

Papel de los antioxidantes en la promoción de la salud oral.



González Nieto, Almudena
Estudiante 5º Odontología UCM.

Espinosa Villarruvia, Nohemí
Estudiante 5º Odontología UCM.

Pérez-Higueras Sánchez-Escalonilla, Juan José
Estudiante 5º Odontología UCM.

Casado de la Cruz, Laura
Licenciada en Odontología UCM.

Cerero Lapidra, Rocío
Profesora Titular Patología Médica Bucal UCM.

Indexada en / Indexed in:

- IME.
- IBECES.
- LATINDEX.

Correspondencia:

Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial
Facultad de Odontología UCM.
Plaza Ramón y Cajal s/n
28040 MADRID
rcerero@odon.ucm.es

Fecha de recepción: 2 de junio de 2008.

Fecha de aceptación para su publicación: 23 de junio de 2008.

INTRODUCCIÓN

Es bien conocida la importancia de una alimentación saludable; somos lo que comemos. Esto explica, en parte, algunas de las enfermedades de la civilización moderna, ya que los hábitos alimenticios actuales preconizan el consumo de comida rápida, con alto contenido en grasas saturadas,

GONZÁLEZ, A., ESPINOSA, N., PÉREZ-H, J.J., CASADO, L., CERERO, R. *Papel de los antioxidantes en la promoción de la salud oral.* Cient Dent 2008;5;2:107-115.

RESUMEN

Actualmente, existen suficientes investigaciones que sostienen que incorporar a la dieta ciertos alimentos ricos en antioxidantes, tiene un efecto beneficioso en la salud en general. Una dieta equilibrada disminuye el riesgo de patologías tales como las enfermedades cardiovasculares, cáncer y diabetes, entre otras. También el papel de los antioxidantes en la salud oral, es objeto de estudio en este momento. Se buscan beneficios y aplicaciones en la prevención y tratamiento de patologías orales, que de ser demostrados podrían suponer en el futuro un cambio en el manejo de estas patologías. Se ha realizado una revisión de la literatura para determinar si existe suficiente evidencia científica que avale la presencia de propiedades preventivas y terapéuticas de los antioxidantes en la salud oral. Para ello, se han consultado las bases de datos PubMed/Medline y Cochrane con las palabras clave: antioxidants, oral health, oral cancer, nutrition, quimioprevention, leukoplakia, lycopene.

PALABRAS CLAVE

Antioxidantes; Salud oral; Cáncer oral; Nutrición; Quimiopreención; Leucoplasia; Licopeno.

Role of antioxidants in the promotion of oral health

ABSTRACT

Nowadays, it is proved that incorporating food which is rich in antioxidants has beneficial effects to health. A balanced diet decreases the risk of suffering pathologies as heart disease, cancer and diabetes among others. In addition, the role of antioxidants in oral health is currently under study. The aim of this paper is to find benefits and applications in the prevention and treatment of oral pathologies. If this was proved it could mean a future change in these pathologies management. A review of the scientific evidence to determinate whether antioxidants have preventive and therapeutic properties in oral health has been done, using the data bases PubMed/Medline, Cochrane with the following key words: antioxidants, oral health, oral cancer, nutrition, quimioprevention, leukoplakia, lycopene.

KEY WORDS

Antioxidants; Oral health; Oral cancer; Nutrition; Chemoprevention; Leukoplakia; Lycopene.

proteínas animales e hidratos de carbono refinados, en detrimento de alimentos frescos y ricos en antioxidantes como las frutas y verduras.

Como consecuencia de estos factores dietéticos característicos del mundo occidental, estamos sobrealimentados pero mal nutridos, y esto justifica el desarrollo de enfermedades



como la obesidad, patología cardiovascular, diabetes y ciertos tipos de cáncer como las neoplasias del tracto aerodigestivo, el cáncer de mama o el cáncer de colon.

También en la cavidad oral existen patologías que pueden precipitarse como consecuencia de una dieta inadecuada.

Ya en el siglo XVIII, Fauchard asocia el escorbuto a carencias vitamínicas en marineros que subsistían a base de una dieta falta de frutas y hortalizas frescas, y hasta hoy, la importancia de la alimentación ha crecido cada vez más. No sólo la enfermedad periodontal puede verse modificada por factores de riesgo ambientales como la dieta, sino que la caries dental, otras patologías premalignas y el cáncer oral también son influenciados por la misma.

Por todos estos motivos, hoy en día, no sólo se deben tener en cuenta los beneficios nutritivos y energéticos que aportan los alimentos, ya que éstos incorporan también otras sustancias, como los antioxidantes, que ejercen un efecto saludable en nuestro organismo, actuando como agentes preventivos de enfermedad. Esto es lo que conocemos como *alimentos funcionales*.

En nuestro campo, actualmente existe una corriente investigadora respecto al papel beneficioso que pueden aportar estos agentes en la prevención y manejo terapéutico de patologías orales.

RESULTADOS

Los antioxidantes evitan la oxidación de determinados componentes celulares. Se encuentran en frutas y verduras que contienen entre otros, retinoides, licopeno, Vitamina C y E y oligoelementos. Pueden neutralizar radicales libres, contribuyen a la reparación del ADN, y podrían inhibir cambios displásicos. Algunos estudios indican que tienen capacidad incluso, para revertir lesiones precancerosas, y actuar sobre la aparición y desarrollo del cáncer oral. También son capaces de ralentizar la progresión de enfermedades periodontales, y disminuir la incidencia de mucositis por oncoterapia.

CONCLUSIONES

Los antioxidantes han demostrado tener un papel beneficioso en la salud oral, sin embargo, se necesitan más estudios para establecer la eficacia de estos agentes y sus posibles aplicaciones.

1. PRINCIPALES SUSTANCIAS ANTIOXIDANTES Y SUS FUENTES

Los antioxidantes son sustancias que se presentan en forma de nutrientes o moléculas sintéticas, y cuya función se produce mediante la modificación del estado oxidativo de las

células, es decir, evitando la oxidación de los componentes celulares.

Los antioxidantes pueden ser sintetizados por el organismo o endógenos, aportados en la dieta o exógenos, y preparados farmacológicos o sintéticos.¹

En la tabla 1 se muestran algunos ejemplos.

TABLA 1.
ANTIOXIDANTES
SEGÚN SU ORIGEN.¹

Origen	Ejemplos
Exógenos	Carotenoides, vitamina C, Vitamina E, polifenoles, ácido fólico, cisteína
Endógenos	Catalasa, Superóxido dismutanasa, glutatión-peroxidasa, glutatión-s-transferasa, glicosilatos
Sintéticos	N-acetilcisteína, penicilinamina, tetraciclinas

La mayoría de antioxidantes que se pueden aportar en nuestra dieta, están presentes en los vegetales. Alimentos como el tomate, el té verde, el ajo fresco y los cítricos, son algunos ejemplos.

En la tabla 2 se muestra una relación de los principales agentes antioxidantes y los alimentos en los que están contenidos.²

2. MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIOXIDANTES

Para entender el mecanismo de acción de los antioxidantes debemos tener en cuenta que poseen *acción preventiva* y que también podrían ejercer una *acción terapéutica*.

En cuanto a la **acción preventiva**, por una parte, tienen capacidad para neutralizar sustancias oxidantes, como son los radicales libres y por otra, aumentan los procesos de detoxificación.³ Los radicales libres son átomos, por lo general de oxígeno, que se liberan cuando las células metabolizan los nutrientes para obtener energía. Estos radicales libres, al ser moléculas altamente inestables, tienen la capacidad de producir grandes daños celulares que se manifiestan a largo plazo en el envejecimiento celular, y en un buen número de enfermedades. Los radicales libres atacan diversas estruc-



TABLA 2.
ANTIOXIDANTES Y SUS FUENTES.²

ANTIOXIDANTE	ALIMENTOS
Alicina	Ajo fresco
Capsicina	Pimientos
Alfa y Beta-carotenoides	Zanahorias, tomates, naranjas, espinacas
Catequinas	Té verde, cacao
Compuestos sulfurados	Ajos, cebollas, puerros
Coenzima Q	Carne, vísceras, pescado, cacao
Isotiocionatos	Coles, brécol, calabazas, mostaza
Isoflavonas	Soja y derivados.
Licopeno	Tomates, calabaza
Taninos	Vino tinto, uvas, lentejas
Zeaxantina	Maíz, espinacas, calabaza
Vitamina A (retinol)	Zanahoria, col, huevos, lácteos, hígado de bacalao
Vitamina C (ácido ascórbico)	Kiwis, piña, brécol, cítricos, frutos secos
Vitamina E (alfa-tocoferol)	Aguacates, nueces, aceites vegetales (oliva, soja), cereales
Selenio	Mariscos, legumbres, carnes, lácteos, verduras

turas celulares. Así, por ejemplo, el oxígeno monoatómico puede alterar la estructura del ADN provocando mutaciones, y los radicales hidroxilo pueden estimular la peroxidación de los lípidos de la membrana celular, destruyéndola. Para hacer frente a esta agresión, el organismo cuenta con unas enzimas que inhiben estos radicales, como son la superóxido-dismutasa, la peroxidasa y la catalasa.

Del mismo modo, también son capaces de neutralizar productos carcinogénicos, como las nitrosaminas (principal carcinógeno del tabaco), evitando así que se produzcan cambios displásicos en las células y evitando también la mutación de genes. Finalmente, pueden regular la expresión de algunos genes implicados en la progresión tumoral.

Centrándonos en su posible **acción terapéutica**, disminuyen la inflamación, podrían estar implicados en mecanismos de apoptosis de células cancerosas y podrían regular la re-

paración del ADN, e incluso son capaces de revertir lesiones premalignas en determinados casos.³

3. APLICACIONES CLÍNICAS DE LOS ANTIOXIDANTES

- En las lesiones premalignas.

La reversión o supresión de las lesiones premalignas es una estrategia importante para la prevención y el control del cáncer oral.⁴

Se define **quimioprevención** de lesiones premalignas como la administración de sustancias naturales o sintéticas que, utilizadas regularmente, hacen retroceder o incluso desaparecer lesiones denominadas precancerosas.^{3,5}

Las lesiones orales premalignas que son candidatas a este tipo de tratamiento, son aquellas que no pueden ser manejadas quirúrgicamente o que recurren después de la



Figura 1: Las frutas y verduras son alimentos ricos en antioxidantes.

escisión, particularmente en pacientes con lesiones displásicas muy extensas. La mayoría de los estudios realizados han sido enfocados sobre la *leucoplasia oral*, ya que es la lesión premaligna más frecuente y está habitualmente asociada a la exposición a carcinógenos. Además, representa el modelo clínico donde puede ser directamente evaluada a medio plazo la eficacia del agente quimiopreventivo.

En este sentido, los *retinoides* y el *licopeno* son todavía objeto de estudio como agentes fundamentales en la quimiopreención de lesiones con potencial maligno como la leucoplasia oral.

La importancia de los *retinoides* en la prevención del cáncer data de 1920, cuando se observaron cambios epiteliales tales como hiperqueratosis, metaplasias escamosas y carcinomas de estómago asociados a déficit de Vitamina A en modelos animales.⁵ Estudios clínicos demostraron que los retinoides son activos en la prevención del cáncer. Los éxitos alcanzados con la tretinoína, etretinato, fenretinida, y los nuevos retinoides receptor-selectivos, demuestran que estos pueden mediar en múltiples mecanismos anticáncer, incluidas la inducción de la diferenciación celular, la inhibición de la proliferación por detención del ciclo celular y la inducción de la apoptosis.⁵ Además, la combinación de retinoides con interferones tiene un efecto sinérgico antiproliferativo y antidiferenciación en algunos tumores sólidos.⁶

La aplicación de retinoides en estudios clínicos iniciados en los años 80, de manera sistémica y continuada, proporcionó resultados favorables, asociándose en algunos casos a una regresión clínica e histopatológica de lesiones leucoplásicas.⁵ A pesar de ello, no satisfacían las necesidades terapéuticas ya que además de los efectos adversos que presentaban, se producía un alto índice de recurrencia.⁷

Un conocido trabajo es el realizado por Sankaranarayanan en la India, donde este tipo de lesiones es muy frecuente,

tanto por el hábito de fumar como por el consumo de nuez de betel mascada. Los pacientes estudiados se dividieron en dos grupos, a uno se le administró acetato de retinol y a otro, beta caroteno, existiendo un grupo control. Tras examinar a los pacientes dos meses y un año después, se observó una regresión de las lesiones del 10% en el grupo control, frente a un 33% en el grupo tratado con betacaroteno y un 52% en pacientes tratados con Vitamina A. En este estudio no se hallaron efectos adversos en los pacientes.⁸

Posteriormente, Papadimitrakopoulou y cols., observaron resultados favorables tras la administración de retinoides por vía sistémica durante tres meses junto con betacarotenos como terapia de mantenimiento, ya que disminuyó la recurrencia de un 58% de los estudios anteriores a un 6%.⁹

Sin embargo, la mayoría de los estudios realizados hasta la actualidad indican que el tratamiento con retinoides sistémicos no está exento de inconvenientes destacando la toxicidad del fármaco por hipervitaminosis, alteraciones óseas, cutáneas y mucosas, efectos teratogénicos y una alta tasa de recurrencia de la lesión dos o tres meses después de suspender el tratamiento.^{4,5,10} Además, hasta la fecha, no existen evidencias de que los retinoides puedan prevenir la transformación maligna de la leucoplasia.¹⁰

Buscando solución a estos problemas, se han empleado retinoides de forma tópica. Estudios iniciales indicaron que la efectividad de estos tratamientos era limitada, sin embargo, un estudio reciente de Scardina y cols. tras 10 años de experiencia en el tratamiento de la leucoplasia con isotretinoína tópica mostró un 85% de reducción de las lesiones y la desaparición de los fenómenos displásicos en ausencia de reacciones adversas.¹¹

Actualmente se lleva a cabo la búsqueda de nuevos retinoides con menos efectos tóxicos y con una mayor selectividad por los receptores de retinoides que hagan posible un mejor índice terapéutico. En este sentido, otra alternativa propuesta, es la utilización de retinoides endógenos asociados a agentes bloqueadores del metabolismo del ácido retinoico, que permitan incrementar los niveles plasmáticos y tisulares de dicho antioxidante.⁵

A pesar de todo esto, y aunque en un futuro se podrían obtener mejores resultados, a día de hoy, la evidencia científica indica que no se puede afirmar la efectividad de los retinoides en la prevención de la transformación maligna de lesiones leucoplásicas.^{10,12}

El *licopeno* es un carotenoide sin actividad provitamina A, que se encuentra principalmente en el tomate y en meno-



Figura 2: El licopeno está presente en el tomate y sus derivados.

res cantidades en la calabaza, el pomelo rosa, la sandía y otras hortalizas y frutas. En cuanto al tomate, el licopeno es responsable de su color rojo y es más biodisponible en productos derivados como el tomate frito, el ketchup o el zumo de tomate. (Figura 2)

En los estudios actuales parece evidenciarse una potente acción anticarcinogénica ya que posee propiedades antioxidantes y capacidad de modular cambios displásicos, deteniendo la progresión de lesiones premalignas como la leucoplasia. Singh y cols. en 2003, observaron que la administración de 8 mg diarios de licopeno ha mostrado la posibilidad de modular cambios displásicos y detener la evolución de lesiones premalignas, observando resultados más favorables respecto a pacientes a los que se les administraban 4 mg y a pacientes que recibían placebo. Por otra parte, confirman que la administración de licopeno no muestra efectos adversos ni toxicidad conocida.¹³

En sucesivos estudios realizados no se ha encontrado toxicidad tras su consumo, aunque sí algunos efectos secundarios leves como dolor de cabeza, náuseas y diarrea.¹⁴

Sin embargo, son necesarios más estudios que demuestren el mecanismo probable mediante el cual, el licopeno ejerce su efecto beneficioso, así como los efectos de la administración de suplementos a otras dosis.

– En el cáncer oral.

El cáncer oral representa el 2-4% de todas las neoplasias diagnosticadas, situándose en el quinto puesto de los más comunes en el mundo. El pronóstico de supervivencia es reducido debido al retraso en el diagnóstico. Por este motivo la prevención primaria de la enfermedad es muy importante, limitando factores de riesgo como el tabaco y el alcohol, preservando la salud oral y siguiendo una dieta equilibrada.³

La etiología del cáncer oral es multifactorial. Además de la influencia genética es bien conocido el efecto que ejercen hábitos nocivos y agentes infecciosos como el papilomavirus. Sin embargo, el papel de la dieta, aunque cada vez adquiere mayor importancia, es menos conocido.³

La evidencia más potente en apoyo del papel de la dieta en la prevención, disminuyendo el riesgo global de cáncer, apunta a una dieta bien equilibrada con alto contenido en frutas, verduras y cereales.¹⁵

Para comprender cómo pueden actuar los antioxidantes en la prevención del cáncer oral es necesario conocer el proceso de carcinogénesis.

El cáncer se desarrolla de forma gradual, a partir de células ligeramente aberrantes y se caracteriza por una acumulación de alteraciones en los genes encargados de la regulación de la homeostasis celular, como los oncogenes, genes supresores y los genes reparadores de ADN.

En el desarrollo del cáncer se distinguen tres etapas: iniciación, promoción y progresión tumoral.

La iniciación o activación del tumor comienza cuando se daña el ADN de una célula o de una población celular por la exposición a factores carcinogénicos. Estos agentes pueden ser endógenos como los radicales libres de oxígeno o exógenos. Éstos últimos a su vez pueden ser físicos como las radiaciones ionizantes, químicos como las nitrosaminas o los hidrocarburos cíclicos o biológicos como el virus de Epstein-Bar, el virus papiloma humano o el virus del herpes humano tipo 8. Si el daño no es reparado pueden producirse mutaciones, alterándose la sensibilidad de la célula e iniciándose un crecimiento más rápido que en las células no mutadas.

En la promoción tumoral, se produce una expansión clonal de las células afectadas, como resultado de la expresión alterada de los genes, con procesos de hiperproliferación, inflamación y remodelación tisular.

La progresión tumoral se producirá cuando coincidan los factores implicados en la iniciación y en la promoción del mismo. Las células afectadas son cada vez más invasivas y metastásicas.

– INHIBICIÓN DE LA INICIACIÓN O ACTIVACIÓN TUMORAL.

Algunos antioxidantes presentes en frutas y vegetales pueden disminuir la activación de la carcinogénesis:

Los **glucosinolatos**, como el *isotiocinato*, están presentes en plantas crucíferas como la coliflor o el brécol. Los estudios realizados han determinado que participan en el primer eslabón de la carcinogénesis aumentando la actividad del citocromo p450 y de la glutathion-s-transferasa, enzima que cataliza la acción del glutathion, agente bloqueante de



Figura 3: El ajo contiene antioxidantes como la Alicina

carcinógenos que puede interferir en el metabolismo de las nitrosaminas.³

Los **compuestos sulfurados** presentes en el ajo fresco (Figura 3) y en el extracto de ajo procesado también pueden impedir la iniciación tumoral. Uno de estos compuestos es la **alicina**, que proporciona el olor característico a esta hortaliza. El sulfito media en la activación tumoral inhibiendo el citocromo p450 y aumentando la actividad de los enzimas glutatión transferasa y glutatión peroxidasa, capaces de inactivar compuestos carcinógenos de tipo alquilante.³

Según las investigaciones de Berwick y cols. el extracto acuoso de ajo ha demostrado disminuir el efecto mutagénico de las radiaciones ionizantes y de algunos agentes carcinógenos sobre bacterias, células eucariotas animales y humanas. Además se ha observado que aumenta la respuesta de los linfocitos T frente a las células tumorales implantadas.¹⁶

Los **polifenoles** son un grupo heterogéneo de sustancias, algunas tienen propiedad antioxidante como los **flavonoides** y los **ácidos fenólicos** y se encuentran principalmente en el té verde y en menor medida en el té negro aunque también están presentes en el aceite de oliva. Algunos estudios han asociado el consumo de alimentos ricos en polifenoles con una disminución en el riesgo de padecer ciertos cánceres (como de colon o de pulmón) aunque actualmente esta afirmación es controvertida.²

Los polifenoles ejercen un efecto de secuestro de los iones metálicos nocivos y reducen la concentración de iones férricos y ferrosos. Además, los compuestos contenidos en el té pueden bloquear carcinógenos como las nitrosaminas.³ En este sentido, Katiyar y cols. indican que un consumo de 3 a 5 gramos diarios de té podrían inhibir también eficazmente las reacciones de nitratación en los humanos. También se ha demostrado que su consumo, bloquea parcialmente las

reacciones de activación de los carcinógenos a través de procesos hepáticos.¹⁷

Otro de los elementos que inhiben los procesos de activación es el **selenio**. Es un oligoelemento con un parecido químico al azufre y una bioquímica similar.³ Se encuentra en las semillas de girasol, en la levadura de cerveza y en las legumbres.

El selenio está asociado al funcionamiento de la enzima glutatión-peroxidasa, pudiendo intervenir en procesos de detoxificación, aunque el mecanismo de acción no está aún del todo claro. El selenio también puede actuar disminuyendo el metabolismo de los carcinógenos, protegiendo el ADN o facilitando los mecanismos de reparación de este. La ingesta de selenio en concentraciones adecuadas reduce la incidencia de cánceres en modelos animales y existe controversia entre los autores, acerca de la relación entre las dietas bajas en selenio y la mayor frecuencia de algunos tumores.^{3,18}

– INHIBICIÓN DE LA PROMOCIÓN Y DE LA PROGRESIÓN TUMORAL.

Algunos antioxidantes como el **selenio**, el **ácido ascórbico**, el **licopeno**, la **Vitamina E**, y algunos compuestos **polifenólicos** encontrados en el té verde y en frutas y hortalizas, han demostrado ser eficaces en la inhibición de la promoción tumoral. Un gran número de retinoides, particularmente el ácido transretinoico, son inhibidores de sustancias específicas en la fase de promoción tumoral.³

La **Vitamina E**, que está presente en aguacates, nueces y aceites vegetales, fomenta la apoptosis de células cancerosas. Kang y cols. afirman que es capaz de inducir selectivamente la apoptosis de células cancerosas sin afectar a las células normales. Esto se explica debido a la capacidad de las células cancerosas de producir radicales libres de oxígeno.¹⁹

La **Vitamina A** y sus derivados biológicos (retinol, ácido retinoico) junto con un amplio repertorio de análogos sintéticos, constituyen los retinoides. Se trata de moléculas pequeñas involucradas en distintas funciones biológicas. Es conocida por su importancia en la fisiología de la visión pero además regula el crecimiento y la diferenciación de distintos tipos de células y juega un papel importante como agente morfogenético en el desarrollo embrionario. Debido a su participación en muchas vías fisiológicas, los retinoides tienen potencial clínico en varias áreas terapéuticas.^{2,5}

La Vitamina A se encuentra en la naturaleza de dos formas, una de ellas se halla en forma de provitamina A (alfa y beta-caroteno y beta-criptoxantina) presente en determinadas hortalizas como la col y la zanahoria y la otra, en forma de vitamina pura, es de origen animal, almacenándose en grandes cantidades en el hígado.^{2,3}



Los retinoides previenen la promoción y progresión tumoral mediante tres mecanismos principales. Evitan la oxidación de los componentes de la membrana secuestrando radicales libres, son capaces de activar los procesos de diferenciación celular uniéndose a receptores y activando ciertos genes y, por último, interfieren la enzima ornitina descarboxilasa encargada de sintetizar poliaminas que participan en la división celular. Además, los retinoides estimulan la síntesis de glucoproteínas, mediadores de la adhesión y del crecimiento celular y actúan de receptor hormonal. Así, facilitan la adhesión celular, oponiéndose a la malignización y a la capacidad invasora y metastatizante.³

Los retinoides son también potentes estimuladores del sistema inmune, por lo que refuerzan los mecanismos defensivos naturales contra la invasión tumoral. Se ha comprobado que dosis fisiológicas de retinoides estimulan la proliferación de linfocitos T.²⁰

La deficiencia de Vitamina A, condiciona que las mucosas degeneren aumentando el riesgo de infecciones,³ y también se ha asociado a un incremento significativo de tumores en glándulas salivales utilizando modelos animales.²⁰ Otros estudios indican que el uso de suplementos de beta-caroteno disminuye el riesgo de aparición de tumores en glándulas salivales.²¹

El **licopeno** está implicado en tres mecanismos principales. En primer lugar, modula las comunicaciones intercelulares favoreciendo las uniones de tipo gap incrementando la expresión para la proteína conexina 43, fundamental en la estructura de estas uniones. Además puede inhibir hormonas y factores de crecimiento como el factor I insulínico implicados en la promoción tumoral y, en tercer lugar, puede controlar la proliferación celular inhibiendo el crecimiento de las células tumorales in vitro de manera dosis dependiente suprimiendo la expresión de la ciclina D1.²²

- En las enfermedad periodontales.

Las **enfermedades periodontales** son patologías de origen multifactorial, en la cuales existe un desequilibrio entre factores ambientales, patógenos periodontales y la respuesta del huésped. Ésta última puede verse modificada por factores genéticos, hormonales y nutricionales. Los antioxidantes pueden influir sobre el comienzo, progresión y respuesta al tratamiento.

En cuanto a la **gingivitis**, un estudio a doble ciego caso-control realizado por Chandra y cols. relativo a la administración de 8mg de licopeno en combinación o no con tratamiento profiláctico periodontal, ha demostrado que los

mejores resultados obtenidos en relación al índice gingival e índice de sangrado, corresponden a la administración de licopeno en combinación con profilaxis. Además indican que la administración exclusiva de licopeno sin tratamiento profiláctico convencional mejora los parámetros clínicos de la enfermedad. A la vista de los resultados obtenidos podría plantearse un tratamiento combinado, aunque son necesarios más estudios.²³

Las **enfermedades periodontales necrosantes** (EPN) se han relacionado clásicamente con un déficit de Vitamina C,^{24,25} presente en cítricos como la naranja o las fresas (Figura 4). Ésto se ha asociado histológicamente con una disminución en la formación del colágeno, ya que se afecta la hidroxilación de la prolina y aumenta la permeabilidad de la mucosa oral a las endotoxinas. Además, la Vitamina C también aumenta la movilidad de los neutrófilos y favorece la respuesta inmunitaria del huésped.²⁶



Figura 4: Las naranjas son una fuente importante de Vitamina C.

Si nos centramos en las **periodontitis**, la destrucción tisular viene favorecida por la formación de radicales libres con gran capacidad oxidativa, como el superóxido o el peróxido de hidrógeno. Estos radicales libres podrían ser neutralizados por sustancias con capacidad antioxidante como las Vitaminas A, C y E, el beta-caroteno, y minerales como el Zinc, Cobre o Selenio.¹

De todos ellos el que mayor número de estudios ha concentrado ha sido la **Vitamina C** o **ácido ascórbico**. La mayoría de los trabajos realizados a lo largo de los años mostraban que no existía una relación significativa entre los niveles plasmáticos de Vitamina C y la gravedad de la enfermedad pero estudios recientes le están dando un mayor protagonismo.^{24,25}

Blignaut & Grobler asociaron una menor ingesta de cítricos y un menor nivel plasmático de Vitamina C, con la presencia de bolsas periodontales más profundas.²⁷



Finalmente, un estudio longitudinal de Amaliya y cols., concluyó que existía una relación inversa estadísticamente significativa entre los niveles plasmáticos de Vitamina C y la severidad de la periodontitis.²⁴

Una dieta rica en Vitamina C podría asociarse a menor presencia de bolsas periodontales, bolsas menos profundas y menor hemorragia.

En la **periimplantitis**, los antioxidantes, podrían actuar de manera semejante a como ocurre en la periodontitis, ya que se observa una disminución en la concentración salival de antioxidantes endógenos, debido posiblemente al aumento del estrés oxidativo y del consumo de éstos para neutralizar los radicales libres.²⁸

Por tanto el tratamiento de la periodontitis y periimplantitis, podría incluir la ingesta de suplementos coadyuvantes de antioxidantes.

- En la mucositis por quimioterapia y radioterapia.

La mucosa oral va a verse afectada muy frecuentemente por la oncoterapia, ya sea por tratamientos de radioterapia en cáncer de cabeza y cuello, como por tratamientos de quimioterapia en cualquier otro tipo de cáncer. En los tratamientos de quimioterapia, existe hasta un 40% de casos de mucositis y en tratamientos de radioterapia este porcentaje aumenta hasta el 100% y puede acompañarse de xerostomía intensa que, en algunos casos, puede ser irreversible.

La **Vitamina E**, presente en los aceites vegetales y las nueces (Figura 5), capta los radicales libres y protege las membranas celulares de la oxidación. Algunos estudios evidencian que también tiene capacidad para estabilizar la permeabilidad y fluidez de la membrana plasmática. Esta capacidad de estabilizar la membrana es el principal mecanismo para prevenir el daño tisular. Puede explicarse, porque aumenta el orden de la organización de los lípidos de membrana. Además posee efecto antiinflamatorio.^{29,30}



Figura 5: La vitamina E está presente en aceites vegetales.

Se han realizado varios trabajos con objeto de valorar la efectividad de la Vitamina E para combatir la mucositis por radioterapia y quimioterapia.

Ferreira y cols. estudiaron el efecto de la Vitamina E aplicada tópicamente para prevenir la mucositis por radioterapia y concluyeron que producía una disminución en la incidencia de mucositis severa en los pacientes tratados.³¹ Utilizando un modelo de experimentación animal, Uçuncu y cols. comprobaron la efectividad de la Vitamina E y la L-Carnitina, aisladas y en combinación, aplicadas de forma sistémica para combatir esta afección.³⁰ Se demuestra que existe una disminución significativa en el grado de la severidad de la mucositis en aquellos individuos tratados con Vitamina E respecto del grupo control, además, esta disminución es mayor en comparación con los tratados con L-carnitina, y con Vitamina E y L-Carnitina en combinación.³⁰

Estudios posteriores en niños con mucositis por quimioterapia, afirmaron que la aplicación tópica de 100 mg de Vitamina E dos veces al día producía una desaparición total de las lesiones en cinco días en el 80% de los sujetos. Esta mejoría no se producía si la administración de Vitamina E se realizaba por vía sistémica.²⁹

CONCLUSIONES

Hoy en día, el papel de la alimentación en la prevención de enfermedades sistémicas está adquiriendo gran importancia. Por ello, seguir una dieta rica en frutas y verduras, pobre en grasas saturadas, proteínas animales e hidratos de carbono refinados, ha demostrado que es capaz de disminuir el riesgo de patologías cardiovasculares, metabólicas y/o neoplásicas.

La importancia de los antioxidantes en la promoción de la salud es un tema novedoso, hacia el cual se están orientando muchas de las investigaciones que actualmente se llevan a cabo. También en el campo de la patología oral se ha incrementado el número de estudios realizados con este fin, centrándose éstos en patologías como lesiones pre-malignas o cáncer oral.

Está aceptado que una dieta rica en antioxidantes previene el riesgo de aparición de cáncer aerodigestivo. Además son capaces de influir en el desarrollo de otras patologías orales como las enfermedades periodontales o la mucositis por oncoterapia.

El odontólogo como profesional de la salud, debe tener conocimiento de todo ello para promover una dieta adecuada en los pacientes.



BIBLIOGRAFIA

1. Chapple IL, Matthews JB. *The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction*. Periodontol 2000 2007; 43: 160-232.
2. Aguilera CM, Barberá JM, Díaz L, Duarte A, Gálvez J, Gil A, Gómez S, González -Gros M y cols. *Alimentos Funcionales; aproximación a una nueva alimentación*. Dirección general de Salud Pública y alimentación. 2008.
3. Jané Salas E, Chimenos Küstner E, López López J, Roselló Llabrés X. *Importancia de la dieta en la prevención del cáncer oral*. Med Oral 2003;8:260-68.
4. Garewal HS, Katz RV, Meyskens F, Pitcock J, Morse D et al.- *Carotene produces sustained remissions in patients with oral leukoplakia*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999;125:1305-1310.
5. Contreras Vidaurre EG, Bagán Sebastián JV, Gavaldá C, Torres Cifuentes EF. *Retinoides: su aplicación en las lesiones precancerosas y el cáncer oral*. Med Oral 2001;6:114-23.
6. Evans TRJ, Kaye SB. *Retinoids: Present role and future potential*. Br J Cancer 1999; 80:1-8.
7. Hong WK, Lippman SM, Itri LM, Kart DD, Lee JS, Byers RM et al. *Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck*. N Engl J Med 1990;323:795-801.
8. Sankaranarayanan R, Mathew B, Varghese C, Sudhakaran PR, Menon V, Jayadeep A, et al. *Chemoprevention of oral leukoplakia with vitamin A and beta-caroten*. An assessment. Oral Oncol 1997; 33: 231-6.
9. Papadimitrakopoulou VA, Hong WK, Lee JS, Martin JW, Lee JJ, Batsakis JG, et al. *Low-dose isotretinoin versus beta-carotene to prevent oral carcinogenesis: Long term follow up*. J Natl Cancer Inst 1997; 89:257-8.
10. Esparza Gómez GC. *Valoración de los diferentes tratamientos empleados en la leucoplasia oral*. Av. Odontoestomatol 2008; 24 (1): 105-109.
11. Scardina GA, Carini F, Maresi E, Valenza V, Mesina P. *Evaluation of the clinical and histological effectiveness of isotretinoin in the therapy of oral leukoplakia: ten years of experience: is management still up to date and effective?* Methods Find Exp Clin Pharmacol 2006;28:115-9.
12. Lodi G, Sardella A, Bez C, Demarosi F, Carrasi A. *Intervenciones para el tratamiento de la leucoplasia oral (Revisión Cochrane traducida)*. Biblioteca Cochrane Plus, número 4, 2007. Oxford, Update Software Ltd.
13. Singh M, Krishanappa R, Bagewadi A, Keluskar V. *Efficacy of oral lycopene in the treatment of oral leukoplakia*. Oral Oncology 2004;40:591-596.
14. Gustin DM, Rodvold KA, Sosman JA, Diwadkar-Navsariwala V, Stacewicz-Sapuntzakis M, Viana M, Crowell JA, Murray J, Tiller P, Bowen PE. *Single-dose farmakinetic study of lycopene delivered in a well-defined food-based lycopene delivery system (tomato paste-oil mixture) in healthy adult male subjects*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004; 13(5):850-60.
15. Mobley C. *Dietas mágicas. Aspectos de interés para los profesionales dentales*. JADA Edición española 2008; 3(2): 86-8.
16. Berwick M, Schant S. *Chemoprevention of aerodigestive cancer*. Cancer Metastasis Rev 1997; 16:329-47.
17. Katiyar SK, Mukhtar H. *Tea antioxidants in cancer chemoprevention* J Cell Biochem Suppl 1997;27:59-67.
18. Fleming J, Ghose A, Harrison P. *Molecular Mechanisms of cancer prevention by selenium compounds*. Nutrition and Cancer 2001. 40(1): 42-9.
19. Kang YH, Lee E, Choi MK, Ku JL, Kim SH, Park YG, Lim SJ. *Role of reactive oxygen species in the induction of apoptosis by alpha-tocopheryl succinate*. Int J Cancer 2004; 112: 385-392.
20. Girod Sc, Pfahl M. *Retinoids actions and implications for prevention and therapy of oral cancer*. Int J Oral Maxillofac Surg 1996; 25:69-73.
21. Horn-Ross PL, Morrow M, Ljung BM. *Diet and the risk of salivary Gland cancer*. American Journal of Epidemiology 1997; 146(2):171-6.
22. Venket Rao A. *Tomatoes, lycopene and human health; preventing chronic diseases*. Barcelona. Caledonian Science Press. 2006. 111-125.
23. Chandra RV, Prabhuj ML, Roopa DA, Ravirajan S, Kishore HC. *Efficacy of lycopene in the treatment of gingivitis: A randomised placebo-controlled clinical trial*. Oral Health Prev Dent 2007; 5(4): 327-36.
24. Amaliya, Timmerman MF, Abbas F, Loos BG, Van der Weijden G, Van Winkelhoff AJ, Winkel EG, Van der Velden U. *Java project on periodontal diseases: the relationship between vitamin C and the severity of periodontitis*. J Clin Periodontol 2007; 34: 299-304.
25. Neiva RF, Steingenga J, Al-Shammari KF, Wang H-L. *Effects of specific nutrients onset, progression and treatment*. J Clin Periodontol 2003; 30: 579-589.
26. Bsoul SA, Terezhalmly GT. *Vitamin C in Health and Disease*. J contemp Dent Pract 2004; 5(2): 1-13.
27. Bignon JB, Grobler SR. *High fruit consumption and the periodontal status of farm workers*. Clinical Preventive Dentistry 1992; 14: 25-28.
28. Liskmann S, Vihalemm T, Salum O, Zilmer K, Fischer K. *Characterization of the antioxidant profile of human saliva in peri-implant health and disease*. Clin Oral Impl Res 2007;18: 27-33.
29. El-Houssini AA, Saleh SM, El-Masry AA, Allam AA. *The effectiveness of Vitamin E in the treatment of oral mucositis in children receiving chemotherapy*. The journal of Pediatric Dentistry 2007; 31:167-170.
30. Üçüncü H, Ertekin MV, Yörük O, Sezen O, Özcan A, Erdogan F, Kiziltunç A, Gündoğdu C. *Vitamin E and L-Carnitine, separately or in combination, in the prevention of radiation-induced Oral Mucositis and Myelosuppression : a controlled Study in a Rat Model*. J Radiat Res 2006; 47: 91-102.
31. Ferreira PR. *Protective effect of alpha-tocopherol in head and neck cancer radiation induced mucositis: a double-blind randomized trial*. Head and neck 2004; 26: 313-21.