

# Importancia de la dieta en la prevención del cáncer oral

Enric Jané Salas (1), Eduardo Chimenos Küstner (2), José López López (2), Xavier Roselló Llabrés (1)

(1) Profesor asociado de Medicina Bucal

(2) Profesor titular de Medicina Bucal

Facultad de Odontología. Universidad de Barcelona. España

*Correspondencia:*

Dr. Eduardo Chimenos Küstner

Vía Augusta 124, 1º 3ª

08006-Barcelona

E-mail: 13598eck@comb.es

Recibido: 29-6-2002 Aceptado: 14-9-2002

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.

© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1137 - 2834

## RESUMEN

El cáncer oral supone del 2 al 4% de todos los cánceres diagnosticados, con un incremento anual de 5000 nuevos casos por año. Desgraciadamente, debido al retraso en el diagnóstico tiene un pronóstico de supervivencia de sólo un 25% a los cinco años. Por esta razón, cualquier actitud que limite el consumo de tabaco y alcohol, así como la preservación de la salud oral y mantener una dieta equilibrada, supondrán un beneficio en cuanto a disminuir la incidencia de esta patología. Existen numerosos artículos y tratados que nos ponen sobre aviso de la importancia del hábito tabáquico, de las infecciones orales por candidas o papilomavirus, de las carencias de hierro o ácido fólico, conjunto de situaciones que se denominan favorecedoras del cáncer oral. En cambio, en este sentido son menos conocidos los aspectos relativos a la dieta, cuyo estudio ha despertado nuestro interés y es objeto de la presente revisión. En este trabajo se recogen los conocimientos más relevantes sobre la carcinogénesis y las fases en las que actúan como elementos preventivos ciertos grupos de alimentos y nutrientes.

**Palabras clave:** *Cáncer oral, precáncer oral, dieta, antioxidantes.*

## INTRODUCCION

El cáncer oral supone del 2 al 4% de todos los cánceres diagnosticados, con un incremento anual de 5000 nuevos casos por año. Desgraciadamente, debido al retraso en el diagnóstico tiene un pronóstico de supervivencia de sólo un 25% a los cinco años. Por esta razón, cualquier actitud que limite el consumo de tabaco y alcohol, así como la preservación de la salud oral y mantener una dieta equilibrada, supondrán un beneficio en cuanto a disminuir la incidencia de esta patología (1).

Existen numerosos artículos y tratados que nos ponen sobre aviso de la importancia del hábito tabáquico, de las infecciones

orales por candidas o papilomavirus, de las carencias de hierro o ácido fólico, conjunto de situaciones que se denominan favorecedoras del cáncer oral. En cambio, en este sentido son menos conocidos los aspectos relativos a la dieta, cuyo estudio ha despertado nuestro interés y es objeto de la presente revisión. En este trabajo se recogen los conocimientos más relevantes sobre la carcinogénesis y las fases en las que actúan como elementos preventivos ciertos grupos de alimentos y nutrientes. Los oncogenes son un amplio espectro de genes que codifican las proteínas reguladoras del crecimiento y la diferenciación celular. La génesis y el desarrollo tumoral son el resultado de numerosas alteraciones moleculares que se producen en nuestro ADN y en donde están implicados los oncogenes, que a través de variaciones en su secuencia de nucleótidos adquieren capacidades generadoras de tumores. Los protooncogenes son secuencias génicas que codifican las proteínas que controlan el crecimiento y la diferenciación celular. El resultado de la alteración de la secuencia génica del protooncogen, por mutación, amplificación o reordenamiento cromosómico, se conoce con el nombre de oncogen (2).

La iniciación o activación del tumor empieza cuando el ADN de la célula o de una población de células se daña por la exposición a factores carcinogénicos, tanto endógenos como exógenos. Si este daño no se repara, pueden producirse mutaciones; la sensibilidad de las células mutadas respecto a su microambiente puede alterarse e iniciarse un crecimiento más rápido que en las células no alteradas.

La promoción tumoral se caracteriza por una expansión clonal selectiva de las células iniciantes, como resultado de la expresión alterada de los genes. Los productos de dichas células se asocian a una hiperproliferación, inflamación y remodelación tisular.

La progresión del tumor se producirá cuando coincidan los fac-

tores implicados en la iniciación y en la promoción del mismo. Parece ser que 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 (3).

VITAMINAS, se encuentran en:
- Vitamina A: Zanahoria, col, huevos, lácteos, hígado de bacalao
- Vitamina C: Frutas, hortalizas, verduras, frutos secos, pescado
- Vitamina E: Aceites vegetales (oliva, soja), nueces, cereales
MINERALES, se encuentran en:
- Hierro (Fe): Mariscos, hígado, carne, legumbres, cereales
- Zinc (Zn): Mariscos, hígado, carne, lácteos, huevos, cereales
- Cobre (Cu): Hígado, carne, mariscos, legumbres, nueces
- Selenio (Se): Mariscos, legumbres, carne, lácteos, verduras
- Manganeseo (Mn): Cereales, legumbres, soja, verduras de hoja

**Tabla 1.** Principales agentes antioxidantes y alimentos que los contienen.

Los agentes carcinógenos pueden ser de dos tipos: endógenos, como los radicales libres de oxígeno que dañan directamente las cadenas de ADN situadas en el núcleo, y los exógenos. Estos pueden ser agentes químicos, como hidrocarburos cíclicos, nitrosaminas, aminas aromáticas, aflatoxinas o asbesto; físicos, como los rayos ultravioleta, ciertas emisiones radioactivas, como los rayos gamma, y otras radiaciones ionizantes; y por último biológicos. En este grupo se encuentran los virus, como el de Epstein-Barr, relacionado con el linfoma de Burkitt y el carcinoma nasofaríngeo, los virus del papiloma humano en sus tipos 16 y 32, asociados al carcinoma oral y al cáncer de cérvix uterino, y el virus del herpes humano tipo 8, relacionado con el sarcoma de Kaposi, en pacientes seropositivos al VIH (4-6). El test de Ames (7) es una prueba de laboratorio, que mide la capacidad mutagénica de una sustancia; es decir, su capacidad de modificar las secuencias de bases nitrogenadas que determinan el mensaje genético para una determinada proteína o el control de su producción. Si un compuesto es mutagénico, será potencialmente carcinógeno. El problema es que la mayoría de estos ensayos se realizan sobre bacterias, o en el mejor de los casos sobre animales, y la posible extrapolación al hombre es controvertida (8).

## MODULACION NUTRICIONAL Y QUIMIOPREVENCIÓN

Se define como quimiopreención la administración de sustancias naturales o sintéticas que, utilizadas regularmente, hacen retroceder o incluso desaparecer lesiones denominadas precancerosas (9). Estos productos pueden presentarse en forma de nutrientes o de moléculas sintéticas y su función se produce mediante la modificación del estado oxidativo de las células (10). Se trata de los antioxidantes. La importancia cualitativa y cuantitativa de la dieta como factor responsable de la aparición de neoplasias es muy grande. Ello se debe en parte a

la gran cantidad de alimentos existentes y a la forma en que son cocinados, así como a los aditivos utilizados. Cuando los alimentos poseen propiedades antitumorales pueden actuar modificando el proceso de carcinogénesis.

Entre los posibles modos de interferir la iniciación tumoral cabe destacar la inhibición de los enzimas responsables de la activación o la quelación de radicales libres, el aumento de los procesos de detoxificación, alterando la actividad de estos enzimas o bien la modulación de ciertos procesos de reparación del ADN. Respecto al proceso de promoción y progresión tumoral, actúan sobre los elementos oxígeno-reativos, produciendo una disminución de la inflamación y de la alteración de la expresión de genes implicados en la señalización celular, especialmente los implicados en la apoptosis, en la diferenciación y en la proliferación celular.

### 1. Inhibición de la iniciación o activación tumoral

La fruta, los vegetales y otros comestibles (11) contienen numerosos constituyentes químicos que se sabe afectan a la activación de los carcinógenos químicos. Ejemplos de fuentes alimentarias que contienen agentes que disminuyen la activación de la carcinogénesis son las plantas crucíferas como la coliflor, el brécol y la col. Este tipo de vegetales son una fuente importante de isotiocianato, que interfiere el metabolismo de las nitrosaminas (considerado un importante agente carcinogénico presente en el tabaco). Sobre todo se ha observado que el fenilisotiocianato disminuye los elementos obtenidos del metabolismo del tabaco. Algunos estudios (12) han demostrado también que la cadena de carbono del isotiocianato se asocia con la actividad preventiva. Con una cadena más larga, el isotiocianato tiene más facilidad para insertarse en la célula, debido a su gran lipoafinidad. Aparte de los isotiocianatos también existen otros productos con actividad anticarcinógena, como son las cumarinas, las lactonas y los tiocarbonatos.

También el sulfito presente en el ajo se ha descrito como un potente inhibidor del citocromo p450. Las propiedades medicinales del ajo se relacionan con una serie de compuestos ricos en azufre, presentes en él, tanto hidrosolubles como liposolubles. Uno de estos compuestos es la alicina, cuyo olor es característico del ajo fresco. Es una sustancia inestable y se transforma en diferentes tipos de sulfuros, óxido de azufre y otros compuestos, como la alixina, que es un derivado fenólico. Estadísticamente el mayor consumo de ajo incide en una menor frecuencia de carcinomas gástricos. Se ha observado que el ajo fresco posee radicales alilo-2-propenilo, que inhiben la formación de tumores malignos inducidos por diferentes tipos de moléculas iniciadoras. Parece que uno de los mecanismos involucrados sería un aumento de la actividad de los enzimas glutatión-S-transferasa y glutatión-peroxidasa. El aumento de la actividad peroxidasa potenciada por el ajo constituiría un importante mecanismo compensatorio de regeneración de la capacidad antioxidante del glutatión. Por otro lado, el enzima glutatión-S-transferasa constituye un importante mecanismo para inactivar compuestos carcinogénicos de tipo alquilante. Así mismo se ha demostrado, que el extracto acuoso de ajo disminuye el efecto mutagénico de las radiaciones ionizantes y de determinados agentes carcinogénicos sobre bacterias, célu-

las eucariotas animales y humanas, y estimula la inmunidad antitumoral, al aumentar la respuesta de los linfocitos T frente a las células tumorales implantadas.

El té verde se caracteriza por contener hasta un 30% de polifenoles, entre los cuales cabe destacar los ácidos fenólicos y los flavonoides, compuestos con propiedades antioxidantes que participan en la eliminación de los radicales libres de oxígeno. Está demostrado (13) que ciertos componentes presentes en el té previenen la aparición de tumores de estómago e intestino, y la administración de té disminuye tanto la incidencia de tumores inducidos como su tamaño. Parece ser que los polifenoles serían las sustancias responsables de ello, ejerciendo un efecto de secuestro de los iones metálicos y reduciendo la concentración de iones férricos y ferrosos. Además, los compuestos contenidos en el té pueden bloquear los compuestos nitrosos, como las nitrosaminas. En este sentido, se ha comprobado que el consumo de 3 a 5 gramos diarios de té podría inhibir 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 (14-15).

Otro de los elementos que inhiben los procesos de iniciación o activación es el selenio. Se trata de un mineral con un parecido químico al azufre, por lo que su bioquímica es similar. Si tenemos en cuenta que las plantas sintetizan aminoácidos sulfurados u otros elementos organosulfurados a partir de sulfitos y sulfatos presentes en el suelo, también sintetizarán seleniocisteína o seleniocistationina a partir de selenitos y selenatos. El selenio lo encontramos vinculado al funcionamiento de la enzima glutatión-peroxidasa, en concreto a nivel de su centro activo. Dicho enzima es muy importante en el proceso de detoxificación, por cuanto sirve para regenerar la molécula de glutatión, la cual está relacionada con la eliminación de hidropéroxido y péroxido de hidrógeno, evitando la consiguiente formación de radicales libres. Algunos elementos potencialmente carcinogénicos, como el cadmio, lo son precisamente por su capacidad de competir por el centro activo de la glutatión-reductasa, provocando su inactivación. El selenio también puede actuar disminuyendo el metabolismo de los carcinógenos, protegiendo el ADN o facilitando los mecanismos de reparación de éste. Concluyendo, se podría decir que las dietas bajas en selenio se hallan asociadas con mayor frecuencia a los tumores de pulmón, colon, vejiga urinaria, esófago y páncreas (16).

Una ingesta calórica moderada y controlada aumenta la síntesis de ADN y otras medidas de reparación, el control del aporte calórico aumenta la muerte de las células gravemente dañadas mediante apoptosis, acelerando así los procesos de eliminación de células con ADN dañado de forma irreparable.

## 2. *Inhibición de la promoción y de la progresión tumoral*

Tal como se indicó con anterioridad, la fase de promoción tumoral incluye la expansión clonal de las células donde se ha iniciado la carcinogénesis. Los agentes responsables de la promoción tumoral no son tan mutagénicos como carcinógenos, pero alteran la expresión de genes cuyos productos se asocian con hiperproliferación, apoptosis, remodelación tisular e infla-

mación. La acumulación de sustancias oxígeno-reativas se ha asociado con la patogénesis del cáncer en seres humanos. Estas sustancias pueden actuar como iniciadores y promotores tumorales dañando al ADN (3,8). Algunos antioxidantes como el selenio, el ácido ascórbico, el alfa tocoferol y algunos compuestos polifenólicos encontrados en el té verde, en frutas y hortalizas, han demostrado ser eficaces en la inhibición de la promoción. Un gran número de retinoides, particularmente el ácido transretinoico, son inhibidores de sustancias específicas de la promoción tumoral.

La vitamina A o retinol tiene una función ligada con la visión, de tal manera que su carencia condiciona la hemeralopia o ceguera nocturna; pero su déficit también condiciona que las mucosas degeneren, siendo frecuente la aparición de infecciones. La vitamina A se encuentra en la naturaleza de dos formas; una de ellas se halla en determinadas hortalizas, como la col y la zanahoria, y se conoce con el nombre de beta-caroteno; la otra, en forma de vitamina pura, se encuentra en el reino animal, almacenándose en grandes cantidades en el hígado (17). Los retinoides previenen la promoción y progresión tumoral mediante los mecanismos que se exponen a continuación. Estas sustancias son poderosos antioxidantes, que protegen contra la oxidación de los lípidos celulares, especialmente de los que forman parte de las membranas. Funcionan secuestrando los llamados radicales libres y el oxígeno monoatómico o naciente, limitando su producción. Los radicales libres son especies químicas reactivas inestables, que presentan uno o más electrones desapareados. Adquieren estabilidad al ceder o capturar electrones procedentes de una molécula estable, la cual, como consecuencia de su cambio electrónico, pasa a ser reactiva. Estos intercambios de electrones inducen reacciones en cadena que contribuyen a la formación de radicales libres. Estos radicales atacan diversas estructuras 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 unos enzimas que inhiben estos radicales, como son la superóxido-desmutasa, la peroxidasa y la catalasa.

El segundo mecanismo por el que los retinoides previenen del cáncer es por la activación de los procesos de diferenciación celular. Ello sería posible, porque los retinoides son capaces de unirse a los receptores nucleares (análogos a los receptores de hormonas esteroideas), activando los genes responsables del mantenimiento de la diferenciación celular.

Un tercer mecanismo se centra en su capacidad de interferencia con la enzima ornitina-descarboxilasa. Ésta es responsable de la síntesis de poliaminas, compuestos que se hallan involucrados en la división celular, tanto en las células normales como en las tumorales; actúan flexibilizando la molécula de ADN, facilitando así su replicación.

Además, los retinoides estimulan la síntesis de glucoproteínas, que son mediadoras de la adhesión y del crecimiento celular, a la vez que actúan como receptores hormonales; los retinoides parecen tener un papel específico en la síntesis de glucoproteínas ricas en azúcares, como la galactosa y la manosa. Estas proteí-

nas facilitan la adhesión celular; cualquier estímulo que favorezca su síntesis se opondrá a la malignización celular, que se caracteriza por una pérdida de adhesión celular, y por tanto una aumentada capacidad invasora y metastatizante.

Finalmente los retinoides son potentes estimuladores del sistema inmune, por lo que refuerzan los mecanismos defensivos naturales contra la invasión tumoral. Se ha comprobado (18) que dosis fisiológicas de retinoides estimulan la proliferación de linfocitos T; además, existe una importante correlación entre la deficiencia de vitamina A y el incremento en la incidencia de determinados procesos infecciosos (19-21).

## DISCUSION

Si bien los conceptos expuestos hasta ahora prestan mayor atención a los aspectos bioquímicos, es obvio que éstos se traducen en aspectos reconocibles desde un punto de vista clínico. Así, la suplementación no sólo dietética, sino también administrada a dosis farmacológicas de algunos de los productos ya mencionados, es capaz de inducir una regresión de lesiones consideradas premalignas, como la leucoplasia tabáquica. También es cierto que en todos los casos exitosos se ha logrado la supresión previa o simultánea del hábito de fumar, y que, de lo contrario, la eficacia de estos productos es mucho menor. A modo de ejemplo se comenta un trabajo ya clásico de Sankaranarayanan (22) realizado en la India, donde este tipo de lesiones es muy frecuente, tanto por el hábito de fumar, como por la manera de hacerlo y por la masticación de otros productos, como el betel. Los pacientes estudiados se dividieron en dos grupos: a uno se le administró acetato de retinol a dosis de 300.000 UI/semana/12 meses y al otro beta-caroteno a dosis de 360mg/semana/12 meses (asimismo existía un grupo tratado con placebo). Los pacientes fueron examinados cada dos meses y, al cabo de un año, los resultados obtenidos de regresión fueron de 10% en el grupo placebo, 33% con beta-caroteno y un nada despreciable 52% con vitamina A. Además es importante reseñar que en este estudio no se hallaron efectos adversos en los pacientes, secundarios a la utilización de vitamina A durante un año, a las dosis indicadas. Ello demuestra la eficacia de los productos empleados en la regresión de las lesiones leucoplásicas, evitando su evolución a cuadros clínicos irreversibles, en un elevado porcentaje de pacientes.

También existen estudios en los que, para evitar los posibles efectos tóxicos y teratogénicos de la vitamina A y derivados, se ha probado la utilización de estos compuestos de manera tópica. En uno de estos trabajos (23), se administró ácido tretinoico al 0,05% en forma de gel, 4 veces al día durante un año, aplicándose en lesiones blancas catalogadas histopatológicamente como leucoplasia, con grados diversos de displasia. El control se realizó a los 23 meses, practicándose biopsia sólo en aquellos casos en que no había regresión clínica. Los resultados obtenidos fueron los siguientes: en un 27% se observó una remisión completa; en un 40% de ellos se observó una recurrencia, que se explicó por incumplimiento del tratamiento y porque no se había abandonado el hábito tabáquico; en un 50% se evidenció una reducción a la mitad en la extensión de la lesión. Cuando se realizó la biopsia de control se observó que un 30% de

estos pacientes mostró una disminución en un grado de la displasia diagnosticada al inicio del estudio.

Lo cierto es que en todos los casos en que el tabaco está implicado como desencadenante o coadyuvante en la aparición de lesiones potencialmente premalignas o malignas, lo realmente eficaz es suspender el hábito, sea cual sea la forma de consumo.

Existe otro trabajo muy interesante realizado en varones en Finlandia (24), donde un grupo de 409 pacientes fumadores con edades comprendidas entre los 55 y 74 años recibieron alfa-tocoferol (50mg/día) o beta-caroteno (20mg/día) sin dejar de fumar, y se comparó con un grupo control que consumía una cápsula placebo. Al cabo de un año no se observó una diferencia significativa en la presencia de lesiones entre ambos grupos. Los que recibieron suplemento vitamínico presentaron 24 casos de leucoplasia (5,9%), en 7 de los cuales se evidenció una displasia leve. De ello es fácil deducir que los suplementos vitamínicos no tienen un papel importante en la prevención de los cambios en la mucosa oral de los fumadores, si éstos no abandonan el hábito.

Otro aspecto a considerar respecto a estas sustancias es su efecto preventivo, en cuanto a que disminuyen la recurrencia de otras neoplasias primarias en pacientes a los cuales ya se les ha diagnosticado una neoplasia. Así, se sabe que entre un 10 y un 30% de pacientes diagnosticados de una neoplasia de cabeza-cuello presentan una segunda neoplasia, cosa que ocurre en el 10% de pacientes que presenta un cáncer de pulmón (25-27). En un amplio estudio a nivel europeo se evidenció que los pacientes con estas neoplasias primarias que recibían suplementos de retinoides, retinol y/o beta-carotenos disminuía la aparición de nuevas neoplasias. Este trabajo parte de la observación de la eficacia de dichos productos en la mejoría o la desaparición de las leucoplasias orales.

Para finalizar, se plantea la cuestión de cuál es o va a ser el futuro inmediato de los estudios relacionados con las sustancias antioxidantes. Muchas de ellas se encuentran en fase de experimentación animal, mientras que otras ya se investigan mediante estudios en fase clínica I o II (28,29).

En conclusión, el efecto de la dieta en la prevención de enfermedades se ha tenido presente desde la antigüedad. Un ejemplo bien conocido es que la carencia alimentaria de fruta fresca condicionaba la aparición de escorbuto (por deficiencia de vitamina C). Nuestra civilización actual, en la que se han llevado a cabo grandes progresos, durante mucho tiempo ha restado importancia a algo tan básico y tan a nuestro alcance como es "comer de forma saludable". Así se han producido grandes contradicciones, como la proscripción hasta hace relativamente poco tiempo del aceite de oliva o del pescado azul. Hoy día, la dietoterapia es una rama de las ciencias de la salud, que ha permitido conocer que existen principios activos en determinados productos que permiten el retraso e incluso la desaparición de determinadas lesiones premalignas. Debemos tomar conciencia de este hecho y tener presente la prescripción de estos productos naturales, que en algunos casos deberá realizarse a dosis farmacológicas (quimioprevención) (9). En relación con el cáncer oral, como con otras enfermedades, la mejor terapéutica

es la prevención. La profilaxis primaria, además de una dieta adecuada, debe incluir la limitación o evitación de todos los hábitos causantes o desencadenantes. Con ello se soslayarán otros tipos de intervención, menos exitosas y de pronóstico más incierto, como la prevención secundaria, que supone un diagnóstico precoz, o la prevención terciaria, que implica una agresión quirúrgica, cuando ya se ha desarrollado la enfermedad maligna. Como colofón, en la tabla 1 se exponen algunos de los alimentos más ricos en antioxidantes, de eficacia demostrada (30-32), que deberían formar parte de la dieta de todos los individuos y en particular de los que presentan algún riesgo de desarrollar un cáncer.

## ENGLISH

# Importance of diet in the prevention of oral cancer

JANÉ-SALAS E, CHIMENOS-KÜSTNER E, LÓPEZ-LÓPEZ J, ROSELLÓ-LLABRÉS X. IMPORTANCE OF DIET IN THE PREVENTION OF ORAL CANCER. MED ORAL 2003;8:260-68.

### SUMMARY

Oral cancer represents 2-4% of all diagnosed cancers, showing an annual increase of 5,000 new cases. Unfortunately, due to delays in diagnosis the 5-year survival rate is only 25%. For this reason, any measures to restrict the consumption of tobacco and alcohol and that will help preserve oral health and maintain a balanced diet will lead to benefits in terms of a reduction in the occurrence of this pathology. There are many articles that warn us of the implications of smoking, of oral infections from *Candida* or papillomavirus, of the consequences of iron or folic acid deficiencies, all elements considered to favour the development of oral cancer. On the other hand, less well known are dietary aspects, the study of which called our attention. In this article we summarize some of the more relevant knowledge on carcinogenesis and the phases in which certain groups of foods and nutrients act as preventive factors.

**Key words:** Oral cancer, oral precancer, diet, antioxidants.

### INTRODUCTION

Oral cancer represents 2-4% of all diagnosed cancers, showing an annual increase of 5,000 new cases. Unfortunately, due to delays in diagnosis the 5-year survival rate is only 25%. For this reason, any measures to restrict the consumption of tobacco and alcohol and that will help preserve oral health and maintain a balanced diet will lead to benefits in terms of a reduction in the occurrence of this pathology (1).

There are many articles that warn us of the implications of smoking, of oral infections from *Candida* or papillomavirus, of the consequences of iron or folic acid deficiencies, all

elements considered to favour the development of oral cancer. On the other hand, less well known are dietary aspects, the study of which called our attention. In this article we summarise some of the more relevant knowledge on carcinogenesis and the phases in which certain groups of foods and nutrients act as preventive factors.

Oncogenes include a wide range of genes that codify the proteins regulating cell growth and differentiation. Tumoral genesis and development are the result of numerous molecular alterations produced in the DNA and in which the oncogenes are involved. The oncogenes, by variations to their nucleotide sequence, acquire the capacity to generate tumours. Protooncogenes are genic sequences that codify the proteins controlling cell growth and differentiation. Alteration to the genic sequence of the protooncogene, via chromosomal mutation, amplification or reordering, results in what is known as an oncogene (2).

Tumor initiation or activation commences when the DNA of a cell or population of cells is damaged by exposure to carcinogenic elements, whether endogenous or exogenous. If this damage remains unrepaired then mutations may occur; the sensitivity of the mutated cells to their microenvironment changes and more rapid growth takes place than in non-affected cells.

Tumor promotion is characterised by a selective clonal expansion of the initiator cells as a result of the altered gene expression. The products of these cells are associated with hyperproliferation, inflammation and tissue remodelling.

Tumor progression occurs when the factors involved in tumor initiation and promotion coincide.

It seems that the gradual development of cancer from slightly aberrant cells is characterised by an accumulation of alterations in the genes responsible for cellular homeostasis regulation, namely the oncogenes, suppressor genes and DNA repair genes (3).

VITAMINS, found in:
- Vitamin A: Carrot, cabbage, eggs, dairy products, cod liver
- Vitamin C: Fruit, vegetables, nuts, fish
- Vitamin E: Vegetable oils (olive, soya), nuts, cereals
MINERALS, found in:
- Iron (Fe): Seafood, liver, meat, pulses, cereals
- Zinc (Zn): Seafood, liver, meat, dairy products, eggs, cereals
- Copper (Cu): Liver, meat, seafood, pulses, nuts
- Selenium (Se): Seafood, pulses, meat, dairy products, vegetables
- Manganese (Mn): Cereals, pulses, soya, leaf vegetables

Table 1. Principal antioxidant agents and foods.

Carcinogenic agents may be of two types: endogenous and exogenous. An example of endogenous agents is the oxygen-free radicals that directly damage the DNA chains located in the cell nucleus. Exogenous agents, on the other hand, may be chemical, e.g. cyclical hydrocarbons, nitrosamines, aromatic

amines, aflatoxins or asbestos; physical, e.g. ultraviolet rays, certain radioactive emissions (such as gamma rays) and other ionising radiations; and finally biological. In this last group are found viruses such as the Epstein-Barr virus, related to Burkitt's lymphoma and nasopharyngeal carcinoma; the human papillomavirus types 16 and 32, associated with oral carcinoma and uterine/cervical cancer; and the human herpesvirus 8, associated with Kaposi's sarcoma in HIV-positive patients (4-6). The Ames test (7) is a laboratory test that measures the mutagenic capacity of a substance, in other words, its capacity to modify the sequence of nitrogenated bases that determines the genetic message for a specific protein or its production control. A mutagenic compound is potentially carcinogenic. The problem is that the majority of these tests are carried out on bacteria or at best on animals and extrapolation to humans is a matter of some controversy (8).

## **NUTRITIONAL MODULATION AND CHEMOPREVENTION**

Chemoprevention is the regular administration of natural or synthetic substances that cause lesions described as precancerous to recede or even disappear (9). These products can take the form of nutrients or synthetic molecules and they function by means of a modification to the oxidative state of cells (10), which is why they are known as antioxidants. The qualitative and quantitative importance of diet in terms of the appearance of neoplasias is substantial, partially due to the quantity of foods available, the way in which they are prepared and the additives used. Certain foods having antitumoral properties can act to modify the carcinogenic process.

The more interesting methods for interfering with tumoral initiation include inhibition of the enzymes responsible for tumoral activation or chelation (sequestering) of the free radicals, an enhanced detoxification process that alters the activity of these enzymes or else the modulation of certain DNA repair processes. For the tumoral promotion and progression processes, the free radicals act on oxygen-reactive elements, producing a reduction in inflammation and in the alteration of the gene expression involved in cellular signalling, especially of the genes involved in apoptosis, differentiation and cellular proliferation.

### *1. Inhibition of tumoral initiation or activation*

Fruit, vegetables and other foods (11) contain many constituents that are known to affect the activation of chemical carcinogens. Examples of food sources containing agents that reduce carcinogenic activation are the cruciferous plants such as cauliflower, broccoli and cabbage. These vegetables are an important source of isothiocyanate, which interferes in the metabolism of the nitrosamines (considered important carcinogenic agents and present in tobacco). It has been observed that the phenylisothiocyanates, particularly, reduce the quantities of elements obtained from tobacco metabolism. Some studies (12) have also demonstrated that the isothiocyanate carbon chain is associated with preventive actions, in that longer chains make it easier for the isothiocyanate to enter a cell, due to the greater lipid affinity. Apart from the isothiocyanates, other anticarcinogenic products include the coumarins, the lactones and the thiocarbonates.

The sulphite present in garlic also has been described as a powerful inhibitor of cytochrome p450. The medicinal properties of garlic are associated with a series of hydrosoluble and liposoluble compounds rich in sulphur. One of these substances is allicin, with the smell that is characteristic of fresh garlic. An unstable substance, it transforms itself into different kinds of sulphurs, sulphur oxide and other compounds such as allixin (a phenolic derivative). Statistics show that greater consumption of garlic reduces the frequency of gastric carcinomas. It has been observed that fresh garlic contains the allyl-2-propenyl radicals, which inhibit the formation of malignant tumours induced by different kinds of initiator molecules. It seems that one of the mechanisms involved is increased activity of the glutathione-peroxidase and glutathione-S-transferase enzymes. An increase in peroxidase activity powered by garlic would constitute an important compensatory mechanism for regeneration of the glutathione antioxidant ability. The glutathione-S-transferase enzyme, on the other hand, is an important mechanism in the inactivation of alkyllic carcinogenic compounds. Likewise it has been demonstrated that aqueous garlic extract reduces the mutagenic effect of ionising radiation and specific carcinogenic agents on bacteria and on both animal and human eucaryote cells, as well as stimulating anti-tumoral immunity by increasing the T-lymphocyte response to implanted tumoral cells.

Green tea is characterised by containing up to 30% of polyphenols, the most important of which are the phenolic acids and the flavonoids, both having antioxidant properties that help eliminate oxygen-free radicals. It has been demonstrated that (13) certain components present in tea prevent the appearance of stomach and intestinal tumors, and the consumption of tea reduces both the incidence and growth of tumors. It appears that it is the polyphenols which are responsible, which exercises a sequestration effect on the metallic ions and reduces ferric and ferrous ion concentrations. Moreover, it may be that the compounds contained in tea act to block nitrous compounds such as the nitrosamines. It has been demonstrated that the consumption of 3-5 grams of tea daily may effectively inhibit nitration reactions in humans. It has also been demonstrated that, via hepatic processes, tea consumption partially blocks carcinogen reaction activation (14-15).

Another element that inhibits tumor initiation or activation processes is selenium. As a mineral chemically similar to sulphur, its biochemistry is also comparable. If we bear in mind that plants synthesise sulphurated aminoacids and other organic sulphur elements from sulphites and sulphates present in the soil, they will also synthesise selenocysteine or selenium cystathionine from selenites and selenates. Selenium is found to be associated with the functioning of the glutathione-peroxidase enzyme, specifically at the level of its active centre. This enzyme is very important in the detoxification process, in that it regenerates the glutathione molecule. This molecule participates in the elimination of hydroperoxide and hydrogen peroxide and thus helps prevent the formation of free radicals. Some potentially carcinogenic elements, such as cadmium, are cancer-inducing precisely because of their capacity for competing for the glutathione-reductase active centre and

causing its inactivation. Selenium can also act to reduce the metabolism of the carcinogens, protecting the DNA or facilitating DNA repair mechanisms. In conclusion it can be said that the diets low in selenium are associated with a greater frequency of lung, colon, bladder, oesophageal and pancreatic cancers (16).

A moderate and controlled intake of calories increases DNA synthesis and other repair measures; the calorie intake contributes to control the death of cells severely damaged through the apoptosis process, thus accelerating the process of elimination of cells having their DNA damaged beyond repair.

## 2. *Inhibition of tumoral promotion and progression*

As already indicated above, the tumor expansion stage involves a clonal expansion of cells in which carcinogenesis has commenced. The agents responsible for tumoral promotion are not so much mutagenic as carcinogenic, but they do alter gene expression. The resulting products are associated with hyperproliferation, apoptosis, tissue remodelling and inflammation. The accumulation of oxygen-reactive substances has been associated with cancer pathogenesis in humans. These substances can act as cancer initiators and promoters by damaging the DNA (3,8). Certain antioxidants, such as selenium, ascorbic acid, alpha-tocopherol and some polyphenolic compounds found in green tea, fruit and vegetables, have been shown to be effective in inhibiting tumoral promotion. A large number of retinoids, particularly transretinoic acid, are inhibitors of substances specific to tumoral promotion.

Vitamin A, or retinol, has a vision-related function, and deficiency causes hemeralopia or nocturnal blindness. Vitamin A deficiency also causes the mucous to degenerate, with the resulting appearance of infections. Vitamin A is found in nature in two forms: in specific vegetables such as cabbage or carrots and known by the name beta-carotene, and in the animal kingdom, in the form of a pure vitamin stored in large quantities in the liver (17).

The retinoids are powerful antioxidants, protecting cellular lipids from oxidation, particularly the lipids forming part of the membranes. Retinoids prevent tumoral promotion and progression in various ways. The first of these is to sequester free radicals and mono-atomic or nascent oxygen, thus limiting their production. Free radicals are unstable reactive chemical species with one or more unpaired electrons. They acquire stability by transferring or capturing electrons from a stable molecule, which in turn becomes reactive as a consequence of the electron exchange. These electron exchanges cause chain reactions that contribute to the formation of free radicals, which attack different cellular structures. Thus, for example, mono-atomic oxygen may alter the DNA structure and cause mutations, or the hydroxyl radicals may stimulate the peroxidation of the cellular membrane lipids and destroy the membrane. To deal with this aggression, the organism is equipped with radical-inhibiting enzymes, such as superoxide-dismutase, peroxidase and catalase.

The second way in which the retinoids prevent cancer is by activation of cellular differentiation processes. The retinoids are capable of joining with the nuclear receptors (analogous to

the steroid hormone receptors) and activating the genes responsible for the maintenance of cellular differentiation.

A third mechanism is based on the ability of retinoids to interfere with the ornithine-decarboxylase enzyme, responsible for polyamine synthesis. The polyamine compounds are implicated in cellular division, in both normal and tumoral cells; these compounds act by making the DNA module flexible and thus facilitate replication.

Moreover, the retinoids stimulate the synthesis of glycoproteins, which are cellular adhesion and growth mediators as well as hormonal receptors. The retinoids appear to have a specific role in the synthesis of sugar-rich glycoproteins such as galactose and manose. These proteins facilitate cellular adhesion, so that any stimulus to their synthesis will cause resistance to cellular malignization. The cellular malignization is characterised by a loss of cellular adhesion and a greater invasive and metastasising ability.

Finally the retinoids are powerful stimulators of the immune system in that they reinforce the natural defence mechanisms against tumoral invasion. It has been shown (18) that physiological doses of retinoids stimulate the proliferation of T-lymphocytes; moreover, there exists an important correlation between vitamin A deficiency and increased occurrence of specific infectious processes (19-21).

## DISCUSSION

Even if more attention has been paid to biochemical aspects, it is evident that these are easily translated into concepts that are clearly recognisable from a clinical point of view. Thus, not only dietary supplementation but also pharmacological administration of some of the substances mentioned can cause a regression in pre-malignant lesions, e.g. in tobacco-induced leukoplakia. In this respect, however, it is also true that the success rate has been greatly enhanced by a prior or simultaneous suppression of the smoking habit. By way of an example we can cite the classic study by Sankaranarayanan (22), performed in India, where this kind of lesion is very common due both to smoking, the method of smoking and the chewing of other products, such as betel. The patients in the study were divided into two groups (in addition to a placebo group). One group was administered with retinol acetate at doses of 300,000 IU/week/12 months and the other with beta-carotene at doses of 360mg/week/12 months. The patients were examined every two months and, after a year, the regression results obtained were 10% for the placebo group, 33% for the beta-carotene group and a significant 52% for the vitamin A group. Moreover, worthy of note was the fact that the vitamin A patients suffered no adverse secondary effects during the entire period or at the indicated dosage. This demonstrates the effectiveness of the substances used for leukoplakic lesion regression, preventing their development into irreversible clinical cases in a high percentage of patients.

There are also studies in which compounds have been used topically in order to avoid the possible toxic and teratogenic effects of vitamin A and its derivatives. In one of these studies (23), tretinoic acid at 0.05% in gel form was applied, four times

per day over the period of a year, to white lesions catalogued histopathologically as leukoplakia lesions and having varying degrees of dysplasia. A control test was carried out at 23 months, with biopsies performed only on those cases showing no clinical regression. The results obtained were as follows: in 27% of cases a complete remission was observed; in 40% of cases recurrence was evident, explained by non-compliance with treatment and/or because the patients continued smoking; in 50% of the cases there was evidence of a reduction by half in the size of the lesion. The control biopsy revealed that 30% of these patients showed a reduction in the degree of dysplasia diagnosed at the commencement of the study.

The fact is that, in all cases in which tobacco is indicated as an unchaining or coadjuvant factor in the appearance of potentially premalignant lesions, what really counts is giving up, no matter how the tobacco is consumed.

Another study was carried out in Finland (24) on a group of 409 male smokers aged between 55 and 74 years. Without their giving up smoking, these subjects were administered with alpha-tocopherol (50mg/day) or beta-carotene (20mg/day). The results were compared with a control group who had consumed placebo capsules. After a year no significant differences in terms of lesions between both groups were observed. Those who received the vitamin supplement presented with 24 cases of leukoplakia (5.9%), with a slight dysplasia evident in seven of these. From this we can deduce that vitamin supplements do not play a significant role in preventing changes to the oral mucous in smokers as long as these continue smoking.

Another aspect to consider in respect of these substances is their preventive effect, in that they reduce the recurrence of other primary neoplasias in patients already diagnosed with a neoplasia. Thus it is known that 10-30% of patients diagnosed with a head-neck neoplasia present with a second neoplasia, which only happens in 10% of patients with lung cancer (25-27). An extensive study at the European level produced evidence that, in patients with this kind of primary neoplasias receiving retinoid, retinol and/or beta-carotene supplements, the appearance of new neoplasias was reduced. This research was based on an observation of the effectiveness of these substances in improving or causing the disappearance of oral leukoplakias. Finally we pose the question as to what is the immediate future in terms of studies related to antioxidant substances. Many are in the animal experimentation stage, whereas others are already being investigated in clinical trial phases I and II (28,29).

In conclusion, the effects of diet on the prevention of illnesses have been known since antiquity. A familiar example is how a lack of fresh fruit caused the appearance of scurvy (vitamin C deficiency). Our present day civilisation, benefiting from great progress at all levels, has for a long time attached little importance to something as basic and as practical as 'healthy eating habits'. Thus great contradictions have occurred such as the proscription until recently of olive oil and oil-rich fish. Diet therapy, now a branch of the health sciences, has led to the knowledge that active ingredients present in specific foods cause certain pre-malign lesions to recede or disappear. This is a fact we should assume and these natural products should be

medically prescribed, where necessary in the form of pharmacological doses (as chemoprevention) (9). For cancer of the mouth, like any other illness, the best therapy is prevention. Primary prophylaxis, in addition to a suitable diet, should include a restriction or total abandonment of any bad habits. This may avoid the need for other kinds of intervention - less successful and prognostically more uncertain - when the malignant disease has already commenced, such as secondary prevention, which requires early diagnosis, or tertiary prevention, which requires surgical intervention. To conclude, Table 1 lists some foods rich in antioxidants - the effectiveness of which have been demonstrated (30-32) - that should form part of the diet of all individuals but particularly those running the risk of developing cancer.

## BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. Warnakulauraja KA, Johnson NW. Dentist and oral cancer prevention in the UK: opinions, attitudes and practices to screening for mucosa lesions and to counselling patients on tobacco and alcohol use: baseline from 1991. *Oral Dis* 1999;5:10-4.
2. Rosell R. Manual de oncología clínica y molecular. Barcelona: Arán Ediciones S.A. 2000.
3. Sáiz Rodríguez A. Bases moleculares del cáncer oral. *Medicina Oral* 2001;6:342-9.
4. Bergen AW, Caparosso N. Cigarette smoking. *J Nat Canc Inst* 1999; 91:1365-75.
5. Angelopoulou E, Troungos C, Goutas N, Skarlos D, Papadimitrou C, Kittas C. Immunohistochemical detection of p53 protein in HPV positive oral lesions. *Anticancer Res* 1998;18:4511-5.
6. Pagano JS. Epstein Barr virus: the first human tumor virus and its role in cancer. *Proc Assoc Am* 1999;111:573-80.
7. Argiles JM, López Soriano FJ. El cáncer y su prevención. La importancia de la alimentación. Barcelona: Ed UB Omnia 1998.
8. Hursting SD, Salge TJ, Fisher SM, DiGiovanni SM, Phang JM. Mechanism based cancer prevention approaches: targets, examples and the use of transgenic mice. *Jour Nat Canc Inst* 1999;91:215-25.
9. Anderson WF, Haw KE, Berg CD. Secondary chemoprevention of upper aerodigestive tract tumors. *Semin Oncol* 2001;28:106-20.
10. Schwartz JL. Biomarkers and molecular epidemiology and chemoprevention of oral carcinogenesis. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000;11:92-122.
11. Leninger A, Nelson D, Cox M. Principios de bioquímica. Barcelona: Editorial Omega 1993.
12. Temple NJ. Fruits, vegetables and cancer prevention trials. *J Nat Cancer Inst* 1999;91:1164.
13. Berwick M, Schantz S. Chemoprevention of aerodigestive cancer. *Cancer Metastasis Rev* 1997;16:329-47.
14. Katiyar SK, Mukhtar H. Tea antioxidants in cancer chemoprevention. *J Cell Biochem Suppl* 1997;27:59-67.
15. Bushman JL. Green tea and cancer in humans: a review of the literature. *Nutr Cancer* 1998;31:151-9.
16. Schrauzer GN. Anticarcinogenic effects of selenium. *Cell Mol Life Sci* 2000;57:1864-73.
17. Dawson MI. The importance of vitamin A in nutrition. *Curr Pharm Des* 2000;6:311-25.
18. Girod SC, Pfahl M. Retinoid actions and implications for prevention and therapy of oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1996;25:69-73.
19. Mc Dermott JH. Antioxidant nutrients: current dietary recommendations and research update. *J Am Pharm Assoc* 2000;40:785-99.
20. Kafatos A, Verhagen H, Moschandreas J, Apostolaki I, Van Westerop JJ. Mediterranean diet of Crete: foods and nutrient content. *J Am Diet Assoc* 2000;100:1487-93.
21. Abdulla M, Gruber P. Role of diet modification in cancer prevention. *Biofactors* 2000;12:45-51.
22. Sankaranarayanan R, Mathew B, Varghese C, Sudhakaran PR, Menon V, Jayadeep A et al. Chemoprevention of oral leukoplakia with vitamin A and beta carotene: an assessment. *Oral Oncol* 1997;33:231-6.



23. Epstein JB, Gorsky M. Topical application of vitamin A to oral leukoplakia: A clinical case series. *Cancer* 1999;86:921-7.
24. Liede K, Hietanen J, Saxen L, Haukka J, Timonen T, Hayrinen-Immonen R, Heinonen OP. Long-term supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene and prevalence of oral mucosal lesions in smokers. *Oral Dis* 1998;4:78-83.
25. De Vries N, Van Zandwijk N, Pastorino U. Chemoprevention of head and neck and lung (pre)cancer. *Recent Results Cancer Res* 1999;151:13-25.
26. Contreras Vidaurre EG, Bagán Sebastián JV, Gavaldá C, Torres Cifuentes EF. Retinoides: aplicación en las lesiones premalignas y en el cáncer oral. *Med Oral* 2001;6:114-23.
27. Van Zandwijk N, Dalesio O, Pastorino U, De Vries N, Van Tinteren H. EUROSCAN, a randomized trial of vitamin A and N-acetylcysteine in patients with head and neck cancer or lung cancer. For the European Organization for Research and Treatment of Cancer Head and Neck and Lung Cancer Corporative Groups. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:959-60, 977-86.
28. Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, Hsu MM, Ho YF, Shen TS et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemoprevention agent, patients with high-risk or premalignant lesions. *Anticancer Res* 2001;21:2895-900.
29. Armstrong WB, Kennedy AR, Wan XS, Taylor TH, Nguyen QA, Jensen J et al. Clinical modulation of oral leukoplakia and protease activity by Bowman-Birk inhibitor concentrate in a phase IIa chemoprevention trial. *Clin Cancer Res* 2000;6:4684-91.
30. Erhardt JG, Mack H, Sobeck U, Biesalski HK. Beta-carotene and alpha-tocopherol concentration and antioxidant status in buccal mucosal cells and plasma after oral supplementation. *Br J Nutr* 2002;87:471-5.
31. Sculley DV, Langley-Evans SC. Salivary antioxidants and periodontal disease status. *Proc Nutr Soc* 2002;61:137-43.
32. Black HS. Prooxidant and anti-oxidant mechanism(s) of BHT and beta-carotene in photocarcinogenesis. *Front Biosci* 2002;1:44-55.

## VI CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ODONTOLÓGIA PARA EL MINUSVÁLIDO Y PACIENTES ESPECIALES Murcia 31 Octubre y 1 Noviembre 2003

### *Viernes 31 de Octubre de 2003*

**9,00 h.-9,30 h.** Recogida de documentación  
**9,30 h.-1 1,30 h.** Comunicaciones orales  
**11,30 h.-12,00 h.** Pausa-Descanso  
**12,00 h.-14,00 h.** . Comunicaciones orales  
**14,00 h.-16,30 h.** Almuerzo libre  
**16,30 h.-17,15 h.** . Inauguración Oficial Congreso  
**17,15 h.-17,45 h.** Pausa-Descanso.  
**17,45 h.-20,00 h.** Mesa Redonda: ( Salas A + B)  
 “ La dificultad de acceder a la salud oral en las personas discapacitadas”

### *Sábado 1 de Noviembre de 2003*

#### **SALON SALZILLO ( Sala A)**

**9,00 h.-1 1,00 h.** Mesa Redonda:  
 “ Actualización de la atención bucodental en los pacientes con enfermedades infectocontagiosas”  
**11,00 h.-1 1,30 h.** Pausa-Descanso  
**11,30 h.-14,00 h.** Mesa Redonda:  
 “ Actualización de la atención bucodental en los pacientes con trastornos oncohematológicos”  
**14,00 h.-16,00 h.** Almuerzo  
**16,00 h.-16,45 h.** Conferencia:  
 “ Implantes en pacientes especiales”  
**16,45 h.-17,30 h.** Conferencia:  
 “ Interrelación de las periodontitis y las enfermedades sistémicas”  
**17,30 h.-18,30 h.** Conferencia de clausura:  
 “La Odontología hospitalaria”  
**18,30 h.** Clausura del Congreso  
**19,00 h.** Asamblea General de la S.E.O.E.M.E.

### **Programa para higienistas y auxiliares de clínica dental**

#### *Viernes 31 de Octubre de 2003*

**16,30 h.-17,15 h.** Inauguración Oficial Congreso  
**17,15 h.-17,45 h.** Pausa-Descanso.  
**17,45 h.-20,00 h.** Mesa Redonda: ( Salas A + B)  
 “ La dificultad de acceder a la salud oral en las personas discapacitadas”

#### *Sábado 1 de Noviembre de 2003*

#### **SALON GA YA ( Sala B)**

**9,00 h.-9,40 h.** Conferencia:  
 “ Ortodoncia en el paciente discapacitado”  
**9,40 h.-10,20 h.** Conferencia:  
 “ Manejo del paciente discapacitado”  
**10,20 h.-1 1,00 h.** Conferencia:  
 “ Sedación en pacientes especiales”  
**11,00 h.-1 1,30 h.** Pausa-Descanso  
**11,30 h.-12,10 h.** Conferencia:  
 “ Anestesia general en pacientes discapacitados”  
**12,10 h.-12,50 h.** Conferencia:  
 “Marketing en la clínica de pacientes especiales”  
**12,50 h.-13,30 h.** Conferencia:  
 “Control de la infección en el gabinete dental”  
**13,30 h.-14,00 h.** Conferencia:  
 “ Productos de higiene bucodental en pacientes especiales”  
**14,00 h.-16,00 h.** Almuerzo  
**16,00 h.-18,30 h.** Comunicaciones orales