

La quercetina es un flavonoide ampliamente distribuido en el reino vegetal. Se trata de un compuesto polifenólico presente naturalmente en vegetales, frutas, bebidas no alcohólicas y plantas medicinales (Ginkgo biloba, Tilia spp., Aesculus hippocastanum, etc). Por ejemplo abunda en manzanas, cebollas, té y vino tinto, en donde aparece como glucósido. Dependiendo de la dieta, el consumo de quercetina para la alimentación llega a superar los 500 mg diarios (1-2-3)

Propiedades

Actividad Antioxidante: Entre las principales virtudes de la quercetina destaca su poder removedor sobre los radicales libres, ejerciendo un papel citoprotector en situaciones de peligro de daño celular. Su capacidad antioxidante medida como Trolox es de 4.7 mM, lo que equivale a 5 veces mayor al demostrado por las vitaminas E y C. Su hidrosolubilidad es análoga a la de la vitamina E. En términos bioquímicos, la razón de la constante de la reacción química de la quercetina con el oxígeno es de $8,9 \times 10^5$, siendo la razón de constante físico-química de oxígeno de $1,5 \times 10^6$. (1)

La quercetina retira oxígeno reactivo especialmente en forma de aniones superóxidos, radicales hidróxidos, peróxidos lipídicos o hidroperóxidos. De esta manera bloquea el accionar deletéreo de estas sustancias sobre las células. Los efectos citoprotectores de la quercetina son por ejemplo bien patentados en fibroblastos de la piel humana, queratinocitos, células endoteliales y ganglios sensoriales cultivados en presencia de sulfoxina-butironina, un inhibidor irreversible de la glutatión sintetasa. Asimismo, la quercetina ha demostrado inhibir *in vitro* la oxidación de la lipoproteína de baja densidad (LDL) por los macrófagos y reducir la citotoxicidad de la LDL oxidada. (1-4) La propiedad antioxidante de la quercetina se manifiesta por ejemplo, a través de la inhibición de la peroxidación lipídica por intermedio de varios mecanismos (1-4).

· Inhibe la actividad de la fosfolipasa A2 en neutrófilos.

· Inhibe la actividad de la ciclooxigenasa y lipooxigenasa en plaquetas indemnes. La actividad inhibitoria sobre la lipooxigenasa resultó cuatro veces mayor que la ejercida sobre ciclooxigenasa.

La quercetina puede ser usada para determinar rápida y correctamente la capacidad de antioxidantes contra la lipoperoxidación en ojos de mamíferos. Asimismo, ha demostrado inhibir la peroxidación lipídica producida por el hierro y aumentar la concentración de glutatión en mucosa intestinal de ratas alimentadas durante tres días con este flavonoide (1-2).

Junto a la vitamina C (ácido ascórbico) demostró efectos sinérgicos en la función antioxidativa. En ese sentido son sugeridos ambos para promover la condensación producida en la razón molar 1:1 para estabilización y preservación de alimentos y bebidas no alcohólicas. El ácido ascórbico se ha señalado como un reductor de la oxidación de la quercetina, de manera tal que combinado con ella permite una sobrevivencia mayor de este flavonoide para cumplir con sus funciones antioxidativas. Por otra parte, la quercetina protege de la oxidación a la vitamina E, con lo cual también presenta efectos sinérgicos. Así, la fotooxidación de la vitamina E en la membrana celular sanguínea en presencia de hematoporfirina como fotosensibilizador, es inhibido por la quercetina (1)

Actividad Cardiovascular: La misma propiedad antioxidante previamente descrita es suficiente para reducir el riesgo de muerte por dolencias e injurias cardíacas. En ese sentido, la quercetina demostró disminuir la incidencia de infarto de miocardio y de derrames cerebrales en personas de tercera edad. Las poblaciones que consumen productos ricos en este flavonoide estadísticamente presentan menores riesgos de afecciones cardiovasculares (5).

En ratas se pudo observar que la quercetina mejora la función contráctil del ventrículo izquierdo y reduce la incidencia de trastornos de la conducción cardíaca. El proceso se limita al área damnificada de isquemia, protegiendo la ultraestructura de las arterias coronarias, mejorando la circulación coronaria y previniendo la formación de trombos intravasculares. Por otra parte también demostró efectos vasodilatadores en aorta aislada de ratas, efectos antitrombóticos (por unión selectiva en la pared plaquetaria) y disminuir las lesiones de reperfusión del miocardio (1).

Debido a la inhibición de la peroxidación lipídica, la quercetina protege de la destrucción local del endotelio por prostaciclina y el factor de relajamiento derivado del endotelio (EDRF). Las prostaciclinas y el EDRF inhiben la agregación plaquetaria y tienen acción vasodilatadora. En tanto, en cerdos evidenciaron una moderada hipotensión arterial, con incremento del índice respiratorio y una caída en el índice cardíaco (1).

Actividad Antiinflamatoria: La acción antiinflamatoria que poseen muchos flavonoides se relaciona en parte con enzimas implicadas en el metabolismo del ácido araquidónico. En el mecanismo antioxidante sobre la peroxidación lipídica de la quercetina precisamente está involucrada la vía del ácido araquidónico lo cual implica una actividad antiinflamatoria paralela. En general los flavonoides polihidroxilados actúan por la vía de la enzima 5-lipooxigenasa, en tanto los menos hidroxilados lo hacen por la vía de la ciclo-oxigenasa. En cambio, *in vivo* pueden comportarse como inhibidores duales debido probablemente a la biotransformación que sufren en el organismo (2-6).

Por ejemplo, se ha constatado a través de diversos ensayos clínicos que la quercetina disminuye la inflamación de glándulas parótidas humanas, favorece la cicatrización de heridas, en especial aquellas heridas supuradas del área maxilofacial y cuello. En ratas demostró disminuir la inflamación de retina y úvea, así como vesiculitis y

perivasculitis aledañas. También disminuye el edema inflamatorio auricular inducida por aceite de croton, y junto con el ácido ascórbico reducen la inflamación en casos de periodontitis y gingivitis (1-6). Se postula que la bromelina (enzima presente en *Ananas sativus*) incrementaría el nivel de absorción intestinal de la quercetina (7).

Actividad Antitumoral: Los flavonoides presentes en los alimentos, en especial verduras y frutas, se han relacionado y estudiado desde hace algunas décadas como agentes antiproliferativos de células tumorales (5-8). Uno de los mecanismos de acción de la quercetina es a través de su capacidad antimutagénica y de su poder antioxidante. Por otra parte, la adición de quercetina en esquemas antitumorales con drogas de síntesis ha permitido observar un incremento de dicha actividad. En este sentido se ha observado lo siguiente:

- Quercetina y carboxiamidotriazole actúan sinérgicamente contra el cáncer de mama en humanos en las células MDA-MB-435 (1-9).
- Junto a cisplatino incrementa la eficacia de éste frente a células LXFL 529 y de cáncer de pulmón en humanos y en ratas (1-9).
- Combinada con adriamicina potencia su actividad en casos de células MCF-7 mamarias resistentes (1-10).
- En forma conjunta con busulfan incrementa al doble la actividad de ésta en casos de leucemia mieloide crónica (11)

En roedores la quercetina ha demostrado inhibir la carcinogénesis experimental y la actividad de sustancias promotoras de tumores de piel como el azoximetanol (12). En cultivos de células tumorales humanas (colon, estómago y ovario) ha demostrado frenar el proceso proliferativo, afectando a la célula en el ciclo G1-S de la fase de transición (1-12). En células ováricas tumorales la quercetina demostró inhibir el crecimiento operacional y la capacidad de señal de transducción. También evidenció reducir químicamente la inducción de colonias neoplásicas en ratas como así también ejercer un efecto citotóxico en células escamosas, carcinomas de cabeza y cuello uterino tanto in vitro como in vivo (13).

Actividad Inmunológica: Diferentes estudios han constatado el fortalecimiento del sistema inmunológico, en especial en tracto gastrointestinal, a partir de la administración de quercetina. Por ejemplo, pacientes con disentería de Flexner evidenciaron mejorías clínico-humorales significativas tras recibir una combinación de quercetina y acetato de tocoferol. Junto con sodio ha demostrado mejorar cuadros de dispepsia además de evidenciar efectos bacteriostáticos en microorganismos patológicos del tracto digestivo (1-14-15).

Por otra parte la quercetina ha demostrado poder estabilizador en los mastocitos impidiendo la acción de la histamina durante las reacciones alérgicas e inhibiendo la formación de leukotrienos (16-17). Asimismo, ha demostrado ejercer un efecto sinérgico con el cromoglin (cromoglicato de sodio), un derivado semisintético proveniente de *Ammi viznaga* con poder antiasmático. En otro orden de cosas la quercetina también ha evidenciado un efecto antifúngico en cultivos de *Candida albicans*, un hongo oportunista que suele estar presente en cuadros de inmunodepresión (1).

Actividad Antiviral: La quercetina ha demostrado ser un potente agente antiviral, pudiendo interferir con la infectividad y replicación de adenovirus, coronavirus y rotavirus en cultivos celulares. En ese sentido, una combinación de quercetina y rutina ha demostrado reducir la hemaglutinación, aumentar la sobrevivencia y disminuir la mortalidad de ratas infectadas por el virus de la Influenza. En estudios in vitro ha demostrado inhibir la enzima transcriptasa reversa del virus HIV, lo cual la posiciona en la antesala de futuros ensayos clínicos en la lucha contra el SIDA (18-19).

Efectos en la Formación de Cataratas en Diabetes: Como es conocido, las cataratas suelen ser una complicación relativamente común de cuadros diabéticos. Entre los mecanismos de acción se ha descubierto el papel generador de cataratas de la enzima aldolasa-reductasa. Al respecto, distintas experiencias han demostrado la actividad inhibitoria de la quercetina sobre dicha enzima, la cual sería de tipo no competitivo y una de las más potentes entre los diferentes agentes inhibidores ensayados. Así lo han evidenciado algunos trabajos en ratas y conejos bajo inducción de agentes promotores de cataratas como el naftaleno. Los animales que fueron alimentados en su dieta con 200-400 mg/k o que fueron tratados con colirios de quercetina evidenciaron un retardo importante en la formación de cataratas. Por otra parte la aplicación de quercetina en el cristalino de los animales no trajo aparejado ningún efecto adverso o colateral (20).

Otros Efectos: En lesiones de la mucosa gástrica y del parénquima hepático provocadas por etanol la quercetina ha evidenciado una actividad gastroprotectora y hepatoprotectora significativa. Junto a polioles ha resultado efectiva en el abordaje de ratas intoxicadas con vapores de fluoruro de amonio. Se ha postulado el papel benéfico de la quercetina en pacientes con gota debido a la actividad inhibitoria sobre la enzima xantina-oxidasa (de manera similar al allopurinol). (1-21)

También evidenció actividad hipoglucemiante en ratas alimentadas con un 1% de colesterol en su dieta diaria. Por poseer una actividad morfínosimil e inhibir la síntesis de acetilcolina se recomienda en el abordaje de diarreas agudas. Por último, se señala su empleo en tinturas de algodón, tinturas de lana y para curtir cueros (1).

Toxicidad, Mutagenicidad y Carcinogenicidad de la Quercetina

· Estudios de Toxicidad:

El estudio de la DL50 de quercetina en ratas y ratones ha demostrado una muy baja toxicidad. Los resultados pueden observarse en el siguiente cuadro:

Ratón	Oral	>16.000	>16.000	>16.000
Ratón	Intraperitoneal	4146	4105	4064
Rata	Oral	>5.000	> 5.000	> 5.000

La administración oral de quercetina a ratas F344/n al final de un período de 2 años con dosis de entre 40-1900 mg/k/día, no produjo alteraciones en el período de sobrevivencia de los animales como así tampoco se observaron señales de toxicidad. La aplicación de dosis únicas o múltiples (2-2000 mg/k) de quercetina en ratas gestantes no produjo teratogénesis ni alteraciones en el desarrollo embrionario de los fetos (1)

• **Mutagenicidad:**

En estudios realizados in vitro la quercetina demostró mutagenicidad en el análisis bacterial de Salmonella con y sin activación metabólica. En tanto el análisis de mediador hospedante no detectó ningún efecto mutagénico. En ensayos sobre células mamarias la quercetina desarrolló inducción de aberraciones cromosómicas en las células CHO. Sobre linfocitos humanos produjo cambios en una dupla cromosómica pero ninguna modificación en células V79. En tanto, en linfocitos humanos y células V79 produjo inducción de micronucleidos (1).

Por su parte los estudios de mutagenicidad in vivo no evidenciaron cambios en duplas cromosómicas tanto en ratas como en conejos, como así tampoco se confirmaron las inducciones de micronucleidos en células de médula ósea de ratas. De todo esto se concluye que a pesar de los tests de mutagenicidad positivos de los estudios in vitro, los tests in vivo con quercetina no demostraron posibles efectos reproductibles. Tampoco se ha señalado mutagenicidad en animales después de una exposición oral con quercetina (1).

• **Carcinogenicidad:**

Estudios recientes efectuados en ratas alimentadas con quercetina por encima del 1% por espacio de 410 días no evidenciaron ninguna anomalía en los animales. Si bien Pamucku y colab. relataron un caso de inducción de tumor intestinal y de vejiga por quercetina en ratas, varios trabajos posteriores no pudieron confirmar o reproducir esa evidencia. Inicialmente la quercetina fue inculpada de generar actividad carcinogénica en ratas machos F344/n alimentadas con 4% de este flavonoide en su ración diaria, basado en la mayor incidencia de adenomas en células de túbulos renales (22).

En contraposición no pudo ser hallada actividad carcinogénica en ratas alimentadas con 0,1-1% de quercetina en su dieta como así tampoco en ratas F344/DuCrj en dosis de 1,25-5% a lo largo de dos años. Por último, varios estudios en ratas, ratones y hámsters que recibieron proporciones incluso mayores del 10% de quercetina en su ración diaria a lo largo de 735 días, no evidenciaron señales de carcinogenicidad (1-22).

Referencias:

- 1) MERCK S.A. Industrias Químicas. *Bioflavonoides: Quercetina y Rutina. Informe a Profesionales.* (2000).
- 2) Villar del Fresno: *Farmacognosia General. Edit. Síntesis. España.* (1999).
- 3) Sankara S. et al.: *Flavonoids of eight Bignoniaceus plants. Phytochemistry. 11: 1499 (1972).*
- 4) Havsteen B.: *Flavonoids, a class of natural products of high pharmacological potency. Biochem. Pharmacol. 32: 1141-48 (1983).*
- 5) Hertog M.: *Content of potentially anticarcinogenic flavonoids of tea infusions, wines and fruits juices. J. Agricult. Food Chemistry. 41: 1242-46 (1993).*
- 6) Yoshimoto T.; Furukawa M.; Yamamoto S. et al.: *Flavonoids: Potent inhibitors of arachidonate 5-lipoxygenase. Biochem. Biophys. Res. Commun. 116: 612-18 (1983).*
- 7) Leuti M. and Vignali M.: *Influence of bromelain on penetration of antibiotics in uterus, salpinx and ovary. Drugs Under Exp. Clin. Res. 4: 45-8 (1978).*
- 8) Ip C. and Ganther H.: *Combination of blocking agents and suppressing agents in cancer prevention. Carcinogenesis. 12: 1193-96 (1991).*
- 9) Suolinna E. et al.: *Quercetin, and artificial regulator of the high aerobic glycolysis of tumour cells. J. National Cancer Inst. 53: 1515-19 (1974).*
- 10) Graziani Y. and Chayoth R.: *Elevation of Cyclic AMP level in Ehrlich ascites tumor cells by quercetin. Biochem. Pharmacol. 26: 1259-61 (1977).*
- 11) Hoffman R. et al.: *Enhanced anti-proliferative action of busulphon by quercetin on the human leukemia cell line K562. British J. Cancer. 59: 347-48 (1989).*
- 12) Deschner E. et al.: *Quercetin and rutin as inhibitors of Azoxymethanol-induced colonic neoplasia. Carcinogenesis. 12: 1193-96 (1991).*
- 13) Scambia G. et al.: *Inhibitory effect of quercetin on OVCA 433 cells and presence of type II oestrogen binding sites in primary ovarian tumours and cultured cells. British J. Cancer. 62: 942-46 (1990).*
- 14) Busse W.; Kopp D. and Middelton E.: *Flavonoid modulation of human neutrophil function. J. Aller. Clin. Immunol. 73: 801-09 (1984).*
- 15) Lutterodt G.: *Inhibition of gastrointestinal release of acetylcholine by quercetin as a possible mode of action of Psidium guajava leaf extracts in the treatment of acute diarrheal disease. J. Ethnopharmacol. 25: 235-47 (1989)*
- 16) Middleton E. et al.: *Quercetin: an inhibitor of antigen-induced human basophil histamine release. J. Immunol.*

127: 546-50 (1981).

17) Ogasawara H. et al.: *Effects of selected flavonoids on histamine release and hydrogen peroxide generation by human leukocytes.* *J. Allergy. Clin. Immunol.* 75: 184 (1985).

18) Musci I. and Pragai B.: *Inhibition of virus multiplication and alteration of cyclic AMP levels in cell cultures. by flavonoids.* *Experientia.* 41: 930-31 (1985).

19) Ohnishi E. and Bannai H.: *Quercetin potentiates TNF-Induced antiviral activity.* *Antiviral Research.* 22: 327-33 (1993).

20) Varma S. et al.: *Diabetic cataracts and flavonoids.* *Science.* 195: 205-06 (1977).

21) Bindoli A.; Valente M. and Cavallini L.: *Inhibitory action of quercetin on xanthine oxidase and xanthine dehydrogenase activity.* *Pharm. Res. Comm.* 17: 831-39 (1985).

22) Ito N. and Hirono I.: *¿Is quercetin carcinogenic?.* *Japanese J. Cancer Res.* 83: 312-34 8. (1992).