas asociadas con la enfermedad periodontal. Este efecto se observó en bacterias como *Actinobacilo actinomycetemcomitans*, *Actinomyces viscosus*, *Actinomyces naeslundii*, *Fusobacterium nucleatum* y *Porphyromonas gingivalis*, lo que sugiere el potencial de la quercetina para reducir la carga bacteriana periodontal (13-14).

Además, se demostró que la quercetina puede interferir en los mecanismos de comunicación bacteriana, lo que afecta la formación y desarrollo de biopelículas bacterianas. En un estudio específico sobre la bacteria *Porphyromonas gingivalis*, se encontró que la quercetina daña las membranas bacterianas e inhibe la actividad de las gingipainas, enzimas clave para la virulencia bacteriana. Estos hallazgos sugieren que la quercetina no solo reduce la carga bacteriana, sino que también inhibe actividades enzimáticas importantes para la virulencia bacteriana. Estos resultados fueron respaldados por estudios previos que demostraron el efecto bacteriostático de la quercetina en diferentes bacterias tanto en modelos animales como in vitro (17).

Reducción en la pérdida de hueso

Ahora continuamos con los resultados de nuestro tercer objetivo, centrado en la pérdida ósea, donde investigamos el efecto de la quercetina en la enfermedad periodontal, evidenciando su potencial efecto protector.

En estudios realizados en ratas, se observó que aquellas que recibieron suplementos de quercetina mostraron una significativa reducción en la pérdida de hueso alveolar, característica de la periodontitis. Se utilizaron 58 ratas, 37 de las cuales recibieron quercetina y 21 recibieron un vehículo como control. La técnica de ligadura en los

molares indujo inflamación gingival y pérdida ósea. Los resultados de radiografías CBCT mostraron una menor pérdida ósea alveolar en las ratas tratadas con quercetina en comparación con el grupo de control, lo que sugiere un efecto protector de la quercetina en la pérdida ósea asociada con la enfermedad periodontal.

Estos resultados concuerdan con estudios previos que demostraron el potencial de la quercetina en modular la inflamación y proteger contra la destrucción del tejido óseo. La quercetina inhibe la producción de mediadores inflamatorios y enzimas destructivas, como las metaloproteinasas de matriz (MMPs), y puede tener efectos beneficiosos sobre la formación y mineralización ósea, lo que podría prevenir la pérdida ósea en enfermedades como la periodontitis (15).

Nuestros resultados son respaldados por estudios previos que muestran que la quercetina inhibe la actividad de los osteoclastos y promueve la de los osteoblastos, así como estudios que indican un efecto mitigador de la quercetina en la destrucción periodontal en pacientes con enfermedad periodontal (15).

CONCLUSIÓN:

Conclusión principal

1. Los niveles de radicales libre y de marcadores de peroxidación disminuyen después de la administración de quercetina.

Conclusiones secundarias

2. Las bacterias después de la administración de quercetina reducen su proliferación y patogenicidad por esto podemos confirmar el efecto bacteriostático pero no podemos confirmar el efecto bactericida.
3. Según los niveles óseo analizados podemos confirmar que después de la administración de quercetina hay una reducción importante en la pérdida ósea .

BIBLIOGRAFIA

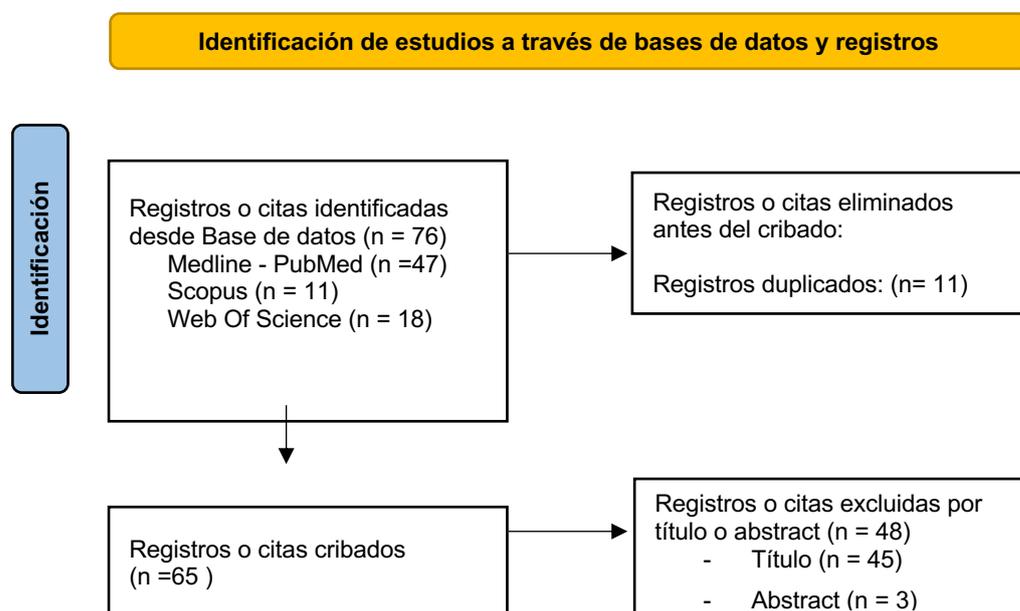
1. Loktionov AL, Konoplya AI, Lunev MA, et al. Immune and oxidant disorders in the pathogenesis of inflammatory periodontal diseases. *Immunologiya*. 2015;36(5):319–28.
2. Dannewitz B, Holtfreter B, Eickholz P. Periodontitis—therapy of a widespread disease. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2021;64(8):931–40.
3. Kwon TH, Lamster IB, Levin L. Current Concepts in the Management of Periodontitis. *Int Dent J* [Internet]. 2021;71(6):462–76.
4. Greabu M, Giampieri F, Melescanu Imre M, et al. Autophagy, one of the main steps in periodontitis pathogenesis and evolution. *Molecules*. 2020;25(18):1–16.
5. Li Q, Ouyang X, Lin J. The impact of periodontitis on vascular endothelial dysfunction. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12(September):1–11.
6. Lu W, Shi Y, Wang R, et al. Antioxidant activity and healthy benefits of natural pigments in fruits: A review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9).
7. Xu D, Hu MJ, Wang YQ, et al. Antioxidant activities of quercetin and its complexes for medicinal application. *Molecules*. 2019;24(6).
8. Li Y, Yao J, Han C, et al. Quercetin, inflammation and immunity. *Nutrients*. 2016;8(3):1–14.
9. Deepika, Maurya PK. Health Benefits of Quercetin in Age-Related Diseases. *Molecules*. 2022;27(8).
10. Demkovych A, Bondarenko Y, Hasiuk P. Effects of quercetin on antioxidant potential in the experimental periodontitis development. *Interv Med Appl Sci*. 2019 Mar;11(1):60–4.
11. Wei Y, Fu J, Wu W, et al. Quercetin prevents oxidative stress-induced injury of periodontal ligament cells and alveolar bone loss in periodontitis. *Drug Des Devel Ther*. 2021;15(August):3509–22.
12. Gómez-Florit M, Monjo M, Ramis JM. Identification of Quercitrin as a Potential Therapeutic Agent for Periodontal Applications. *J Periodontol*. 2014;85(7):966–74.
13. Li M, Xu Z. Quercetin in a lotus leaves extract may be responsible for antibacterial activity. *Arch Pharm Res*. 2008;31(5):640–4.

14. Di Cristo F, Valentino A, De Luca I, et al. PLA Nanofibers for Microenvironmental-Responsive Quercetin Release in Local Periodontal Treatment. *Molecules*. 2022;27(7).
15. Mooney EC, Holden SE, Xia XJ, et al. Quercetin Preserves Oral Cavity Health by Mitigating Inflammation and Microbial Dysbiosis. *Front Immunol*. 2021;12(November):1–17.
16. Wei Y, Fu J, Wu W, et al. Quercetin prevents oxidative stress-induced injury of periodontal ligament cells and alveolar bone loss in periodontitis. *Drug Des Devel Ther*. 2021;15:3509–22.
17. He Z, Zhang X, Song Z, et al. Quercetin inhibits virulence properties of *Porphyromonas gingivalis* in periodontal disease. *Sci Rep*. 2020;10(1).
18. Demkovych A. Effects of flavonol quercetin on activity of lipid peroxide oxidation in experimental bacterial-immune periodontitis. *Interv Med Appl Sci*. 2019;11(1):55–9.

Financiamiento: ninguno declarado.

Conflicto de interés: ninguno declarado.

Figura 1 Flowchar



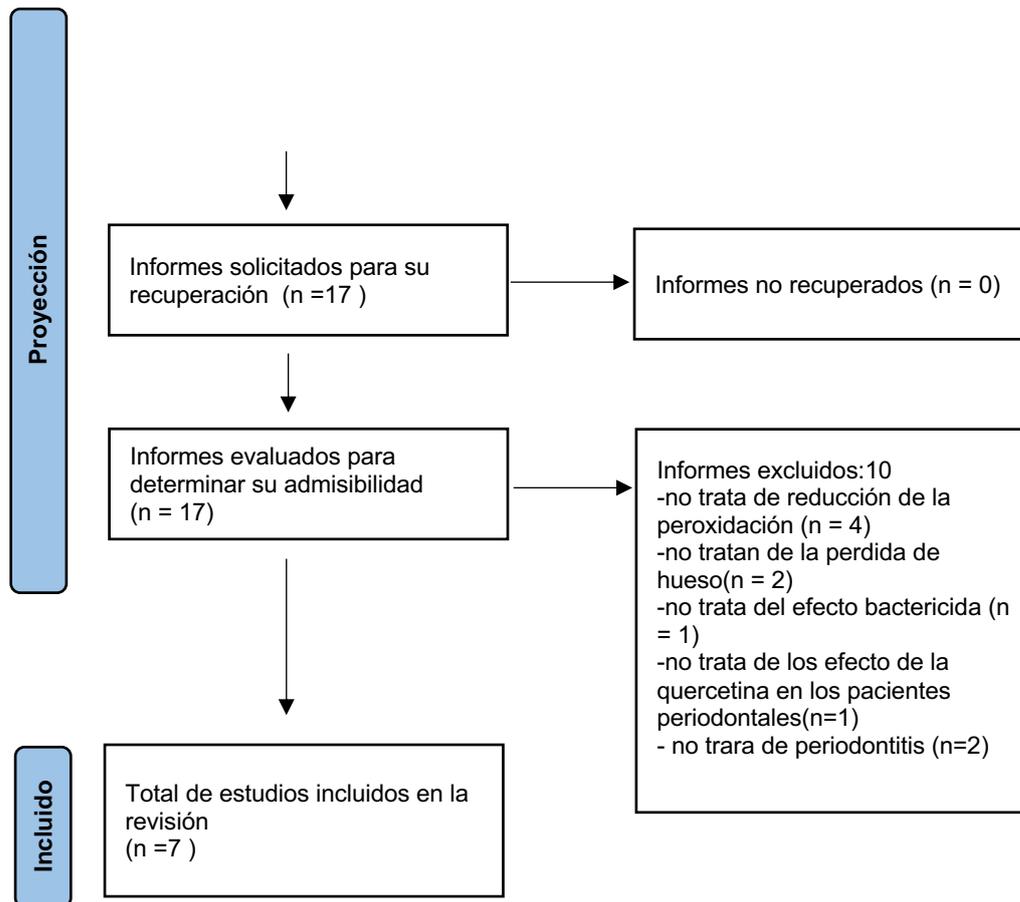


Tabla 4. Medición el riesgo de sesgo en el estudio en vitro con la GUÍA MODIFICADA ARRIVE Y CONSORT

Autor y año	título	resumen	introducción	métodos	resultados	discusión	Declaración de conflictos	Publicación en una revista revisada por pares
Gomez-Florit M. y cols (2014) (48)	(1)	(2)	(3)	(3)	(3)	(2)	(0)	(1)
Li M. y cols (2007) (42)	(1)	(2)	(3)	(3)	(3)	(2)	(0)	(1)
Di Cristo F. y cols (2022) (43)	(1)	(1)	(2)	(3)	(3)	(2)	(0)	(1)
Wei Y. Y cols (2021) (45)	(1)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(0)	(1)

He Z. (2020)(46)	(1)	(2)	(3)	(3)	(3)	(2)	(0)	(1)
------------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Tabla 5. Medición el riesgo de sesgo en el estudio en vivo con la GUÍA ARRIVE

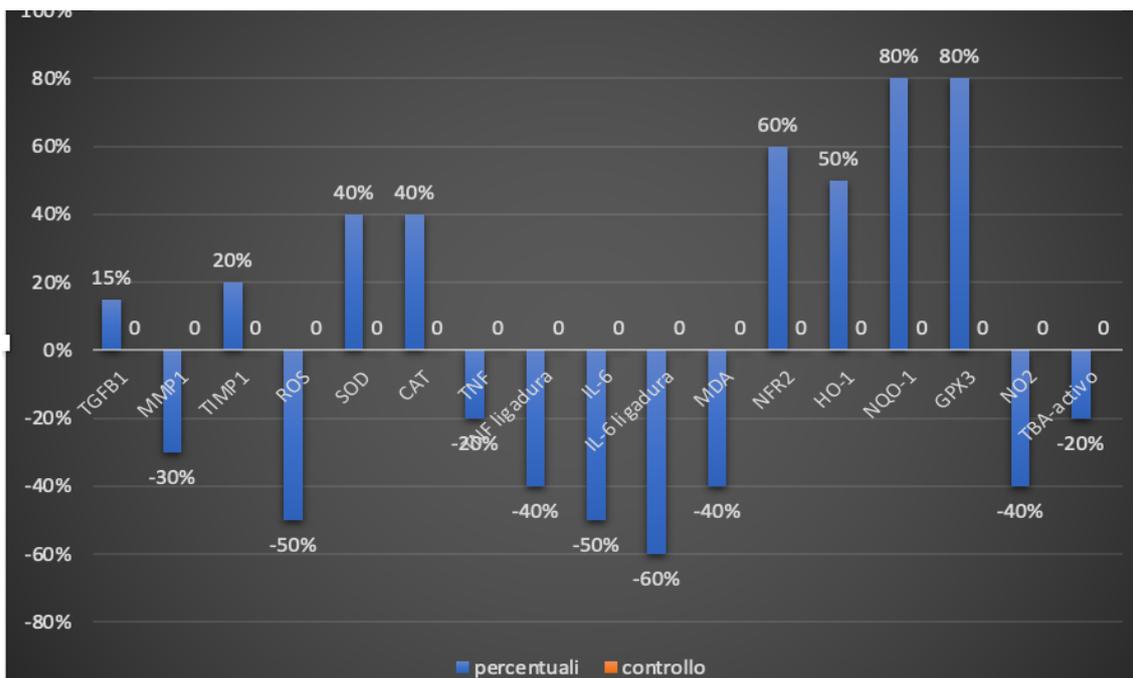
Autor y año	descripción	grado
Mooney E. y cols (2021) (44)	Título	1
	abstract	3
	Introducción	3
	Métodos	2
	Resultados	3
	Eventos adversos	2
	Discusión	2
	Declaración de conflictos	0

Tabla 6. Medición el riesgo de sesgo en el estudio en vivo con la GUÍA ARRIVE

Autor y año	descripción	grado
Demkovich A. (2018)(47)	Título	1
	abstract	3
	Introducción	2
	Métodos	3
	Resultados	3
	Eventos adversos	2
	Discusión	2

	Declaración de conflictos	0
--	---------------------------	---

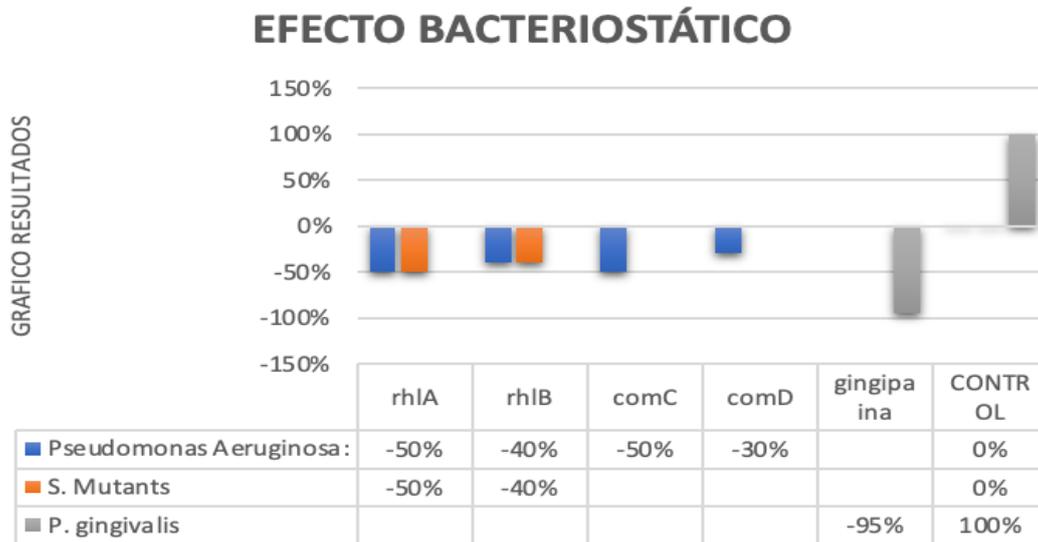
GRAFICO 1: Evaluación de cómo varían los factores responsables del efecto antiinflamatorio y reguladores de la peroxidación



Explicación grafico 1

Esto es el grafico del nuestro objetivo principal del estudio donde evaluamos como que efecto tiene la quercetina en factores y enzimas que provocan inflamación o que protegen de esta respecto a un control donde no hay esta suministración. En el grafico se puede apreciar como varia cada factor.

GRAFICO 2: Evaluación de cómo varían los factores responsables de la reproducción bacteriana.

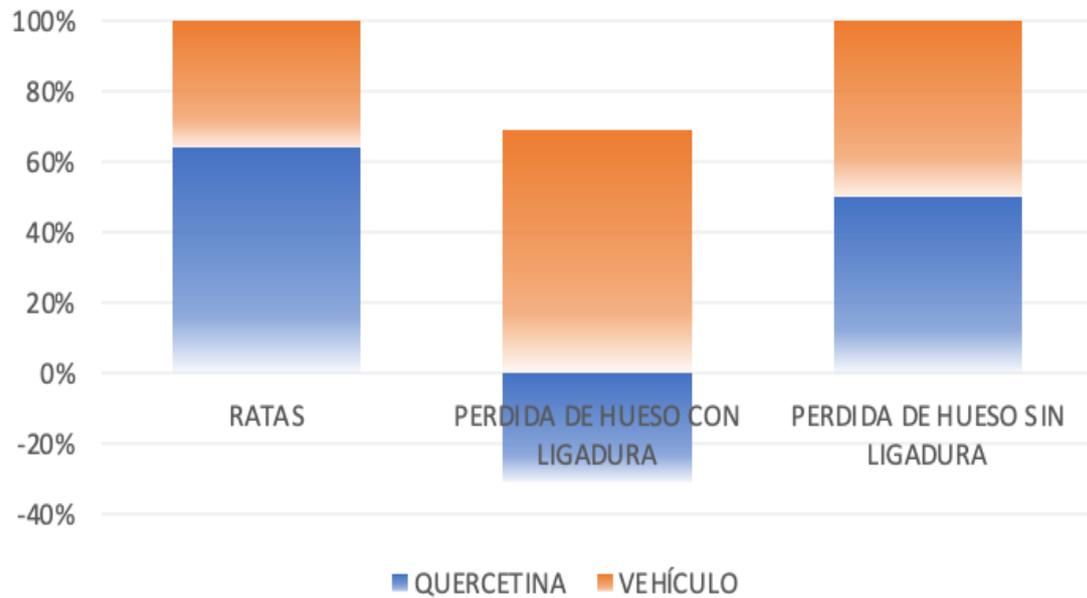


Explicación grafico 2

Este es el grafico del segundo objetivo, donde se explica como la quercetina tiene efecto bacteriostático en las bacterias que participan en la enfermedad periodontal. Nos demuestra cómo disminuye la carga bacteriana relacionando los valores de determinados factores de expresión genética bacteriana en un grupo con suministración de quercetina respecto a otro grupo que hace de control donde no hay suministración de quercetina.

GRAFICO 3: Evaluación de cómo varía la pérdida de hueso en ratones con suministro de quercetina en comparación con aquellos con vehículo

PERDIDA DE HUESO



Explicación gráfico 3

Este es el gráfico de los resultados del tercer objetivo que va a mirar como varía la pérdida de hueso, el gráfico se divide en 2 colores, el azul equivale a la administración de quercetina mientras que el naranja es la administración del vehículo. En el primer rectángulo vemos en azul las ratas con administración de quercetina (Número= 37) mientras que la con administración de vehículo son la naranja (Número=21), en el segundo rectángulo hay entre los dos grupos como varíe la pérdida de hueso en las ratas con ligadura de seta en los molares donde en naranja se mide la pérdida de hueso con el vehículo y en azul el porcentaje de pérdida que tiene en menos donde hay administración de quercetina respecto a donde se suministra el vehículo y por fin en el tercer rectángulo es la diferencia entre los dos grupos sin ninguna afectación.