

Revisiones Bibliográficas:

QUIMIOPREVENCIÓN DE CONDICIONES POTENCIALMENTE MALIGNAS Y CÁNCER BUCAL

Recibido para arbitraje: 21/10/2008

Aceptado para publicación: 20/01/2009

Moret Yuli¹, López Jeaneth², Sánchez Carlos³

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA. UNIVERSIDAD CENTRAL VENEZUELA.

¹ Profesor Asociado. Msc en Medicina Estomatológica. ² Profesor Agregado. Msc en Medicina Estomatológica. ³ Estudiante 4to año.

RESUMEN

La Quimiopreención se puede definir como la inhibición o inversión de la carcinogénesis por el uso de nutrientes no cito-tóxicos o de fármacos que protegen contra el desarrollo y progresión de clones mutantes de células malignas. Estudios epidemiológicos han demostrado los efectos protectores ante el cáncer que brinda un alto consumo de Vitaminas A, C y E, entre los mecanismos implicados en la protección frente al cáncer que tienen estos antioxidantes se encuentran la reducción de la producción de los radicales libres de oxígeno, el aumento de la reparación del ADN (Acido Dexosirribonucleico), control oncogénico y regulación de la diferenciación celular e incremento de la vigilancia inmunológica. Este trabajo tiene como finalidad estudiar las propiedades quimiopreventivas de las vitaminas A, C y E en lesiones pre malignas y cáncer bucal.

PALABRAS CLAVES: Quimiopreención, Vitaminas Antioxidantes.

ABSTRACT

The Chemoprevention can be defined as investment or inhibition of carcinogenesis by the use of nutrients not quote or toxic drugs that protect against the development and progression of mutant clones of malignant cells Epidemiological studies have demonstrated the protective effects to the cancer that delivers a high intake of Vitamins A, C, E. Among the mechanisms involved in protecting against cancer that are antioxidants are reducing production of free radicals of oxygen, increased DNA repair, improvement in the oncogenic control and regulation of cell differentiation and increase in immunological surveillance. This paper aims to explore the properties Chemopreventive of vitamins A, C, E in premalignant lesions and oral cancer.

KEY WORDS: Chemoprevention. Antioxidant vitamins.

INTRODUCCIÓN

El término quimiopreención fue descrito por Michael Sporn en 1978 para definir la inhibición o inversión de la carcinogénesis por el uso de nutrientes no cito tóxicos o de fármacos que protegen contra el desarrollo y progresión de clones mutantes de células malignas (1). La quimiopreención involucra la utilización de agentes químicos naturales o sintéticos para corregir, suprimir o impedir el proceso carcinogénico, evitando así el desarrollo de una neoplasia maligna invasora (2). Se basa en el uso de Fármacos como por ejemplo Tamoxifeno (Modulador de receptores de estrógeno), Raloxifeno sobre todo para la quimiopreención de cáncer de mama y en el uso de dieta y vitaminas antioxidantes que es hacia dónde va dirigida esta revisión bibliográfica. El uso de vitaminas antioxidantes y dieta para ser utilizados como quimiopreventivos tiene como base fundamental eliminar el estrés oxidativo, es decir eliminar radicales libres para evitar daño o muerte celular (2). Basándose en el hecho que nuestro cuerpo utiliza aproximadamente 90 % de oxígeno para producir energía en ese proceso una parte se trasforma en agua, un elemento inerte que no ocasiona daño al organismo. Pero hay una porción inestable de oxígeno que no pasa por una vía metabólica normal, sino que va adquiriendo en el camino electrones que se los roba a las membranas de nuestras células (3). Estos compuestos intermedios se llaman Radicales Libres

de Oxígeno. Cuando un radical libre le roba un electrón a las membranas, las desarticula y las rompe, si esto ocurre la célula muere. Existen diferentes tipos de Radicales Libres: Anión Superóxido, Peróxido de Hidrógeno (agua oxigenada), Anión Hidroxilo o Radical Hidrófilo y defensas ante estos radicales que se denominan enzimas neutralizantes que son sintetizadas por las células de nuestro organismo (Superóxido Dismutasa, Catalasa, Glutathion Peroxidasa) (3). Los antioxidantes exógenos como las vitaminas A, E, C, Minerales como el zinc y el Selenio también ayudan a eliminar radicales libres. Algunos antioxidantes son sintetizados por las células de nuestros tejidos y son fundamentalmente enzimas. Los otros deben ingresar con los alimentos y con suplementos vitamínicos, se trata fundamentalmente de las vitaminas antioxidantes y minerales como el Zinc y el Selenio. Los antioxidantes colaboran en la producción de enzimas que forman un escudo protector (4). Cuando los radicales libres atacan, estas sustancias las neutralizan en resguardo de la membrana celular. (5)

QUIMIOPREVENCIÓN POR DIETAS Y FITOFÁRMACOS

1. VITAMINA A

Es una vitamina liposoluble. Esto significa que funciona en los complejos lípidos del cuerpo, y viene en dos formas. Primero, retinol, que se encuentra en alimentos de origen animal. El otro es pro vitamina A, que se encuentra en alimentos de origen vegetal, en la forma de compuestos llamados carotenos (6)

FUNCIÓN

Prevenir la diferenciación de las células epiteliales escamosas.

Modular la morfología y crecimiento de células epiteliales.

Alterar la expresión del gen de queratina.

Suprimen la expresión de marcadores de diferenciación de células escamosas (6).

DOSIS DIARIA RECOMENDADA

Hombres 4500 UI = 900 mcg. Mujeres 4000 UI = 800 mcg. Mega dosis: 100.000 a 300.000 UI. Niveles plasmáticos: 30 a 70 mg / dl. (7, 8, 9,10)

1.1 BETA CAROTENOS

El Caroteno más conocido es el beta caroteno, que provee cerca de dos terceras partes de la vitamina A en nuestra dieta. La forma más sencilla de este elemento es la zanahoria. El beta caroteno no es absorbido por el cuerpo tan eficientemente como lo es el retinol, pero es transformado en vitamina A para que sea absorbida por nuestro organismo, sus funciones antioxidantes son excelentes y pueden ser consideradas como un nutriente separado. (10) Son Vitaminas Antioxidantes, Antimutagénicas y Anti apoptósicas, actúan a nivel de la iniciación y promoción del cáncer bucal. El American Institute for Cancer Research (AICR) recomienda que los pacientes no deben recibir Beta carotenos en cantidades mayores a la de la alimentación normal (10).

MECANISMO DE ACCIÓN:

Los carotenoides se relacionan con su conversión a retinoides, modulación de la actividad de las diferentes isoformas de la enzima lipo-oxigenasa, activación de la expresión de genes que codifican la producción de conexina-43, componente de las uniones GAP requeridas para la comunicación intercelular y propiedades antioxidantes. Este último mecanismo les permite proteger a las células del estrés oxidativo, un proceso ampliamente relacionado con la génesis del cáncer (10, 11)

DOSIS DIARIA RECOMENDADA

Lactante: 6 Meses: 420 µg. 1 Año: 400 µg. Niños: 1 a 6 Años: 400 µg. 6 a 10 Años: 700 µg. Hombres: 1000 µg. Mujeres: 800 µg. (7)

Garewal y col en 1999 (12) evaluaron 54 pacientes con Leucoplasia Bucal (LB) que fueron sometidos a tratamiento con Betacarotenos en una dosis de 60 mg/día por un año, determinando que, 26 pacientes (52%) respondieron favorablemente logrando la remisión completa de la lesión. Cianfriaglia y col en 1998 (13) estudiaron la relación entre la ingesta dietética de Retinol y el desarrollo de LB, no encontrando una influencia significativa entre la ingesta de esta vitamina y el desarrollo de la lesión. Sin embargo

consideran que los factores dietéticos son de gran importancia en la oncología bucal. (13) Existen estudios que se basan en tratamientos locales cuyos principios activos más utilizados son la aplicación tópica de ácido retinoico (13 cis-retinoico) y la bleomicina para el tratamiento de LB. El ácido retinoico se pauta en orabase que es un excipiente adhesivo indicado para aplicar en la mucosa bucal, permaneciendo adherido a ésta durante aproximadamente dos horas al ser prácticamente insoluble en la saliva, en una concentración al 0,1%, aplicándose 3-4 veces al día. La utilización de bleomicina tópica ha sido de reciente aplicación esta ha de mezclarse con dimetilsulfóxido en proporción 1:4, procediéndose a pincelar la lesión con pequeñas torundas de algodón empapadas en el fármaco una vez al día durante 10 días (14). En el transcurso de este período, el epitelio se descama. El procedimiento es especialmente útil en lesiones multifocales o localizadas en zonas complejas para la cirugía. Entre los inconvenientes del tratamiento destacan la falta de evaluación de los resultados a largo plazo y el elevado costo económico. Con este tratamiento se consigue una reducción de la lesión. Estudios comparativos entre la eficacia de la eliminación quirúrgica y la utilización de bleomicina tópica han puesto de manifiesto que el índice de recurrencias es menor con la bleomicina. (14). De igual manera se ha utilizado tratamiento sistémico para reducir la presencia de LB, se han utilizado por vía oral la Vitamina A o sus derivados, la Vitamina E y la Vitamina C. La Vitaminoterapia A tiene dos grandes inconvenientes que limitan su administración. Uno es la necesidad de utilizar dosis elevadas para obtener alguna eficacia (100.000-300.000 U/día), con la que se pueden obtener efectos secundarios importantes (exantema, sequedad de piel, prurito). El segundo inconveniente es el elevado porcentaje de recidivas tras finalizar el tratamiento (38-55%).

La terapia con retinoides ha despertado un creciente interés tras la síntesis de nuevas drogas de alta potencia (13-cis-retinoico). Está especialmente indicado en las Leucoplasias muy extensas. El ácido 13 cis-retinoico, se ha mostrado eficaz a dosis bajas y con una mínima toxicidad. La dosis de tratamiento es de 0,2 mg/kg/día durante 3 meses. Posteriormente se incrementa con 0,2 mg/kg/día adicionales en 3 ciclos sucesivos. No se debe superar la cantidad de 0,8 mg/kg/día si se administra durante largos períodos de tiempo, para evitar la presentación de efectos secundarios consistentes en alteraciones cutáneas, mucosas y hematológicas con aumento de concentración de triglicéridos y de colesterol (todos ellos trastornos reversibles). Como precaución general respecto a la teratogenicidad de los retinoides, se recomienda utilizar anticoncepción eficaz durante al menos un mes después de que se suspenda el tratamiento con isotretinoína. (6, 14, 15)

RECOMENDACIONES

Las recomendaciones para obtener protección antioxidante con la Vitamina A y contribuir a la prevención de enfermedades como cáncer y enfermedad isquémica cardíaca, están por encima de los nutricionales, no obstante debe tenerse en cuenta, que si se ingieren grandes dosis de Vitamina A, esta puede ser tóxica, pudiendo presentarse toxicidad aguda cuando se ingieren dosis 100 o más veces superiores a los aportes recomendados y toxicidad crónica cuando se ingieren frecuentemente dosis desde 10 veces más que las recomendadas por la RDA (Recommended Dietary Allowance). Una consideración importante es que una Unidad Internacional (UI) de Vitamina A es definida como 0,3 mg de all-trans retinol. Para propósitos nutricionales es mejor utilizar el término equivalente de retinol (RE), el cual convierte todas las fuentes de Vitamina A y carotenoides en una sola unidad. Así 1mg de all-trans retinol es biológicamente equivalente a 6 mg de beta-caroteno o a 12 mg de carotenoides mezclados (6, 14, 16).

VITAMINA E

La Vitamina E es una vitamina liposoluble cuya principal función es ser un agente antioxidante. Se almacena en el tejido adiposo, por lo que no se elimina del cuerpo fácilmente. Los alimentos procesados pierden esta vitamina esencial, por lo que es un componente básico de una buena nutrición. (6)

FUNCIÓN

Agente antioxidante.

Protege la destrucción de la vitamina A, Selenio, vitamina C.

Proporciona oxígeno y retarda el envejecimiento celular.

Antimutagénica.

Induce apoptosis de las células tumorales sin afectar tejidos circundantes.

Ayuda a evitar la oxidación producida por los radicales libres, manteniendo la integridad de la membrana celular.

Alivia la fatiga, previene y disuelve los coágulos sanguíneos y, junto con la vitamina A, protege a los pulmones de la contaminación. Proporciona oxígeno al organismo y retarda el envejecimiento celular, acelera la cicatrización de las quemaduras.

Es vital para el metabolismo del hígado, del tejido muscular liso y estriado y del miocardio.

Protege del deterioro a la glándula suprarrenal y es esencial en la formación de fibras colágenas y elásticas del tejido conjuntivo.

Más allá de su función antioxidante, la Vitamina E ha sido involucrada en la diferenciación celular e inhibición del crecimiento.

También se ha relacionado con la regulación de la agregabilidad plaquetaria y modulación del sistema inmunológico a través de las prostaglandinas y leucotrienos.
Se le atribuye un papel esencial en la función neurológica. (6)

DOSIS DIARIA

Lactante: 6 Meses: 3 mg. 1 Año: 4 mg. Niños: 1 a 6 Años: 5 mg. 6 a 10 Años: 7 mg Hombres: 8 mg. Mujeres: 8 mg. (7, 8, 9, 10)

VITAMINA E Y CÁNCER

Es la relación más importante que se le atribuye a esta Vitamina, hay observaciones que sugieren que las toxinas del medio ambiente, el envejecimiento y la Carcinogénesis, entre otros, son eventos mediados por los radicales libres. Asimismo, se ha demostrado que los fosfolípidos de las membranas celulares y subcelulares poseen un alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados que son susceptibles de peroxidarse y originar radicales con capacidad oxidativa.

La Vitamina E es un antioxidante liposoluble, capaz de proteger a estas membranas, así entonces el a-tocoferol actuaría como un barredor de radicales libres, interrumpiendo la formación de estos, los cuales pueden causar daño a la membrana de las organelas subcelulares). (17, 18)

RECOMENDACIONES

Con relación a este punto hay que tener en consideración: Las recomendaciones de la RDA con relación al consumo adecuado de Vitamina E para prevenir deficiencia nutricional, en este punto es pertinente aclarar que 1 mg de la forma sintética de dl - α -tocoferil acetato es equivalente a una Unidad Internacional (UI) de Vitamina E y un mg de la forma natural equivale a 1,49 (UI). Los niveles séricos considerados normales o suficientes desde el punto de vista nutricional se encuentran en el orden de 500 mg/dl en plasma (11,6 mmol/mol/L). Los requerimientos antioxidantes, son mayores que los nutricionales y se acepta que para lograr efecto antioxidante con la Vitamina E se debe consumir por encima de lo recomendado por la RDA, para así garantizar concentraciones plasmáticas antioxidantes, las cuales se acepta que están entre 1200 a 1300 mg/dl. (28 a 30 mmol/mol/L) (17) Además, hay que tener en cuenta que los requerimientos de Vitamina E se incrementan en ciertas situaciones: ejercicio muy intenso, consumo de dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados, exposición a contaminación ambiental, edad, etc. (18).

Ahora bien, para la evaluación del estado de Vitamina E no se cuenta con un índice que refleje con

exactitud su consumo y sus depósitos en el organismo. La concentración de tocoferoles es el índice más apropiado para medir el estado de Vitamina E en el organismo y hay que tener en cuenta que los niveles séricos de α -tocoferol y γ -tocoferol están altamente correlacionados con el colesterol sérico y la concentración total de lípidos, por ser esta, una Vitamina liposoluble, de ahí que, los niveles plasmáticos de Vitamina E necesitan ser estandarizados con los valores de los lípidos plasmáticos. (19, 20)

VITAMINA C.

Actúa como un limpiador de radicales libres, inhibiendo con ello la transformación maligna y disminuyendo los cambios o daños cromosómicos producidos por los cambios carcinogénicos, bloquea la formación de Nitrosaminas y aumenta la función inmunitaria. (21)

FUNCIÓN

Es necesaria para producir colágeno.

Es importante en el crecimiento y reparación de las células de los tejidos como encías, vasos, huesos y dientes, y para la metabolización de las grasas, por lo que se le atribuye el poder de reducir el colesterol. Investigaciones han demostrado que una alimentación rica en vitamina C ofrece una protección añadida contra todo tipo de cánceres, reducción del efecto de muchas sustancias productoras de alergias, prevención del resfriado común, y en general fortalecimiento de las defensas de nuestro organismo. (22)

DOSIS DIARIA.

Lactante: 6 Meses: 35 mg. 1 Año: 35 mg. Niños: 1 a 6 Años: 45 mg. 6 a 10 Años: 45 mg

Hombres 60 mg. Mujeres 50 mg. Suplemento vitamínico: dosis diaria: 500 mg.

Mega dosis: 1 gr diarios. Se recomienda para cumplir funciones antioxidantes 100 a 200mg diarios para lograr concentraciones plasmáticas de 0,9 a 1,0 mg/dl. (7,8,9,10, 22)

En los fumadores los niveles plasmáticos son inferiores a los de los no fumadores debido a un efecto metabólico mayor del ácido ascórbico. En pacientes sometidos a quimioterapia se recomienda 1 gr diario que puede proteger contra la Mutagénesis.

Gupta y col 1998 (23) investigaron la relación de nutrientes específicos, presencia de LB y el uso de tabaco, demostrando que la ingesta de alto contenido de vitamina C en la dieta, tiene un efecto de protección ya que reduce la posibilidad de transformación de LB. Fiaschi y col 2005 (24) Estudiaron los niveles de Glutathion Peroxidasa, Ácido Ascórbico y la actividad de las enzimas neutralizantes: Superóxido Dismutasa, Glutathion Peroxidasa y Glutathion Reductasa en tejido y suero de pacientes con Carcinomas de Células Escamosas (CCE), demostrando que los pacientes con Carcinomas presentaban niveles por debajo de lo normal en suero y tejido tanto de vitaminas como de enzimas antioxidantes, llegando a la conclusión que esta disminución puede ser debido al incremento de su utilización para tratar de secuestrar las células tumorales y de inhibir la peroxidación lipídica producida por estas. (22)

VITAMINA C Y CÁNCER

La vitamina C como protector en los procesos neoplásicos posee una importante función como antioxidante en plasma (24, 25) y en la regeneración de la vitamina E. El ácido ascórbico presente en una relación 2:1 (ascorbatos a nitritos), bloquea la formación de nitrosaminas, las cuales son consideradas sustancias cancerígenas. En este sentido algunos estudios han sugerido que el ácido ascórbico puede tener un efecto inhibitorio sobre la formación de nitrosaminas carcinogénicas y así reducir la probabilidad de formación de tumores malignos. (26)

RECOMENDACIONES

Las recomendaciones diarias de la RDA, son de 60 mg/día lo cual se basa en el umbral para la excreción urinaria de la vitamina y en la dosis necesaria para prevenir con un adecuado margen de seguridad el escorbuto. Sin embargo las recomendaciones de vitamina C para cumplir su función antioxidante son mayores, sugiriéndose para alcanzar este efecto entre 100 a 200 mg diarios para lograr concentraciones plasmáticas aproximadas de 0,9 y 1,0 mg/dl. Las concentraciones séricas de ácido ascórbico han sido

consideradas una medida indirecta y estática del estado nutricional de vitamina C. Concentraciones séricas menores de 0,2 mg/dl, han sido asociadas con la aparición de signos clínicos de escorbuto. Se aceptan tres categorías de riesgo para la deficiencia de vitamina C: 1) Alto riesgo de presentar signos clínicos de deficiencia, para los grupos de todas las edades que tienen un nivel plasmático por debajo de 0,2 mg/dl. 2) Un riesgo moderado fue considerado cuando los valores estaban comprendidos entre 0,2 y 0,4 mg/dl. 3) Bajo riesgo de deficiencia, fue considerado cuando los valores estaban por encima de 0,4 mg/dl y por debajo de 0,6 mg/dl. Desde el punto de vista de protección antioxidante se han sugerido que los valores óptimos de ácido ascórbico sérico deben estar por encima de 0,9 mg/dl. En la deficiencia, dos tipos de factores pueden ser resaltados, aquellos que afectan la ingesta de vitamina C, tales como estación, edad, hospitalización y enfermedad crónica; y aquellos que afectan el metabolismo o los requerimientos diarios, tales como embarazo, lactancia, terapias con drogas por largos períodos, abuso de alcohol, cigarrillos o enfermedad aguda. Específicamente el alcohol causa una disminución del incremento de la concentración de vitamina C plasmática posterior a la ingesta de esta última (22,25) Estos hallazgos han sido atribuidos como un efecto adverso del alcohol sobre la absorción del ascorbato. En el caso de los fumadores, algunos estudios han reportado un efecto negativo del consumo de cigarrillos por largo tiempo sobre los niveles de vitamina C en plasma y leucocitos, causado por un efecto metabólico del ácido ascórbico mayor que en los individuos no fumadores. (25, 26). Prometedores estudios se están llevando a cabo en esta área y el futuro está basado en la comprobación racional de los quimiopreventivos basado en la biología de las lesiones pre malignas y el cáncer bucal. (27, 28)

CONCLUSIONES:

1. La quimiopreención representa actualmente una nueva área de experimentación que brinda esperanza en el campo de la odontología.
2. La quimiopreención del cáncer es una estrategia terapéutica relativamente reciente pero ampliamente estudiada dentro de la experimentación biomédica.
3. A las Vitaminas Antioxidantes se les atribuyen un papel importante en la prevención de patologías tales como infecciones, enfermedades cardiocirculatorias, degenerativas crónicas, cáncer, proceso de envejecimiento en las cuales están involucrados los radicales libres.
4. La Organización Mundial de la Salud ha establecido que un estado óptimo de antioxidantes esenciales es un prerrequisito de salud y debería reducir el riesgo de sufrir enfermedades crónicas.
5. Las recomendaciones del consumo de estas vitaminas para alcanzar niveles plasmáticos óptimos que cumplan función antioxidante en una población sana son un consumo diario de 40-60 mg de Vitamina E, 1,5 a 2 mg de Vitamina A, 10-15 mg de b-caroteno y 100 a 200 mg de Vitamina C, no obstante, estos rangos pueden variar en los individuos y poblaciones de alto riesgo, los cuales podrían requerir de recomendaciones especiales basadas en su condición fisiológica y/o fisiopatológica y estado antioxidante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Greenwald P, Kelloff G, Burch-Whitman C, Kramer B: Chemoprevention. CA Cancer J Clin 1995; 45: 31-49.
2. Martínez I: Quimiopreención del Cáncer. Rev Cubana Oncol 2000; 16(1): 67.
3. Moret Y. Lesión y muerte celular. Material de apoyo Cátedra de Anatomía Patológica 2008; en

www.odont.ucv.ve.

4. Garewal H. Antioxidants in oral cancer prevention. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 1410S - 6S.
5. Céspedes T, Sánchez D. Algunos aspectos sobre el estrés oxidativo, el estado antioxidante y la terapia de suplementación. *Rev Cubana Cardiol* 2000; 14(1):55-60.
6. Moret Y, Sakkal R. Uso de los antioxidantes en el tratamiento de la Leucoplasia bucal. *Acta Odontológica Venezolana* 2005; 43(2):
7. Torres, M, Marquez, M, Sutil R. Aspectos Farmacológicos relevantes de las Vitaminas Antioxidantes (E, A y C). AVFT. [Online]. Ene. 2002, vol.21, no.1 [citado 15 Julio 2006], p.22-27. Disponible en la World Wide Web:
8. Ramaswamy G, Rao V, Kumaraswamy S, Anantha N. Serum vitamins status in oral leukoplakias a preliminary study. *Oral Oncol Eur J Cancer* 1996; 32B (2): 120-22
9. FDI Working Group. Nutrition, Diet and Oral health. *International Dental Journal* 1994; 44 599 - 612.
10. Diplock A. Safety of antioxidant vitamins and β -carotene. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 151S - 6S.
11. Norman H, Butrum R, Feldman E. American Institute for Cancer Research, *J Nutr* 2003; 133(11 Suppl 1):3794S-3799S.
12. Garewal HS, Katz RV, Meyskens F, Pitcock J, Morse D, Friedman S, Peng Y, Pendry DG, Mayne S, Alberts D, Kiersch T, Graver E. Beta-carotene produces sustained remissions in patients with oral leukoplakia: results of a multicenter prospective trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999; 125(12):1305-10.
13. Cianfriglia F, Manieri A, Di Gregorio D, Di Iorio AM. Retinol dietary intake and oral leukoplakia development. *J Exp Clin Cancer Res*. 1998; 17(3):331-6.
14. García-Pola M., García J. Leucoplasia Oral. *Atención Primaria*, 2002; 29(01): 39-49.
15. Sies H, Stahl W. Vitamins E And β -carotene, and other carotenoids as antioxidants. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 1315S 21S.
16. IUPAC-IUB Joint Commission of Biochemical Nomenclature. Nomenclature of retinoids. Recommendations 1981. *Eur J Biochem* 1981; 129: 1-5.
17. Sies H, Sthal W. Vitamins E and C, betha-carotene, and other carotenoids as antioxidants *J Am Clin Nutr* 1995; 62(suppl): 1315S-1321S.
18. Niki E, Noguchi N, Tsuchihashi H, Gotoh N. Intraction among vitamin C, VITAMIN e, and β Carotene. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 1322S - 6S.
19. Farrel PM. Vitamin E, En: *Modern Nutrition in Health and Disease.*, 8th edition, Shils ME,Olson JA & Shike M Eds. Lea & Febiger, Philadelphia,1993.
20. Gey K, Moser U, Jordan P, Stahelin H, Eichholzer M, Ludin E. Increased risk of cardiovascular disease at suboptimal plasma concentrations of essential antioxidants: an epidemiological update

with special attention to carotene and vitamin C. *Am J Clin Nutr.* 1993; 57(suppl): 787S-97S.

21. Levine M, Dhariwal K, Welch R, Wang Y, Park J. Determination of optimal vitamin C requirements in humans. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 1347S - 56S.
22. Moret Y. Vitamina C. Influencia que ejerce en la cicatrización y en la cavidad bucal. Colección monografías. Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico (CDCH) 1996.
23. Gupta P, Hebert J, Bhonsle R, Sinor P, Mehta H, Mehta F. Dietary factors in oral leukoplakia and submucous fibrosis in a population-based case control study in Gujarat, India. *Oral Dis* 1998; 4(3): 200 - 6.
24. Rock C, Jacob R, Bowen P. Update on the biological characteristics of the antioxidants micronutrients: Vitamin C, vitamin E, and the carotenoids. *J Am Diet Assoc.* 1996; 96: 693-702.
25. Byers T, Guerrero N. Epidemiologic evidence for vitamin C and vitamin E in cancer prevention. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 1385S-92S.
26. Hornig D, Moser U, Glatthaar B. Ascorbic acid. In: *Vitamins.* Hornig DH and Hanek Ab Eds. 1990; capítulo 22, 417-433.
27. Klass CM, Shin DM. Current status and future perspectives of chemoprevention in head and neck cancer. *Curr Cancer Drug Targets.* 2007 ; 7(7):623-32.
28. Wrangle JM, Khuri FR. Chemoprevention of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Curr Opin Oncol.* 2007; 19(3):180-7.