



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

POLIFENOLES EN LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER
ORAL.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

LORENA GONZÁLEZ CRUZ

TUTORA: C.D. MARÍA EUGENIA RODRÍGUEZ SÁNCHEZ

ASESOR: Mtro. ISRAEL MORALES SÁNCHEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Gracias Dios por permitirme llegar a este momento tan importante en mi vida, por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad, gracias por tu infinita bondad y amor.

*A mi mamá, **Margarita Cruz**, gracias por tu apoyo incondicional, enseñarme que no hay límites para lograr lo que deseas, gracias por creer en mí e impulsarme a seguir adelante. Admiro tu fortaleza, soy afortunada de tenerte como madre.*

*A mi papá, **Angel González**, gracias por nunca dejarme sola, por enseñarme a nunca rendirme a pesar de las circunstancias, por siempre confiar en mí, por todo el esfuerzo realizado para brindarme mi educación, espero algún día compensar todo lo que hacen por mí día con día.*

Agradezco a Dios el tenerlos a mi lado.

GRACIAS, sin duda este logro es de ustedes dos. Los amo.

*A mis hermanos, **Armando y Luis Angel**, gracias por siempre cuidar de mí, por sus consejos y apoyo cuando más lo necesitaba, por ser mis pacientes, y por ser mi ejemplo a seguir. Los quiero.*

A Jorge, Siloia, Alejandra y Rocío gracias por compartir esta formación universitaria juntos, que aunque no fue fácil siempre me brindaron su apoyo pero lo más importante su amistad.

A la Dra. Águeda Marisol Arellano, gracias por darme la oportunidad de trabajar con usted, por sus consejos y enseñanzas.

A Samantha Meza gracias por tu apoyo y brindarme tu amistad.

A mi tutora, C.D. María Eugenia Rodríguez Sánchez, agradezco que haya tomado las riendas de este seminario, gracias por su apoyo, paciencia y sobre todo su tiempo brindado para poder realizar esta tesina.

A mi asesor, Mtro. Israel Morales Sánchez gracias por su tiempo y apoyo en la realización de mi tesina.

A la Dra. Luz Del Carmen García, agradezco su apoyo, espero verla nuevamente como docente en la facultad.

Y por último a la Universidad Nacional Autónoma de México, y a la Facultad de Odontología, Gracias por brindarme los elementos necesarios para formarme como profesional, y como ser humano.



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
OBJETIVO	6
CAPÍTULO I. OXIDACIÓN Y ESTRÉS OXIDATIVO	7
1.1. Especies reactivas de oxígeno	8
1.1.1. Anión superóxido	8
1.1.2. Peróxido de hidrógeno	9
1.1.3. Radical hidroxilo.....	9
1.1.4. Anión peroxinitrito	9
1.1.5. Anión hipocloroso.....	10
1.1.6. Oxígeno singulete	10
1.1.7. Peroxilo	11
1.1.8. Ozono	11
1.2. Estrés oxidativo	12
1.2.1. Estrés oxidativo y biomoléculas.....	13
1.2.1.1. Oxidación de los ácidos nucleicos.....	13
1.2.1.2. Oxidación de lípidos	13
1.2.1.3. Oxidación de proteínas	15
1.2.3. Estrés oxidativo y cáncer	15
CAPÍTULO II. POLIFENOLES.....	17
2.1. Generalidades	17
2.2. Clasificación	19
2.2.1. Flavonoides	19
2.2.1.1. Antocianidinas	21
2.2.1.2. Flavanoles	22
2.2.1.3. Flavonas.....	23
2.2.1.4. Flavanonas.....	24
2.2.1.5. Flavonoles	25
2.2.1.6. Isoflavonas	26



2.2.2. No flavonoides	27
2.3. Polifenoles en México	28
CAPÍTULO III. POLIFENOLES EN LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER ORAL.....	32
3.1. Cáncer oral.....	32
3.1.1. Etiología.....	38
3.1.2. Diagnóstico	42
3.1.3. Tratamiento.....	44
3.1.4. Prevención.....	45
3.2. Aplicación clínica de los polifenoles	48
CONCLUSIONES	53
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54



INTRODUCCIÓN

En los hábitos alimenticios actuales predomina el consumo de alimentos ricos en grasas saturadas, proteínas y carbohidratos refinados disminuyendo el consumo de frutas y verduras, lo que nos ha llevado a tener una mala nutrición ocasionando el desarrollo de enfermedades como la obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares y el cáncer.

Se sabe que de todos los pacientes diagnosticados con cáncer oral, más de la mitad consultó como primera opción al odontólogo seguido del médico general, es por ello que el papel que juega el odontólogo es de suma importancia ya que debe de estar preparado para el reconocimiento de lesiones premalignas, factores de riesgo y lo más importante informarle al paciente las medidas necesarias para prevenir el cáncer oral entre ellas; la autoexploración y la alimentación.

En las últimas décadas se han realizado diversos estudios con la finalidad de comprobar y determinar los efectos benéficos de los polifenoles como anti-oxidantes y anti-inflamatorios, entre otros y evaluar su posible aplicación terapéutica para enfermedades asociadas al daño por estrés oxidativo entre ellas el cáncer oral.



OBJETIVO

Describir los beneficios que tiene incorporar alimentos ricos en polifenoles a nuestra dieta y los efectos que ejercen sobre diversos mediadores y vías de señalización y su posible aplicación para prevenir el cáncer oral.

CAPÍTULO I. OXIDACIÓN Y ESTRÉS OXIDATIVO

El oxígeno es un elemento que presenta un perfil con doble efecto fisiológico; es esencial para el desarrollo de la vida aerobia y posee efectos tóxicos inherentes a su estructura. Del oxígeno se derivan moléculas inestables denominadas *radicales libres* que pueden causar daño a nivel celular.¹

Los radicales libres fueron descritos por primera vez por *Moses Gomberg* en 1900, con la descomposición del hexa-feniletano dentro de dos radicales trifenilmetil. Figura 1.

En 1929, *Paneth y Hofeditz* describieron la descomposición del plomo-tetrametil en radicales libres. En 1954 *Rebeca Gerschman* postuló que los radicales anión superóxido (O_2^-) y el radical hidroxilo (OH) eran responsables del mecanismo molecular de la toxicidad del oxígeno y la radiación. Figura 2.

En 1985 *Helmut Sies* acuñó el concepto de “estrés oxidante” como un desbalance en el que hay un aumento de especies oxidantes o una disminución de sistemas antioxidantes, en comparación con la situación definida como normal.²



Figura 1 Moses Gomberg³



Figura 2 Rebeca Gerschman⁴

La producción de *radicales libres* (RL) aunado a la formación de especies reactivas de oxígeno (ERO) son parte inherente al metabolismo, procesos además necesarios para el mantenimiento de funciones vitales. Sin embargo el desequilibrio entre la producción de ERO y el estado antioxidante de una célula intacta provoca *estrés oxidativo* (EO).⁵

1.1. Especies reactivas de oxígeno

Las especies reactivas de oxígeno (ERO) son aquellas moléculas que por su estructura son altamente inestables por lo que tienen una corta vida media, reaccionando con cualquier molécula que esté a su alcance; éstas pueden presentarse en forma de radicales o no radicales.

Un *radical libre* (RL) se define como cualquier especie química, ya sea atómica o molecular, capaz de existir independientemente, que contenga uno o más electrones desapareados (que ocupan por si mismos un orbital molecular o atómico) y pueden o no tener una carga negativa o positiva dependiendo del proceso de su generación.

La formación de radicales libres ocurre continuamente en la célula como consecuencia tanto de reacciones enzimáticas como no enzimáticas, y se incrementan en estados de inflamación y durante la exposición de contaminantes, exposición a radiación ultravioleta (UV), humo de tabaco y el consumo de ciertos fármacos; los radicales libres producidos en estos eventos provocan oxidación de lípidos y proteínas, lo cual altera la transducción celular incrementando el riesgo de desarrollar algún tipo de cáncer.^{6,7}

1.1.1. Anión superóxido

La formación de O_2^- ocurre por la reducción univalente del oxígeno. El O_2^- tiene una función importante *in vivo*, ya que participa en procesos inmunológicos de defensa. Debido a sus propiedades de solubilidad, el O_2^- produce un daño considerable a los componentes fosfolipídicos de las

membranas. Cuando se genera en un ambiente acuoso, el O_2 reacciona consigo mismo para producir O_2 y peróxido de hidrógeno (H_2O_2).

1.1.2. Peróxido de hidrógeno

La mayor parte de H_2O_2 proviene principalmente de la disminución del O_2 ocasionada por la enzima superóxido dismutasa, su papel principal es combatir el O_2 ; en los seres vivos se encuentra en el citosol, mitocondrias y en el líquido extracelular.

Aunque no es un radical libre y por sí solo es poco reactivo, tiene una gran lipofilia que le permite atravesar membranas celulares y reaccionar con el O_2 en presencia de metales de transición, para generar el $HO\cdot$.

1.1.3. Radical hidroxilo

El $HO\cdot$ es considerado una de las especies oxidantes más dañinas por su corta vida media y alta reactividad, suele actuar en los sitios cercanos a donde se produce.

Cuando el H_2O_2 acepta un electrón desapareado se fragmenta y forma el $HO\cdot$ y el ión hidroxilo (HO^-) (Reacción de Fenton)



1.1.4. Anión peroxinitrito

El $NO\cdot$ es un radical libre que reacciona lentamente con los tioles formando tionitritos o con los sulfhidrilos de algunas enzimas. En cambio, reacciona rápidamente con compuestos, como el O_2 generando NO_2 ; y con el O_2 generando $ONOO^-$. Ambos compuestos son más oxidantes que el $NO\cdot$.

El $ONOO^-$ es un potente oxidante que induce nitración de tirosina, lipoperoxidación y citotoxicidad.

1.1.5. Anión hipocloroso

Las peroxidasas son un grupo de enzimas que remueven el H_2O_2 para oxidar a otro sustrato.

Una peroxidasa de gran importancia inmunológica es la mieloperoxidasa (MPO). La MPO presente en altas concentraciones en los gránulos de los neutrófilos, cataliza la conversión de H_2O_2 a HOCL de acuerdo a la siguiente reacción:



El sistema MPO- H_2O_2 -CL ha sido estudiado ampliamente, porque la reacción de HOCL y H_2O_2 puede producir oxígeno singulete.

1.1.6. Oxígeno singulete

El 1O_2 es un dirradical, esto es, tiene dos electrones libres o desapareados. Estos electrones tienen el mismo giro, por lo que sólo pueden interaccionar con los electrones de otros elementos y compuestos que estén libres y que tengan el giro opuesto. Esta es la razón por la cual el 1O_2 no es muy reactivo.⁴

El oxígeno singulete 1O_2 se forma cuando uno de los dos electrones libres del O_2 capta energía y cambia de giro. Cuando eso sucede, inmediatamente se aparea con el otro electrón libre.

También los lipoperóxidos, generados por algunos radicales, pueden liberar 1O_2 , el cual es muy reactivo y es capaz de reaccionar con la mayoría de compuestos celulares. El producido fuera de las células reacciona fundamentalmente con las membranas plasmáticas; el producido dentro de las células reacciona con el ADN, las proteínas y los lípidos y otros compuestos celulares, cerca de donde se produce.⁶

1.1.7. Peroxilo

Estos radicales se forman durante la ruptura de los peróxidos orgánicos y durante la reacción de radicales con átomos de carbono con oxígeno ($\text{ROO}\cdot$) participando principalmente en la lipoperoxidación.^{6,7}

1.1.8. Ozono

El ozono (O_3) es producido por la fotodisociación de la molécula de oxígeno lo que genera dos átomos de oxígeno monoatómicos, los cuales posteriormente reaccionan con el dióxígeno.⁷

El ser humano también está expuesto al O_3 pues este se puede formar por las reacciones fotoquímicas entre los óxidos de nitrógeno y los hidrocarburos, ya que es un poderoso agente oxidante reacciona con las proteínas, los lípidos, entre otros y puede producir inflamación y daño pulmonar.⁶ Figura 3.

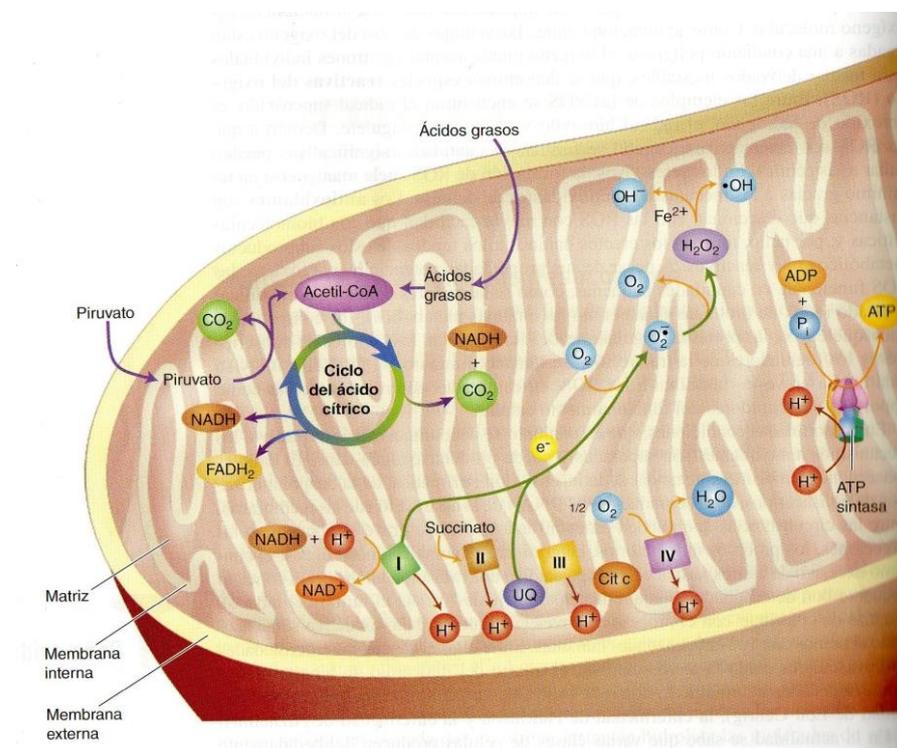


Figura 3 Formación de ERO en la mitocondria⁷

1.2. Estrés oxidativo

La exposición a los radicales libres de una variedad de fuentes así como la producción de las ERO ha llevado a los organismos aerobios a desarrollar mecanismos de defensa en forma de agentes oxidantes, los cuales implican mecanismos de prevención, mecanismos de reparación y defensas antioxidantes. Los mecanismos antioxidantes son muy diversos y en cada organismo, célula o tejido predominan algunos sobre otros. Por diversas causas pueden perderse el balance entre condiciones oxidantes y defensas antioxidantes o de reparación, o una combinación de estos factores; lo que conlleva a daños en las macromoléculas. A tal condición se le denomina *estrés oxidativo*, el equilibrio entre la oxidación y anti-oxidación es fundamental en el mantenimiento de un sistema biológico saludable y dosis bajas de antioxidantes pueden ser favorables a este sistema, sin embargo grandes cantidades también podrían alterar el equilibrio.

El estrés oxidativo ocurre en los organismos que, por mala nutrición, enfermedad u otras causas pierden el equilibrio entre radicales libres y antioxidantes. Es en esta situación de estrés oxidativo en la que se manifiestan las lesiones que producen los radicales libres, que reaccionan químicamente con lípidos, proteínas, carbohidratos y ADN al interior de las células, y con componentes de la matriz extracelular, por lo que pueden desencadenar un daño irreversible que, si es muy extenso, puede llevar a la muerte celular.

Los radicales libres también pueden contribuir al crecimiento anormal de las células, al perder éstas la capacidad de “reconocer” las células vecinas. Esta proliferación sin control se produce en los tumores benignos o malignos (cáncer).^{6,7}

1.2.1. Estrés oxidativo y biomoléculas

Cuando se genera estrés oxidativo se puede inducir daño a diversas biomoléculas como lípidos, proteínas y ADN; lo que podría provocar alteraciones en el funcionamiento celular.

1.2.1.1. Oxidación de los ácidos nucleicos

Las ERO dañan al ácido desoxirribonucleico (ADN) al reaccionar con las bases nitrogenadas y con la desoxirribosa. Por ejemplo, en muchas células se generan modificaciones en las bases del ADN cuando se les añade H_2O_2 ; esto se debe en gran parte a los metales de transición que se encuentran unidos al ADN y que en presencia de H_2O_2 generan $HO\cdot$, el cual modifica las bases del mismo. El $HO\cdot$ puede atacar tanto las purinas como las pirimidinas, así como la desoxirribosa y además generar rupturas de ADN.

El daño oxidativo al ADN es de extrema importancia, debido a que las bases nitrogenadas dañadas pueden generar mutaciones que a su vez pueden resultar en *carcinogénesis, apoptosis, necrosis e incluso enfermedades hereditarias*.

1.2.1.2. Oxidación de lípidos

La *lipoperoxidación* es el efecto que se produce al contacto de los lípidos de las membranas con un agente oxidante, como cualquiera de las ERO. Los lípidos, en particular aquellos que al ser poliinsaturados son propensos a la oxidación, son unos de los sustratos más susceptibles al daño por radicales libres; considerándose a los biomarcadores de peroxidación lipídica los mejores indicadores de estrés oxidativo. En la reacción de lipoperoxidación, el radical libre formado oxida una cadena insaturada de lípido, dando la formación de un lípido hidroperoxidado y un radical alquilo. El alquilo reacciona con una molécula de oxígeno y regenera la especie inicial, constituyendo una acción que se repite. Esta

lipoperoxidación trae como consecuencia alteraciones en la estructura de la membrana, afectando su fluidez y daño en su integridad.

Los lipoperóxidos se pueden reducir mediante glutatión peroxidasas de fosfolípidos o son eliminados a través de las fosfolipasas como la fosfolipasa A2, que aumenta durante el estrés oxidativo.

La lipoperoxidación es un proceso identificado en enfermedades vasculares. Figura 4.

Uno de los procesos importantes es la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad, efecto que se ha relacionado con la *ateroesclerosis*.^{6,7}

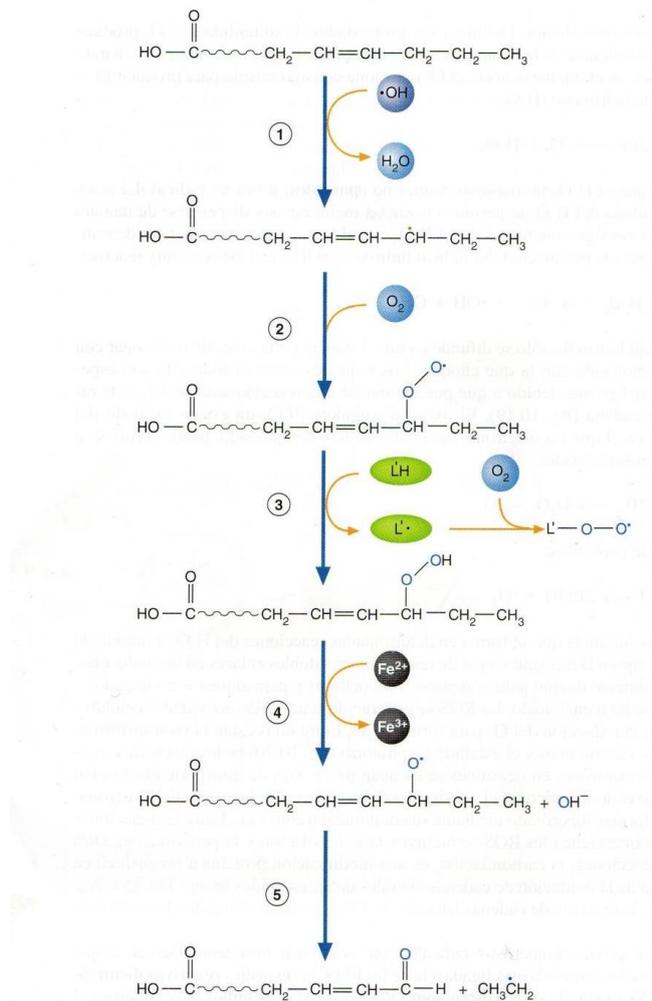


Figura 4 Reacción de lipoperoxidación⁷

1.2.1.3. Oxidación de proteínas

Uno de los aspectos más críticos del estrés oxidativo es el daño causado a las proteínas, debido que pueden causar la pérdida de la actividad catalítica de enzimas, daños en la integridad de proteínas estructurales o interrumpir la regulación de las vías metabólicas. A diferencia de los ácidos nucleicos, los sistemas de reparación de las proteínas solo se limitan a los residuos de metionina, por lo que las proteínas oxidadas deben ser hidrolizadas para evitar su difusión en la red metabólica o su interacción con otras proteínas.

Los efectos de las ERO sobre las proteínas son: la oxidación de residuos de los aminoácidos, el rompimiento de los enlaces y la agregación entre proteínas. La mayoría de daños en las proteínas son ocasionados por el HO·, el cual reacciona con cualquier aminoácido en el sitio donde se forma, que generalmente son sitios en donde se encuentra un metal de transición.

Se ha vinculado una amplia diversidad de enfermedades con la presencia de las proteínas oxidadas, algunas son: *la enfermedad de Alzheimer, la artritis reumatoide, diabetes mellitus tipo II y obesidad.*^{6,7}

1.2.3. Estrés oxidativo y cáncer

El daño endógeno al ADN es la principal causante de la vejez y de enfermedades degenerativas tales como el cáncer. Una vez que la célula está iniciada, progresa y se convierte en maligna, presenta un crecimiento incontrolado que caracteriza a las neoplasias. El ataque de ERO como radical hidroxilo OH, anión superóxido O₂⁻, peróxido de hidrógeno H₂O₂, oxígeno singulete ¹O₂ causan oxidación siendo el mayor factor de riesgo en el proceso de *carcinogénesis*. La prolongada y no regulada producción de oxidantes celulares puede ocasionar una mutación, proliferación celular o una modificación de la expresión genética. Figura 5.

Las células cancerígenas producen una gran cantidad de H_2O_2 , el cual degenera a $OH\cdot$, aunado a que la actividad enzimática antioxidante en estas células está disminuida. Por lo tanto durante la progresión celular no existe solo un aumento en la producción de RL sino también una deficiente capacidad antioxidante.

El persistente estrés oxidativo en el cáncer es el responsable del comportamiento del tumor, favoreciendo la actividad de oncogenes y provocando inestabilidad genómica.⁵

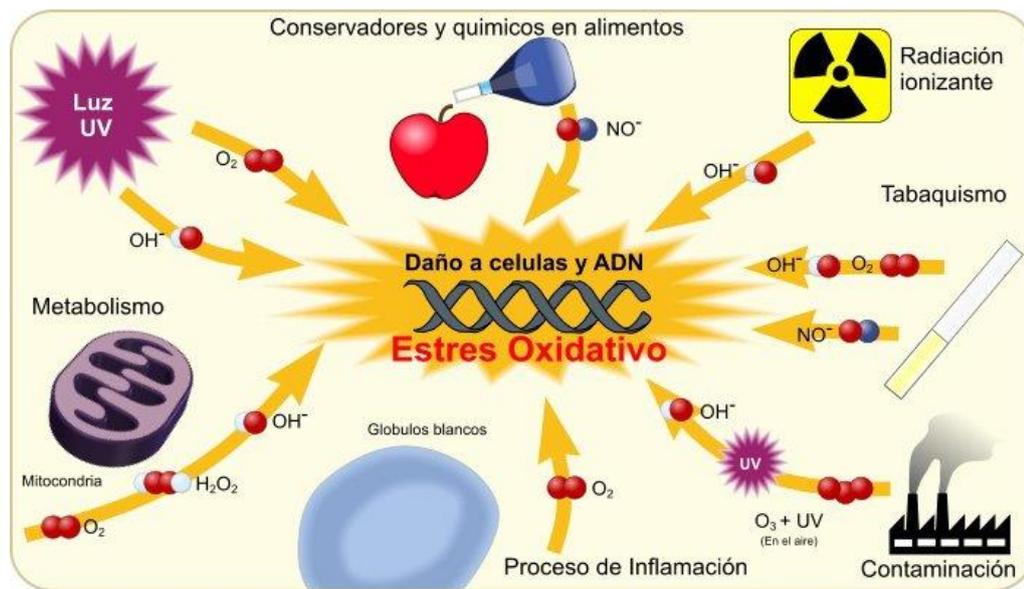


Figura 5 Factores que generan estrés oxidativo ⁸



CAPÍTULO II. POLIFENOLES

2.1. Generalidades

Para protegerse del estrés oxidativo, los seres vivos han elaborado varios mecanismos de defensa antioxidante.⁵

Un *antioxidante* puede capturar a los radicales libres (RL), prevenir la formación y dispersión de estos, sacrificando su integridad molecular protegiendo así del daño a biomoléculas como las proteínas, carbohidratos, lípidos y ácidos nucleicos. Además se ha observado que los antioxidantes pueden intervenir en los procesos de reparación celular e inhibir la inducción de mutaciones.

Los antioxidantes se clasifican en: *endógenos* (*superóxido dismutasa (SOD), la glutatión peroxidasa, la catalasa*) fabricados por la propia célula y *exógenos*, que ingresan en el organismo a través de la dieta o de suplementos.⁹

Se ha propuesto que el inicio de la prevención del daño al material genético derivado del estrés oxidante, radica en el consumo de agentes químicos naturales que disminuyen o inhiben la actividad mutagénica o carcinogénica de los compuestos. Las evidencias obtenidas a partir de estudios epidemiológicos y pruebas realizadas en diferentes laboratorios, sugieren que los alimentos consumidos contienen compuestos que pueden desempeñar un papel importante en la disminución del daño al ADN.

Aunque los mecanismos de acción de muchos de ellos aún no se conocen, algunos tienen propiedades antioxidantes y pueden atrapar radicales generados durante el metabolismo celular o los producidos por los mutágenos.¹⁰

Los *polifenoles* corresponden a un grupo de sustancias no energéticas presentes en los alimentos de origen vegetal y resultan del metabolismo secundario de las plantas. Son un conjunto de moléculas que poseen varios grupos bencénicos en su estructura sustituidos por funciones hidroxílicas.¹¹

La biosíntesis de los polifenoles como producto del metabolismo secundario de las plantas tiene lugar a través de dos importantes rutas primarias: la ruta del ácido siquímico y la ruta de los poliacetatos. La ruta del ácido siquímico proporciona la síntesis de los aminoácidos aromáticos (fenilalanina o tirosina), y la síntesis de los ácidos cinámicos y sus derivados (fenoles sencillos, ácidos fenólicos, cumarinas, lignanos y derivados del fenilpropano). La ruta de los poliacetatos proporciona las quinonas y las xantonas (figura 6).¹²

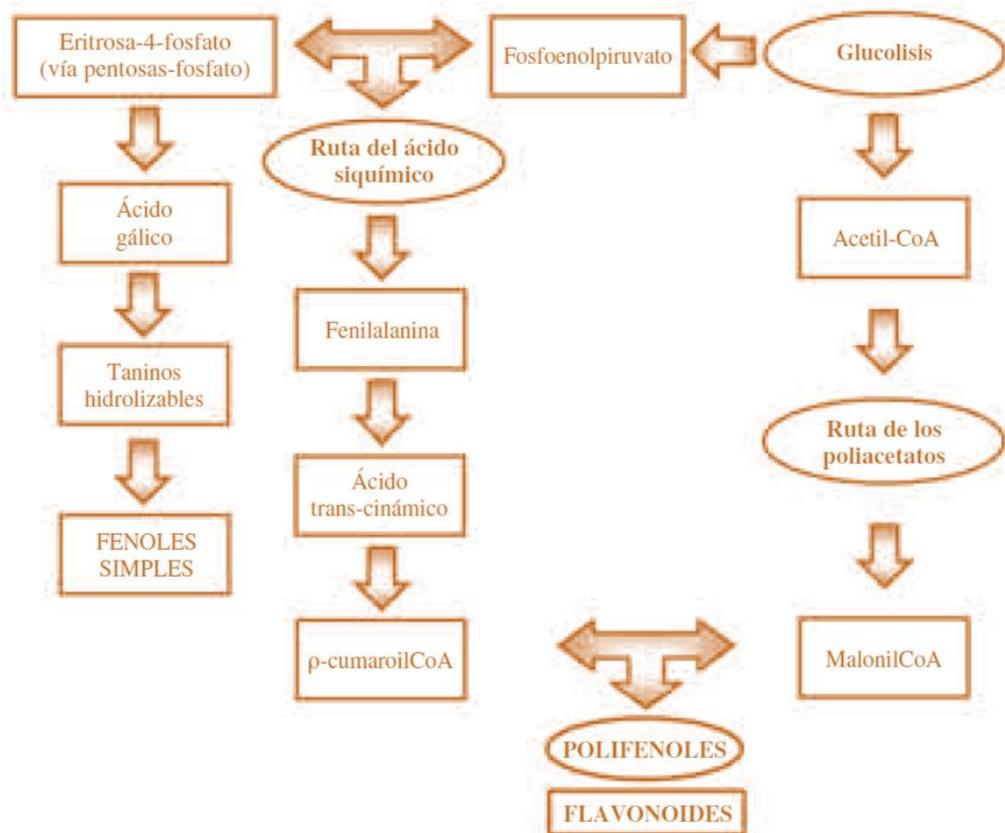


Figura 6 Biosíntesis de los polifenoles

2.2. Clasificación

Se dividen principalmente en dos grupos: *flavonoides* y *no flavonoides*, la primera clase muestra una estructura básica que se caracteriza por dos anillos bencénicos unidos por un heterociclo a través del anillo “C”, mientras que los no flavonoides consisten en un grupo heterogéneo de moléculas que van desde ácidos benzoicos C6-C1, hidroxicinamatos C6-C3 a estructuras más complejas como los estilbenos, lignanos, taninos.¹³

2.2.1. Flavonoides

Flavo proviene del latín *flavus* y significa de color entre amarillo y rojo, y flavonoide, se refiere a un grupo aromático, pigmentos heterocíclicos que contienen oxígeno ampliamente distribuido entre las plantas, constituyendo la mayoría de los colores amarillo, rojo y el azul de las plantas y frutas.¹⁴

El científico húngaro *Albert Szent-Györgyi*, premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1937, los descubrió en el siglo pasado cuando aisló de la cáscara de limón una sustancia, la citrina, y demostró que su consumo regulaba la permeabilidad de los capilares.

Los flavonoides son compuestos de bajo peso molecular que comparten un esqueleto común difenilpirano (C₆-C₃-C₆), compuesto por dos anillos fenilo (A y B) ligados a través de un anillo C de pirano heterocíclico.

Figura 7.

La actividad antioxidante de los flavonoides resulta de una combinación de sus propiedades quelantes de hierro y secuestradoras de radicales libres, además de la inhibición de las oxidasas: lipooxigenasa, ciclooxigenasa, mieloperoxidasa y la xantina oxidasa; evitando así la formación de ERO. Aunado a esto, se ha visto que también inhiben enzimas involucradas indirectamente en los procesos oxidativos, como la fosfolipasa A₂; al mismo tiempo que estimulan otras con reconocidas propiedades antioxidantes, como la catalasa y la superóxido dismutasa.

Los flavonoides retiran oxígeno reactivo, especialmente en forma de aniones superóxidos, radicales hidroxilos, hidroperóxidos y peróxidos lipídicos.¹²

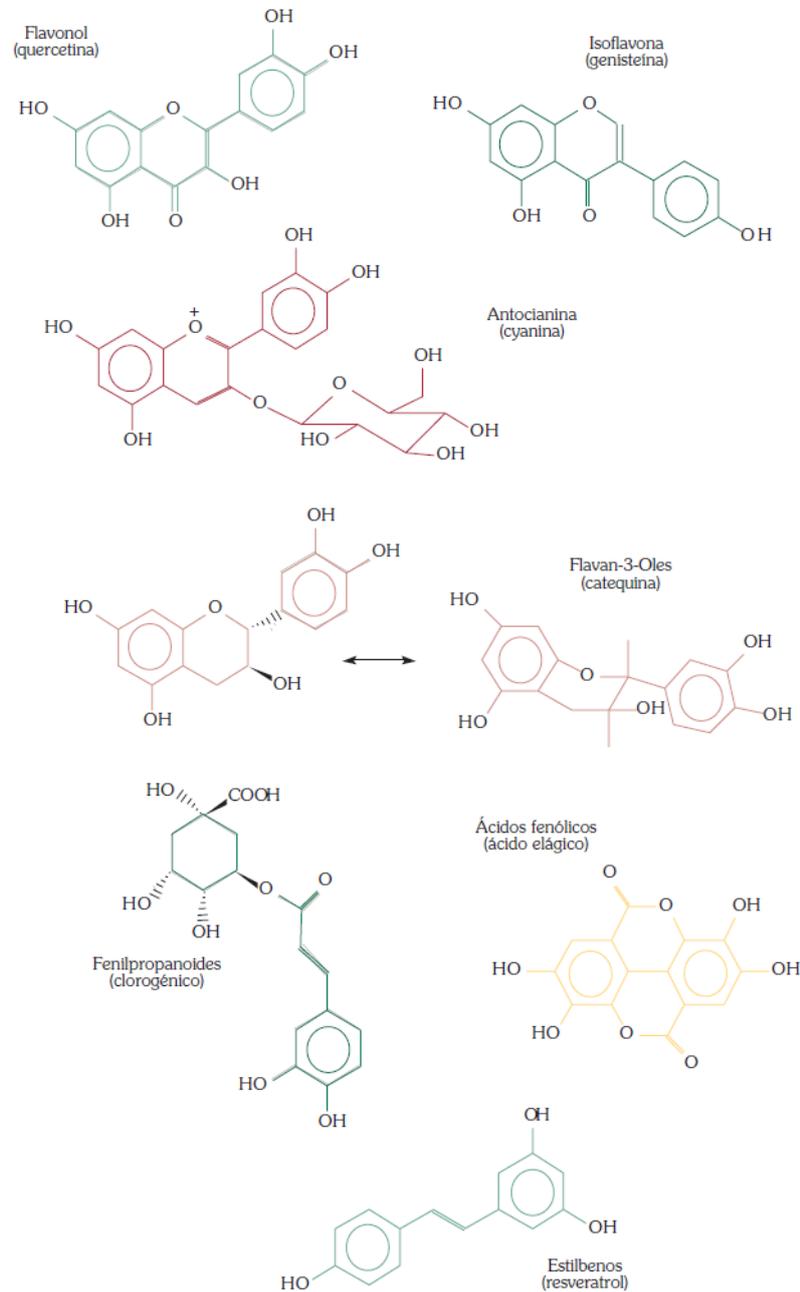


Figura 7 Estructura de los flavonoides ¹⁵

2.2.1.1. Antocianidinas

Son compuestos hidrosolubles, y constituyen uno de los grupos más importantes de pigmentos vegetales.

Las antocianidinas están ampliamente distribuidas en la dieta humana. Se pueden encontrar en ciertas variedades de cereales, en el vino tinto y en algunos vegetales, aunque aparecen mayoritariamente en las frutas.¹²

Figura 8 y 9.

Flavonoide	Ejemplos	Fuentes
Antocianidinas	Cianidina, delphinidina, malvidina, pelargonidina, peonidina, petunidina.	Vino tinto, algunas variedades de cereales, frijoles, rábanos. ¹³⁻¹⁴



Figura 8 Vino tinto¹⁶



Figura 9 Rábano¹⁷

2.2.1.2. Flavanoles

Poseen el anillo C saturado y un grupo hidroxilo en el carbono C3. Pueden aparecer como monómeros o como polímeros con distintos grados de polimerización. Los flavanoles más representativos en los alimentos son de tipo flavan-3-ol, y estos pueden aparecer como monómeros (catequinas), como dímeros condensados entre sí y como oligómeros (procianidinas), o bien pueden aparecer como polímeros (proantocianidinas o taninos condensados). Epicatequina y catequina son los compuestos mayoritarios en frutas. Las *catequinas* también se encuentran en el vino y en el chocolate. En cambio, *galocatequina*, *epigalocatequina* y *epigalocatequina galato* aparecen principalmente en el té verde.¹² Figura 10.

Flavonoide	Ejemplos	Fuentes
Flavanoles	Catequina,epicatequina,galocatequina, epigalocatequina	Té verde, vino, chocolate. ¹³⁻¹⁴



Figura 10 Té verde ¹⁸

2.2.1.3. Flavonas

Poseen un grupo ceto en el carbono C4 y una insaturación entre los carbonos C2 y C3. Son los flavonoides menos abundantes en los alimentos. Perejil y apio representan la única fuente comestible de flavonas.¹² Figura 11 y 12.

Flavonoide	Ejemplos	Fuentes
Flavonas	Apigenina, luteolina, tangeretina, nobiletina, sinensetina	Perejil, apio, mijo, trigo, cáscara de cítricos. ¹³⁻¹⁴



Figura 11 Apio¹⁹



Figura 12 Perejil²⁰

2.2.1.4. Flavanonas

Son análogos de las flavonas con el anillo C saturado. Las flavanonas aparecen a altas concentraciones en jitomates y en cítricos también se encuentran en ciertas plantas aromáticas como la menta. Figura 13 y 14.

Las flavanonas se localizan en las partes sólidas de la fruta, en particular en el albedo (membranas que separan los segmentos de las frutas). Por ello, su concentración es hasta cinco veces mayor en la fruta que en los zumos.¹²

Flavonoide	Ejemplos	Fuentes
Flavanonas	Hesperetina, hesperidina, homoeriodictiol, naringenina, naringina	Pomelo, naranja, limón, jitomate y algunas plantas aromáticas (menta) ¹³⁻¹⁴



Figura 13 Jitomate²¹



Figura 14 Naranja²²

2.2.1.5. Flavonoles

Se caracterizan por poseer un grupo ceto en el carbono C4 y una insaturación entre los carbonos C2 y C3. La quercetina es el compuesto más representativo. Las principales fuentes de flavonoles son las verduras y las frutas. Figura 15 y 16.

El té y el vino son también alimentos ricos en flavonoles. La distribución y la concentración de los flavonoles puede ser distinta incluso en frutas procedentes de la misma planta; esto se debe a que la localización de los frutos condiciona la exposición al sol.¹²

Flavonoide	Ejemplos	Fuentes
Flavonoles	Kaempferol, miricetina, quercetina	Cebolla, brócoli, arándanos, vino tinto ¹³⁻¹⁴

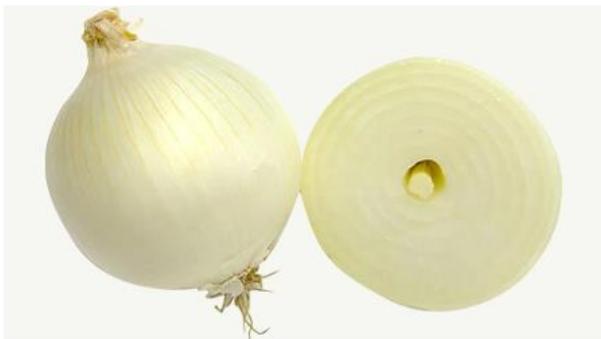


Figura 15 Cebolla²³



Figura 16 Brócoli²⁴

2.2.1.6. Isoflavonas

Poseen un anillo bencénico lateral en posición C3 Las isoflavonas poseen grupos hidroxilos en los carbonos C7 y C4', se pueden unir a receptores de estrógenos, y por ello se clasifican como fitoestrógenos. Se presentan casi exclusivamente en plantas leguminosas, siendo la soya y sus derivados la principal fuente de isoflavonas.¹² Figura 17.

Flavonoide	Ejemplos	Fuentes
Isoflavonas	Daidzeína, genisteína, gliciteína	Soya, cacahuate, leguminosas. ¹³⁻¹⁴



Figura 17 Soya²⁵

2.2.2. No flavonoides

No flavonoides	Ejemplos	Fuentes
Ácidos hidroxibenzoicos	Ácido galico, ácido hidrobenzoico, ácido vanílico	Té, trigo, frutas rojas(frambuesa, fresa)
Ácidos hidroxicinámicos	Ácido cafeico, ácido ferúlico, ácido cumárico, ácido sinápico	Kiwis, arándanos, manzanas, trigo, arroz, avena
Lignanós	Pinoresinol, podofilotoxina	Semilla de lino, semillas de sésamo, cereales(centeno, trigo, avena, cebada) brócoli, col
Estilbenos	Resveratrol	Vino
Taninos	Procianidinas	Té, vinos, chocolate ¹³



Figura 18 Arándanos ²⁶

2.3. Polifenoles en México

En México se han realizado diversos estudios para conocer el contenido de sustancias antioxidantes en alimentos nativos de nuestro país.

En 2013, *Álvarez y col.* estudiaron la actividad antioxidante de cinco variedades de *maíz* cultivadas en Campeche, México. Los compuestos mayormente involucrados en la actividad antioxidante del maíz son los compuestos fenólicos como los flavonoides y las antocianidinas. Las antocianidinas proporcionan colores intensos a los vegetales, especialmente violeta, morado y azul. Se encontró que la variedad criolla morada presenta una importante actividad antioxidante, mayor cantidad de polifenoles y antocianidinas (410 mg/ 100 g y 354mg/100g) de antocianidinas y metabolitos fenólicos totales respectivamente, seguido del maíz rojo (111 mg/100 g de antocianidinas y 1445mg/100 g de metabolitos fenólicos) y con una menor cantidad, pero existente, las variedades de maíz blanco híbrido, blanco criollo y amarillo.

Figura 19.

Concluyen que el maíz puede ser un alimento funcional por su alto contenido en compuestos fenólicos y puede ser usado para la prevención de enfermedades y preservar la salud.¹¹



Figura 19 Variedades de Maíz Fuente directa

El cacao (*Theobroma cacao L.*) es un cultivo muy importante para la economía mexicana, y su producción se remonta a la época de la colonia en Latinoamérica. Los estados principales en cuanto a cultivo de cacao son Tabasco y Chiapas, además de que México es uno de los grandes productores a nivel mundial. Figura 20.

Ramírez, et al., realizaron un estudio en variedades de clones de cacao para conocer su actividad antioxidante y su contenido de compuestos fenólicos. Para esta evaluación realizaron la determinación de polifenoles totales y la captación de radicales libres. Con este estudio se concluye que la actividad antioxidante del cacao chiapaneco y su correlación con la cantidad de polifenoles totales puede tener efectos benéficos para la salud similar a ciertas frutas, vegetal, plantas y vinos, y su posible uso como materia prima para la obtención de antioxidantes naturales de gran utilidad en la industria alimentaria, farmacéutica y cosmética.¹¹



Figura 20 Cacao²⁷

El consumo de la *chía* (*Salvia hispanica*) se remonta a tiempos prehispánicos. Es una semilla nativa de México. Se consume como semilla, en forma de harina, aceite y mucílago. Las semillas de chía son una importante fuente de nutrimentos ya que es rica en proteínas, fibra, antioxidantes y aceites. Figura 21.

Los antioxidantes presentes en la chía son de naturaleza fenólica y pueden estar de forma libre o unida a azúcares. Sus compuestos bioactivos más importantes son los ácidos clorogénico y cafeico, los flavanoles, la miricetina, la quercetina y el kaempferol. Todo esto le brinda a este alimento capacidades antioxidantes y es un alimento que puede ser incluido en la dieta. ¹¹



Figura 21 Chía ²⁸

Se han encontrado ácidos fenólicos en especias como el *achiote*, *azafrán*, *cebolla*, *chía*, *cilantro*, *clavo*, *comino*, *epazote*, *hinojo*, *jengibre*, *laurel*, *orégano*, *perejil*, *tila* y *tomillo*. Mientras que los flavonoides se encuentran en casi todas las especias a excepción del romero. Especies como la cebolla, jengibre, clavo, tomillo y comino contienen taninos, flavonoides y ácidos fenólicos. ¹¹



CAPÍTULO III. POLIFENOLES EN LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER ORAL

3.1. Cáncer oral

La palabra cáncer, ha sido definida por la Organización Mundial de la salud (OMS), como un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar cualquier parte del cuerpo. Con un trastorno de diferenciación y crecimiento celular alterados dando como resultado un crecimiento nuevo; denominado *neoplasia*.

El cáncer de la cavidad oral es más frecuente en varones de la quinta década de la vida consumidores de tabaco y alcohol; sin embargo, en la última década, la OMS ha reportado un incremento exponencial de la frecuencia de esta neoplasia en mujeres no fumadoras-bebedoras, menores de 45 años de edad. Esta tendencia es mundial y México no es la excepción; la relación hombre: mujer, en nuestro país, es cada vez más estrecha y el grupo etario menor de 45 años es el más afectado.

El cáncer de la cavidad bucal representa menos del 2% de las neoplasias malignas.

El 65 % de los pacientes se diagnostica con enfermedad en etapas avanzadas y pese a las resecciones extensas, propiciadas por las nuevas técnicas reconstructivas, el uso de radioterapia y la introducción de quimioterapia, el pronóstico aún es pobre y se relaciona con graves secuelas estéticas y funcionales.

La tasa de supervivencia a cinco años varía entre 18% y 62% según sexo, raza y localización anatómica.

El 90% de los tumores malignos primarios son *carcinomas orales de células escamosas*, siendo más frecuente en borde lateral de la lengua y su tratamiento dependerá del estadio en el que se encuentre la lesión. Figura 23.

Sin duda, la prevención y el control del cáncer figuran entre los retos de salud pública más importantes de nuestra época; prueba de ello es el

establecimiento de programas preventivos mundiales donde la carga de la enfermedad es alta; donde se observan tendencias al aumento de los factores de riesgo de cáncer, o bien, en lugares donde la tasa no es tan elevada y se desea mantener y disminuir porcentajes.^{30,31}



Figura 23 Cáncer en lengua³²

- Lesiones premalignas

Es un tejido alterado en su morfología celular, en los patrones de maduración y en la proliferación, con mayor probabilidad de evolucionar hacia el cáncer en comparación con un tejido normal.

Leucoplasia. Una placa blanda situada sobre la mucosa oral que no puede ser eliminada mediante raspado ni clasificada como ninguna otra enfermedad diagnosticable.

Las lesiones pueden variar desde áreas maculares planas lisas y algo translúcidas, a placas elevadas, gruesas y firmes con superficie rugosa y fisurada.

Las localizaciones intraorales más frecuentes son la mucosa yugal, el piso de boca, las comisuras labiales, los bordes laterales de la lengua y los rebordes alveolares maxilar y mandibular (figura 24).³³



Figura 24 Leucoplasia

Eritroplasia. Placa roja de la mucosa oral, causada frecuentemente por displasia epitelial, carcinoma in situ o carcinoma epidermoide.

Suele ser una lesión asintomática, puede encontrarse en el piso de boca, superficies lateral y ventral de la lengua, paladar blando y mucosa yugal (figura 25).³³

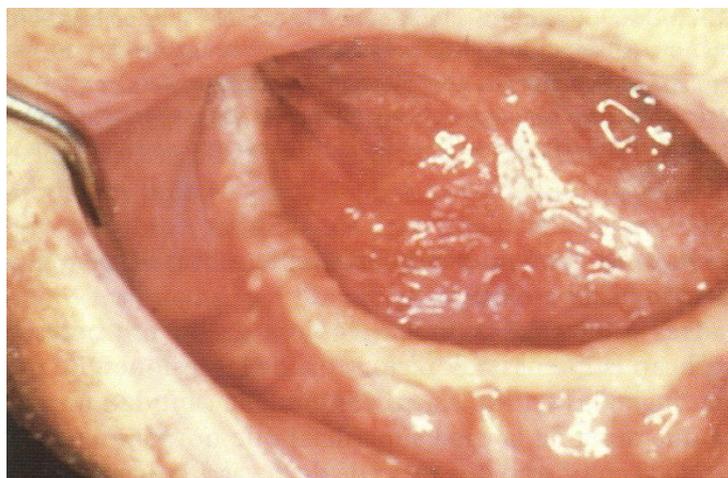


Figura 25 Eritroplasia

Leucoeritroplasia. “Eritroplasia moteada”. Se emplea a menudo para describir una lesión principalmente roja, pero que presenta placas blancas focales entremezcladas. Esta lesión debe contemplarse con un alto índice de sospecha, dado su alta incidencia de degeneración premaligna a maligna. Al obtener una biopsia de esta lesión, deben tomarse muestra de ambas zonas, blanca y roja (figura 26).³³



Figura 26 Leucoeritroplasia

Estomatitis nicotínica. Cambio blanco difuso de paladar y/o de la mucosa yugal, causado por una combinación de hiperqueratosis y acantosis que contiene frecuentemente múltiples nódulos umbilicados pequeños, alrededor de los orificios de los conductos salivales menores, se encuentra en fumadores crónicos de pipa.

El paladar de los pacientes con estomatitis nicotínica suele ser más blanco de lo normal y presenta múltiples pápulas circulares pequeñas con centros rojos umbilicados diminutos en el paladar duro. El fondo blanco puede tener una superficie áspera y estar fisurado y arrugado.

Las lesiones también pueden presentarse en la mucosa yugal, especialmente en el lado de la boca donde se sostiene el puro o la pipa (figura 27).³³



Figura 27 Estomatitis nicotínica

Fibrosis oral submucosa. Áreas blanquecinas difusas y firmes de cicatrización submucosa, causadas habitualmente por el contacto frecuente y prolongado con mascaradas de nuez de betel, tabaco o pimienta picante; las lesiones tienen un riesgo superior al normal de desarrollar un carcinoma epidermoide.

Afecta al tejido oral de la mucosa yugal, los labios, el paladar blando y a veces la faringe. El tejido se afecta de manera simétrica y se hace progresivamente más firme y pálido, un síntoma frecuente es la rigidez progresiva de las mejillas, que dificulta la capacidad de abrir la boca. La mucosa oral tiene aspecto pálido y atrófico (figura 28).³³



Figura 28 Fibrosis oral submucosa

Displasia epitelial. Cambio premaligno del epitelio, caracterizado por una combinación de alteraciones celulares y arquitectónicas (figura 29).³³

El aspecto clínico de la displasia epitelial se observa con mucha frecuencia como un área de leucoplasia similar a otras lesiones blancas de aspecto más inofensivo (figura 30).³³

La magnitud de una displasia epitelial se expresa mediante la asignación de un grado leve, moderado o grave, basado en su aspecto microscópico.³³

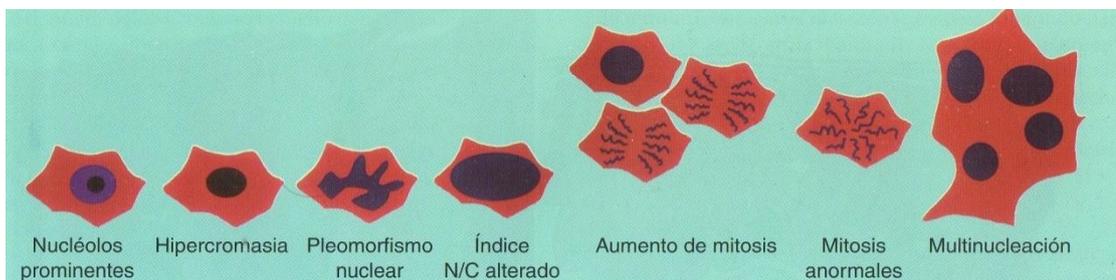


Figura 29 Alteraciones celulares en la displasia epitelial



Figura 30 Displasia epitelial

3.1.1. Etiología

El proceso de transformación de una célula normal a una célula cancerosa se llama *carcinogénesis*; además el cáncer es resultado de la interacción entre diversos carcinógenos y promotores (figura 31).³⁴

Un agente que altera el ADN celular se llama *carcinógeno*, mientras que un promotor (mitógenos) incrementa la proliferación celular y da oportunidad a que una célula anormal se reproduzca.

Así la carcinogénesis constituye un proceso de etapas múltiples, cuyo riesgo final es la función de las probabilidades combinadas de estos eventos. Igualmente, las células son susceptibles a carcinogénesis cuando ocurren dos eventos mutacionales en los genes y hay pérdida de su función, cambios que provocan anomalías en la codificación de proteínas que reparan ADN y desencadenan un desarrollo tumoral, donde una célula en una parte del cuerpo humano crece fuera de control.

La *iniciación* se debe a la exposición de las células a una dosis suficiente de una sustancia cancerígena; la célula iniciada se altera y puede originar un tumor. Sin embargo, la iniciación no basta para que se forme el tumor.

La iniciación produce un daño permanente del ADN (mutación); por eso, es un suceso rápido e irreversible tiene “memoria”. De aquí que los tumores se produzcan tras una sola aplicación del iniciador, incluso si se demora durante varios meses la aplicación del agente promotor.

Los *promotores* pueden hacer que surjan tumores a partir de células iniciadas, pero, por sí solos, no son capaces de producirlos. Es más, cuando el agente promotor se aplica antes, y no después del iniciador, no aparecen tumores. Esto indica que, contrariamente a los efectos de los iniciadores, los cambios celulares resultantes de la aplicación de promotores no afectan directamente al ADN y son reversibles.³⁴

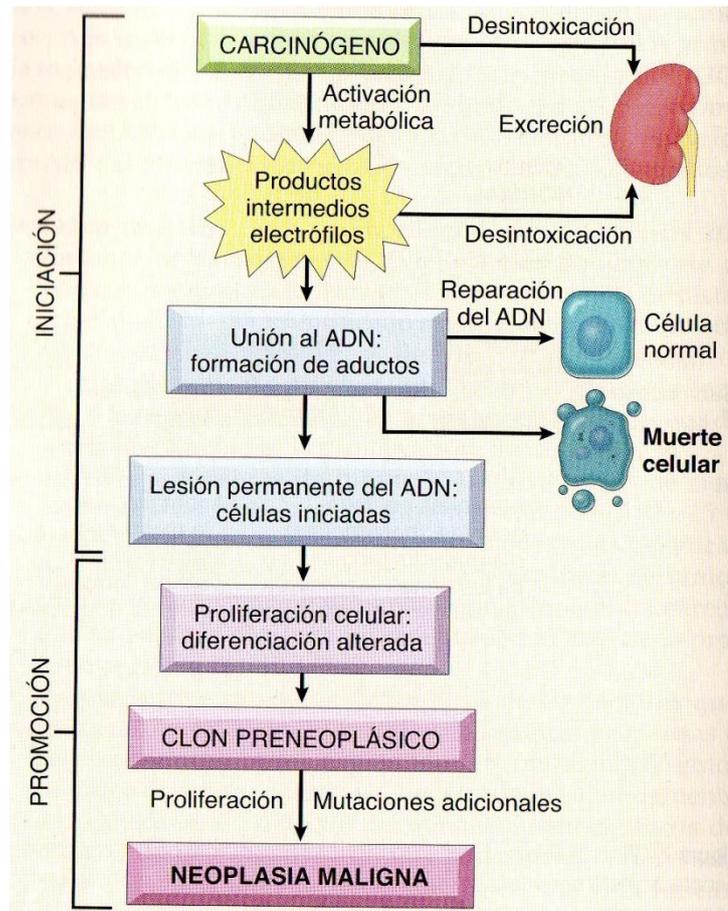


Figura 31 Carcinogénesis

- Tabaco

El tabaquismo es el factor de riesgo más importante para cáncer oral; 90% de los cánceres de la cavidad oral en hombres y 60% en mujeres se atribuyen al consumo de tabaco.

En el humo inspirado del tabaco existen más de 30 carcinógenos; los más importantes son los hidrocarburos aromáticos policíclicos y las nitrosaminas. El riesgo de cáncer es directamente proporcional a la cantidad de tabaco consumido

El hábito de colocarse tabaco en la mucosa oral, ya sea sublingual o en el carrillo, incrementa el riesgo cuatro a seis veces más para padecer cáncer de la cavidad oral; este hábito poco popular en México es frecuente en algunas regiones de Estados Unidos y Europa.



- Alcohol.

El consumo de alcohol se asocia a incremento en el riesgo de padecer cáncer oral.

Los mecanismos de carcinogénesis alcohólica son deficiencias nutricionales e hipovitaminosis, factores metabólicos, deficiencia de células T y de su actividad mitótica, irritación local, disminución de la acción protectora de saliva, potencialización y solvencia de los carcinógenos del tabaco, lo que promueve su penetración en la mucosa, disminuye la actividad de enzimas reparadoras de ADN.

Probablemente el efecto más importante es la irritación local; el consumo de alcohol se asocia a cáncer en los sitios donde hay contacto durante la ingestión y deglución.

La intoxicación alcohol-tabaco actúa sinérgicamente en la génesis del carcinoma epidermoide de la cavidad oral e incrementa hasta 50% el riesgo de padecer cáncer oral.

- Higiene Bucal.

La higiene oral deficiente se ha asociado a cáncer de la cavidad oral. La presencia de carcinógenos en la placa dentobacteriana favorece la irritación crónica de encías, mucosas del piso de boca; la placa dentobacteriana es la causa de los carcinomas originados en estos sitios en personas de la tercera edad que no tienen otros factores de riesgo.

- Virus del Papiloma Humano.

Los virus son agentes que penetran en las células vivas y causan que la célula infectada produzca más copias del virus; así, algunos virus al insertar su ARN viral en los cromosomas de la célula hospedero, provocan que ésta se vuelva maligna. En México se informó de una estrecha relación del virus del papiloma humano (VPH), específicamente

los genotipos VPH-16 y VPH-18, como factor de riesgo vinculado con el cáncer oral.

- VIH

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana contribuye al desarrollo tumoral y al mal pronóstico. Se sabe que se asocia a enfermedad de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin, carcinoma cervicouterino y carcinoma del conducto anal, y que generalmente estos pacientes tienen infección por uno o más virus ADN, como el virus herpes humano-8, de Epstein-Barr y del papiloma humano. El virus herpes humano-8 es un cofactor exógeno oportunista y saprófito que aprovecha la presencia del VIH para inducir tumorigénesis; su transmisión es por vía sexual

- Susceptibilidad genética

Existe evidencia molecular epidemiológica que sustenta la hipótesis de mayor susceptibilidad genética; alteraciones en la capacidad de metabolizar carcinógenos, en el sistema de reparación del ADN y en el sistema de apoptosis, hacen que ciertos individuos requieran menor dosis de carcinógenos que otros para desarrollar una neoplasia.

En un futuro, la identificación en la población general de estos individuos con biomarcadores específicos tendrá un impacto en la prevención primaria, detección oportuna y prevención secundaria del cáncer oral.³⁵

3.1.2. Diagnóstico

En la detección precoz para saber si hay cáncer de la cavidad oral existen hoy día muchas técnicas auxiliares de diagnóstico clínico.

La *citología exfoliativa*, aunque es una técnica fácil de realizar y no invasiva, tiene poca especificidad, por lo cual no se utiliza de manera rutinaria.

En el caso del uso de *azul de toluidina* en la detección de cáncer oral se tiene una sensibilidad de 83.33%, una especificidad de 84.21% y una eficacia de 83.64%, con una asociación estadísticamente significativa, por lo cual se utiliza como auxiliar de diagnóstico. Figura 32.

El British Columbia Oral Cancer Prevention Program (BCOCP) recomienda llevar a cabo una revisión sistemática para lesiones orales, conformada por lo siguiente:

- ✓ Historia clínica- síntomas: comienzo, intensidad, localización, frecuencia, duración, cambios en el transcurso de tiempo y agravamiento.
- ✓ Historia de factores de riesgo: condiciones médicas, medicaciones y alergias en cuanto al tabaco y alcohol (tipo, frecuencia y duración).
- ✓ Exploración clínica: incluye una examinación extraoral (inspección- palpación de la región de la cabeza y cuello con énfasis en ganglios linfáticos) y una examinación intraoral (metódica y minuciosa), así como uso de azul de toluidina en lesiones sospechosas.
- ✓ Diagnóstico diferencial.
- ✓ Test de diagnóstico: biopsia.
- ✓ Diagnóstico definitivo.
- ✓ Tratamiento sugerido o referencia.

Una *biopsia* debe obtenerse para lesiones sospechosas y úlceras que persisten después de la eliminación de posibles agentes causales, ya que estos son los únicos métodos confiables para establecer un diagnóstico definitivo.

Se indica una biopsia en caso de una úlcera de los tipos siguientes:

- A) De origen desconocido que permanece sin signos de curación después de dos semanas.
- B) De probable etiología conocida (después de realizar un examen clínico y pruebas de diagnóstico) que no responden al tratamiento adecuado luego de dos semanas.
- C) Debida a factores precipitantes que no muestren signos de cicatrización dos semanas después de la eliminación de estos factores.

La muestra debe incluir parte de la úlcera y del tejido perilesional, incluido el epitelio circundante afectado.³⁶



Figura 32 Tinción con azul de toluidina³⁷

3.1.3. Tratamiento

El cáncer oral suele tratarse mediante extirpación quirúrgica radioterapia o ambos tratamientos. En función del tamaño, localización y estadio de la lesión, el tratamiento quirúrgico puede constituir en una extirpación local y disección de los ganglios linfáticos regionales

Cuando un paciente presenta un carcinoma oral la supervivencia en los estadios tempranos es del 80% mientras que en los avanzados es de 35%. Para el tratamiento de este tipo de cáncer se debe intentar preservar la máxima estructura sana posible. Tanto la cirugía como la radioterapia, siguen siendo la mejor opción de tratamiento de los tumores de cavidad oral, ya sea por separado, o en combinación con quimioterapia en estadios avanzados

La *radioterapia* juega un papel muy importante en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, como coadyuvante a la cirugía, o combinado con quimioterapia. La dosis de la radioterapia van a depender de la localización y tipo de tumor, además de si la radiación va a ser usada de forma única o en combinación con otras modalidades. Normalmente, las dosis de radiación en un paciente con cáncer de cabeza y cuello llegan hasta 50-70 Gy, en un periodo de 5 a 7 semanas, una vez al día, 5 días a la semana.

La radioterapia tiene también complicaciones graves que afectan a estructuras orales como glándulas salivales, hueso, y mucosa oral, entre otros, provocando en el paciente consecuencias clínicas como mucositis, xerostomía, osteoradionecrosis y caries por radiación. Figura 33.

Para el tratamiento de las lesiones premalignas, por lo general, se recomienda que aquellas leucoplasias que muestren una displasia de tipo leve, pueden revertir si el factor de irritación se elimina (ejemplo el tabaco), mientras que aquellas leucoplasias que presenten displasia de tipo moderada o severa, sean extirpadas siempre que sea posible.^{30, 32,38}



Figura 33 Caries por radiación³³

3.1.4. Prevención

Dejar de fumar desempeña un papel de gran importancia; se ha demostrado que la interrupción del tabaquismo disminuye el riesgo de aparición de lesiones premalignas y malignas; el riesgo de cáncer de cavidad oral disminuye 30% cuando se tiene entre uno y nueve años de haber dejado de fumar y 50% después de nueve años.

De tal manera que estimular a la población para abstenerse de fumar es primordial, tanto en la prevención de neoplasias iniciales como en los pacientes en seguimiento. Figura 34.

Evitar en la medida de lo posible la exposición solar, sugerir el uso de filtros de protección solar y recomendar tener hábitos sexuales seguros con el uso de condón son medidas preventivas para la vida diaria.

A los pacientes con antecedentes oncológicos personales o familiares, así como a los inmunosuprimidos se les debe insistir en la necesidad de realizarse de manera periódica inspecciones orales como medida de seguridad.^{30,31}



Figura 34 Dejar de Fumar es una opción para prevenir el cáncer oral ³⁹

En México, la Secretaría de Salud a través del Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de las Enfermedades, da a conocer información preventiva y señales de alerta en la población escolar con el fin de que se tenga conocimiento de los factores de riesgo para presentar cáncer oral y la identificación de posibles lesiones premalignas mediante un autoexamen realizado frente a un espejo, observando y palpando labios (interno y externo), dientes y encías, cara interna de las mejillas, lengua, piso de boca y paladar. Se recomienda, además, que al localizar ulceraciones, agrandamientos con cambio de coloración, dolor, ardor o dificultad para mover la lengua se debe acudir de manera inmediata al odontólogo. Figura 35.

Se aconseja una dieta rica en frutas y vegetales, sobre todo aquellos alimentos ricos en antioxidantes, así como una reducción de la ingesta de carnes rojas, carnes procesadas, grasas.^{30,31}



Figura 35 Autoexploración Bucal⁴⁰

3.2. Aplicación clínica de los polifenoles

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

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

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 escisión, particularmente en pacientes con lesiones displásicas muy extensas.⁴¹

Inducen la inhibición de la proliferación de células tumorales por afectación de vías moleculares asociadas con la apoptosis, ciclo celular, angiogénesis, invasión y la proliferación relacionada con factores de crecimiento.

Los mecanismos que sustentan los efectos benéficos de los polifenoles incluyen las propiedades anti-oxidantes, anti-inflamatorias, anti-proliferativos, anti-trombóticos y anti-angiogénicos, son capaces de modular la expresión de proteínas involucradas en la desintoxicación, enzimas antioxidantes, proteínas cinasas, diferentes factores de crecimiento o factores de transcripción y moléculas de adhesión.

Actividad antioxidante. El mecanismo molecular de su efecto anti-proliferante puede también involucrar la inhibición de procesos pro-oxidantes que causan la promoción tumoral. En general se cree que la formación de ERO es un mayor catalizador de la promoción y progresión tumoral que después de la etapa inicial, incluye la actividad metabólica de carcinógenos. Los efectos dañinos del proceso oxidativo en organismos vivos pueden ser reducidos por la ingesta alimentaria de polifenoles a través de la inhibición de enzimas pro-oxidantes.

Estas enzimas son activadas por varios agentes promotores de tumores, incluyendo micotoxinas, ésteres torbol o enzimas del metabolismo del ácido araquidónico ciclooxigenasa (COX) y lipoxigenasa (LOX), para contrarrestar esto, los polifenoles inhiben la xantina oxidasa, COX y LOX.

Actividad anti-apoptótica. La apoptosis es el proceso de muerte celular programada inducida por estímulos extracelulares o vías de señalización interna y juega un papel importante en la eliminación de daño a células no deseadas. Los polifenoles han mostrado que modulan la apoptosis en varios puntos del proceso, por alteración de la expresión de genes anti y pro apoptóticos.⁴²

La *quercetina* puede inducir apoptosis en diversas líneas celulares cancerígenas, observándose alteraciones morfológicas, fragmentación del ADN, activación de las proteínas proapoptóticas de la familia de genes bcl-2 (Bax), disminución de las proteínas antiapoptóticas (Bcl-xL y Bcl-2), activación de las caspasas (caspasas-3,-7,-9), liberación del citocromo C al citosol y activación de Poli ADP ribosa polimerasa (PARP).

La *curcumina* inhibe la actividad de factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- κ B), la fosforilación de proteína inhibidora del factor nuclear kappa (I κ B) y la acción de proteína inhibidora del factor nuclear kappa (IKK), lo que conduce a la supresión de la activación de la proteína cinasa B (AKT) e induce la parada del ciclo celular en G1 y la apoptosis.^{42, 43} Figura 36.

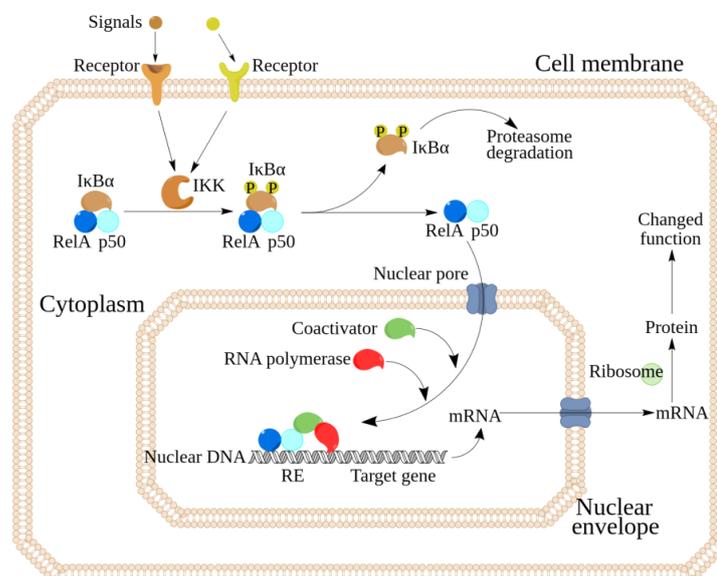


Figura 36 Mecanismo de acción de NF- κ B⁴⁴

Inhibición de la angiogénesis. Las células cancerosas inducen un desbalance de los factores pro y angiogénicos causando la contracción y proliferación de células endoteliales.

El receptor tirosina cinasa (RTKs) es uno de los blancos críticos de la EGCG (epigallocatequina) para inhibir el crecimiento de células cancerígenas. La EGCG inhibe la activación de RTKs, incluyendo receptores VEGF (Factor de crecimiento endotelial vascular), IGF-1 (Factor de crecimiento insulínico tipo 1), EGFR (Receptor del factor de crecimiento epidérmico) (erbB1), HER2 (neu/erbB2) y también HER3 (neu/erbB3) (Receptores para el factor de crecimiento epidérmico humano) en varios tipos de células cancerosas. La EGCG altera la organización de los lípidos de la membrana y por lo tanto impide la dimerización y activación de EGFR.⁴³

La EGCG puede suprimir la producción inducida por oxidación de la citocina pro-angiogénica interleucina-8 (IL-8) e interleucina-12 (IL12). También inhibe la unión del factor de crecimiento endotelial vascular VEGF, un mayor factor inductor de la angiogénesis, a las células epiteliales. La estimulación inducida por VEGF de la fosforilación de tirosina de VEGFR-2 en células endoteliales es inhibida en una manera dependiente de dosis y tiempo. Figura 37.

Puede reducir la vinculación de VEGF a sus receptores y por lo tanto afecta la señalización a la baja.⁴³

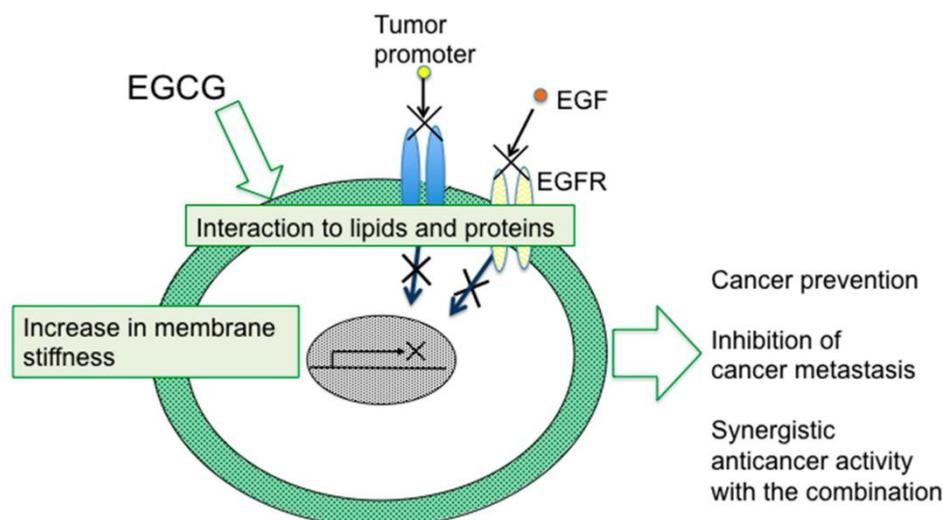


Figura 37 Mecanismo de acción de EGCG⁴⁵

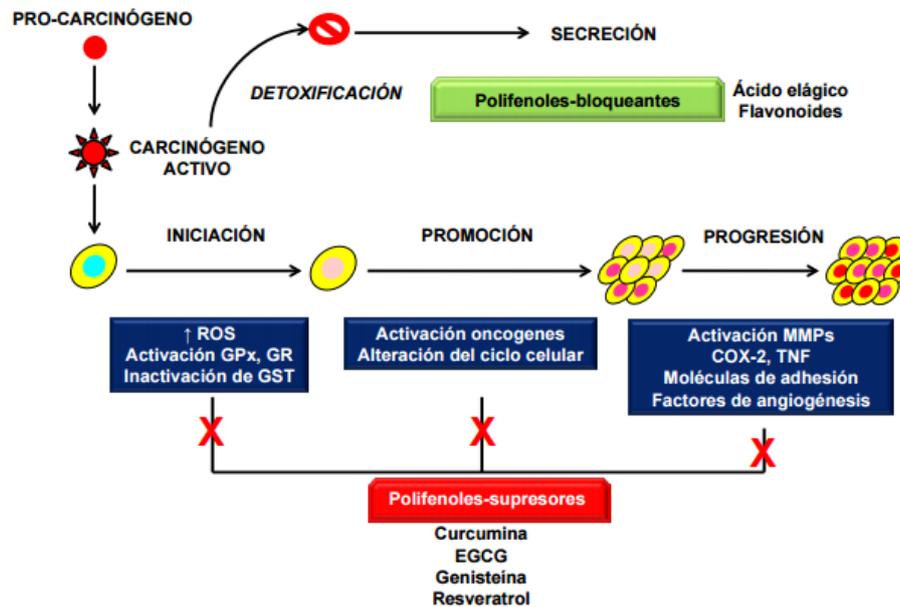


Figura 38 Mecanismo de acción de los polifenoles ⁴⁶

En este sentido, *Katiyar y cols.* Indican que un consumo de 3 a 5 gramos diarios de EGCG 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.

Jeffrey et al. Han informado que el efecto antiproliferativo de los polifenoles del té verde, fue más sensible en las líneas celulares de cáncer oral (CAL27, HSC-2 y HSG1) que los fibroblastos normales (GN56 y HGF-1).

Avi et al. Informó que la epigallocatequina inhibe eficazmente el crecimiento de células cancerosas en células derivadas de la leucoplasia oral displásica y carcinoma de células escamosas.

Schwartz et al. Realizaron un estudio experimental de intervención utilizando células orales humanas en tres fumadores intensos (10 cigarrillos / día) y tres no fumadores (sin historia de tabaquismo) para evaluar los efectos moleculares y celulares de la administración de

extractos totales de té verde (2000-2500 mg /día). Los resultados mostraron que la administración de té verde disminuyó el daño inducido por el tabaco en el ADN e inhibió el crecimiento celular. Este estudio verificó el papel del té verde en la prevención del cáncer oral en los fumadores induciendo la detención del crecimiento de células cancerosas y la apoptosis.⁴²

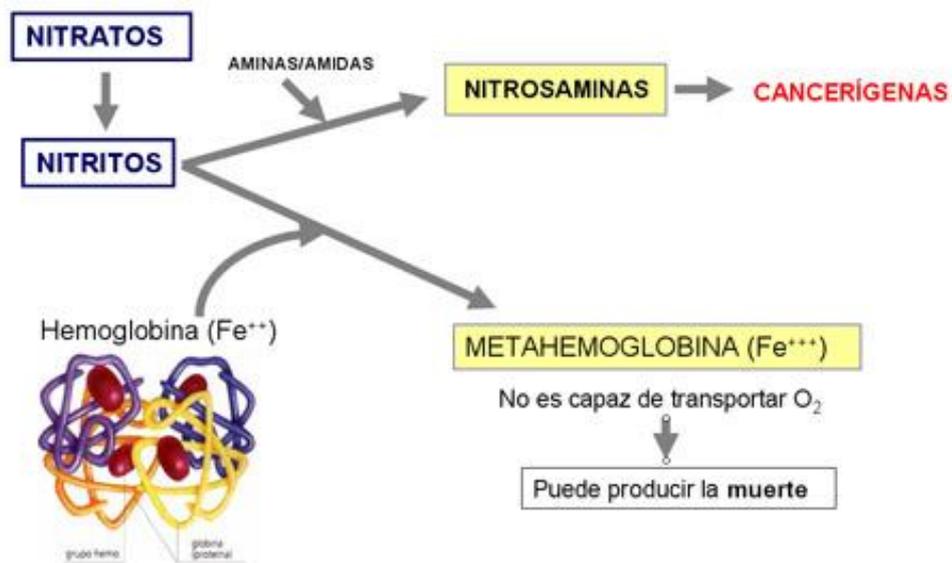


Figura 39 Formación de nitrosaminas⁴⁷



CONCLUSIONES

Si bien los avances en investigación y las posibles aplicaciones de los polifenoles en la prevención de enfermedades son alentadores es necesario realizar más estudios en humanos para consolidar estos resultados. De igual manera se necesitan estudios concluyentes sobre la ingesta diaria recomendada.

El uso de polifenoles en la prevención de enfermedades tales como el cáncer es un tema novedoso, hacia el cual se están orientando muchas investigaciones, ya que el cáncer oral ha aumentado en los últimos años.

El diagnóstico oportuno también es de suma importancia, por ello el odontólogo debe estar preparado al reconocer lesiones que puedan indicarnos la presencia de cáncer oral.

Sin duda la prevención es la mejor herramienta, por ello es importante que como odontólogos indiquemos al paciente los factores de riesgo implicados en el desarrollo de cáncer oral, además de tener conocimiento de los mecanismos e interacciones que se llevan a cabo al incorporar polifenoles a nuestra alimentación para obtener sus efectos benéficos en la prevención del cáncer oral.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Corrales L, Muñoz M. **Estrés oxidativo; origen, evolución y consecuencias de la toxicidad del oxígeno.** Rev. Nova 2012; 10: 213-225.
Hallado (03/10/17 19:02) en:
<http://www.scielo.org.co/pdf/nova/v10n18/v10n18a08.pdf>
2. Maldonado O, Jiménez E, Guapillo M, Ceballos G, Méndez E. **Radicales libres y su papel en las enfermedades crónico-degenerativas.** Rev. Med. UV 2010; 10: 32-39. Hallado (03/10/17 19:16) en:
https://www.uv.mx/rm/num_anteriores/revmedica_vol10_num2/articulos/radicales.pdf
3. Hallado (03/10/17 19:22) en:
<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/cd/Gombergm01.jpg>
4. Hallado (03/10/17 19:23) en:
<http://www.scielo.org.ar/img/revistas/mora/v14n2/a5f1.gif>
5. López G, **Nutrientes antioxidantes como agentes preventivos de cáncer, Una revisión.** Rev. RESPYN, 2006. Vol.7, No.3. Hallado (16/Feb/17 18:30) en:
<http://www.medigraphic.com/pdfs/revsalpubnut/spn-2006/spn063i.pdf>
6. Cárdenas N, Pedraza J. **Especies reactivas de oxígeno y sistemas antioxidantes. Aspectos Básicos.** Educación química 17:164-173
7. Mckee T, Mckee J. **Bioquímica. Las bases moleculares de la vida.** 5ª ed. México, Mc Graw Hill, 2014. Pp. 326-336.
8. Hallado (03/10/17 19:44) en: <http://2.bp.blogspot.com/-YVjBebjt0n8/TwS2NR6ws7I/AAAAAAAAAII/ATotH3v-aJ0/s1600/estres+oxidativo.jpg>



9. Venereo J. **Daño oxidativo. Radicales libres y antioxidantes.** Rev. Cub Med Mil 2002; 31:126-133.
10. Sandler R. **Aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory agents in the prevention of colorectal cancer.** Rev. Imp. Adv. Oncol 2006:123-137.
11. Delgado M. **Perspectiva actual de los polifenoles en México.** Rev. Entre textos UIA 2015; 21; 1-12. Hallado (03/10/2017 23:05) en: <http://entretextos.leon.uia.mx/num/21/PDF/ENT21-1.pdf>
12. Quiñones M, Miguel M, Aleixandre A. **Los polifenoles, compuestos de origen natural con efectos saludables sobre el sistema cardiovascular.** Rev. Nutrición Hospitalaria 2012. Vol. 27, No.1; 76-89. Hallado (06/Mar/17 20:05) en: http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v27n1/09_revision_08.pdf
13. González F, Hernández N, Cooper B, Nuñez L, Reyes M. **Empleo de antioxidantes en el tratamiento de diversas enfermedades.** Rev. Vertientes 2015, Vol.18 No.1; 16-21. Hallado (23/Feb/17 20:00) en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/vertientes/vre-2015/vre151c.pdf>
14. Escamilla C, Cuevas E, Guevara J. **Flavonoides y sus acciones antioxidantes.** Rev. Fac Med UNAM 2009, Vol. 52, No.2; 73-75. Hallado (06/Mar/17 19:00) en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2009/un092g.pdf>
15. Tomás F. **Los polifenoles de los alimentos y la salud.** Rev. ALIM.NUTRI.SALUD. 2005; 10: 41-53. Hallado (03/10/2017 23:15) en: <http://digital.csic.es/bitstream/10261/18042/3/lecturaPDF.pdf>
16. Hallado (06/Mar/17 20:10) en : <http://exquisitcv.com/beneficios-del-vino-tinto/>
17. Hallado (06/Mar/17 20:15) en: <https://www.buenasalud.net/2013/09/13/beneficios-de-los-rabanos.html>



18. Hallado (06/Mar/17 20:25) en: <https://mejorconsalud.com/10-asombrosos-beneficios-del-te-verde/>
19. Hallado (06/Mar/17 20:35) en: <http://punddesabor.com/cinco-consejos-apio-te-convenceran-incluirlo-dieta/>
20. Hallado (06/Mar/17 20:45) en: <http://www.diabetesbienestarysalud.com/2015/11/los-beneficios-del-perejil/>
21. Hallado (06/Mar/17 20:55) en: <http://www.diabetesbienestarysalud.com/2011/11/jitomate-muy-saludable/>
22. Hallado (06/Mar/17 21:15) en: <http://biotrendies.com/frutas/naranja>
23. Hallado (06/Mar/17 21:20) en: http://hydroenv.com.mx/catalogo/index.php?main_page=product_info&products_id=322
24. Hallado (06/Mar/17 21:25) en: <https://mejorconsalud.com/el-brocoli-y-sus-beneficios/>
25. Hallado (06/Mar/17 21:35) en: <http://www.informador.com.mx/suplementos/2016/646495/6/conoce-mas-acerca-de-la-soya-y-sus-beneficios.htm>
26. Hallado (04/10/2017 12:00) en: https://s3.amazonaws.com/gridfs/holadoctor/625x470_533b3930b937956c392b1ea0_1_3-1396390388322.jpg
27. Hallado (04/10/2017 12:38) en: http://f.rpp-noticias.io/2017/08/09/chocolate-460610mp3_460611.png
28. Hallado (04/10/2017 12:40) en: http://www.vanguardia.com.mx/sites/default/files/chia_1.jpg
29. Hallado (04/10/2017 12:45) en: <http://agrotratos.com/v2/images/blog/Agricolas/especies.jpg>
30. Reyes C. **Perspectiva y expectativas de la odontología frente al cáncer oral.** Rev. Cirugía y Cirujanos 2009. Vol.77 No.1.; 1-2.

- Hallado (10/Mar/17 21:35) en:
<http://www.medigraphic.com/pdfs/circir/cc-2009/cc091a.pdf>
31. Gallegos J. **El cáncer de la cavidad oral: su importancia como problema de salud**. Rev. Acta Médica Grupo Ángeles. Vol. 10. No. 2; 69-71. Hallado(10/Mar/17 20:39) en:
<http://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2012/am122a.pdf>
32. Hallado (10/Mar/17 20:45) en:
<https://www.emaze.com/@AZTZLRZZ/Cancer-oral>
33. Sapp J, Eversole L, Wysocki G. **Patología oral y maxillofacial contemporánea**. 2ª ed. Ed.Elsevier 2008. Pp.165-184,382-383.
34. Kumar V, Abbas A, Aster J. **Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional**. 9ª ed. Elsevier 2015. Pp. 48-49, 322.
35. Gallegos J. **Factores de riesgo en cáncer de cavidad oral**. Rev. AAPA UNAM 2011. Vol. 2011 No.112; 92-99. Hallado (10/Mar/17 10:35) en : <http://www.medigraphic.com/pdfs/aapaunam/pa-2011/pa112d.pdf>
36. Gaitán L, Quezada D. **Medicina y Patología bucal**. 1ª ed. Trillas 2015. Pp.110-114
37. Hallado (10/Mar/17 22:35) en:
<http://www.colgateprofesional.com.do/odontologos/Diagnosticar-el-Cancer-Bucal-Una-Obligacion-del-Odontologo/articulo>
38. Silvestre F, Puente A. **Efectos adversos del tratamiento del cáncer oral**. Rev. Avances en odontoestomatología 2008. Vol.24 No.1; 111-121. Hallado (10/Mar/17 22:50) en:
<http://scielo.isciii.es/pdf/odonto/v24n1/original11.pdf>
39. Hallado (10/Mar/17 23:05) en: <https://www.vitalfy.com/blog/dejar-de-fumar-sintomas-y-beneficios/>
40. Hallado (10/Mar/17 23:35) en:
<http://www.acostaybejarano.com/noticias/autoexploracion-prevenir-el-cancer-oral/>



41. González A, Espinosa N, Pérez J, Casado L, Cerero R. **Papel de los antioxidantes en la promoción de la salud oral.** Rev. Cient Dent 2008, Vol.5.No.2; 107-115. Hallado (16/Feb/17 20:05) en: <http://www.coem.org.es/sites/default/files/revista/cientifica/vol5-n2/11%20a%2019.pdf>
42. Ding Y, Yao H, Yao Y, Yenwong L, Zhang Z. **Protection of dietary polyphenols against oral cáncer.** Rev. Nutrients 2013. Vol.5; 2173-2191. Hallado (17/Mar/17 21:35) en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3725499/pdf/nutrients-05-02173.pdf>
43. Braicu C, Ladomery M, Chedea V, Irimie A, Berindan J. **The relationship between the structure and biological actions of green tea catechins.** Food chemistry 2013; 141: 3282-3289.
44. Hallado (04/10/2017 13:36) en : <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/6/63/NF-%CE%BAB.svg/1200px-NF-%CE%BAB.svg.png>
45. Hallado (04/10/2017 13:42) en: http://www.mdpi.com/molecules/molecules-21-01566/article_deploy/html/images/molecules-21-01566-g004.png
46. Hallado (31/Mar/17 23:55) en: <http://eprints.ucm.es/11142/1/T31765.pdf>
47. Hallado (04/10/2017 13:51) en: <http://www.ugr.es/~fgil/proyecto/nitratos/imagenes/diagnitratos2.jpg>