UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA VALENCIA
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA
PROYECTO DE INVESTIGACION MEDICA II

CAMBIOS EN LAS CONCENTRACIONES DE NA^+, K^+ Y CL^- EN LA SALIVA INDUCIDOS POR EL CICLO OVÁRICO, EN ESTUDIANTES DE LA UNIVERSIDAD DE CARABOBO, SEDE VALENCIA.

AUTORES:
BR. CORREA C., FLOR M.
BR. CORREA R., LUISA H.
BR. DA SILVA G., ANDREA C.
BR. GÓMEZ Z., ADRIANA M.
TUTOR METODOLÓGICO Y ESPECIALISTA:
DR. EBLEN, ANTONIO A.

VALENCIA, OCTUBRE 2012

UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA II

CONSTANCIA DE APROBACIÓN

Los suscritos miembros del jurado designado para examinar el Trabajo Especial de Grado titulado:

CAMBIOS EN LAS CONCENTRACIONES DE NA^+, K^+ Y CL^- EN LA SALIVA INDUCIDOS POR EL CICLO OVÁRICO, EN ESTUDIANTES DE LA UNIVERSIDAD DE CARABOBO, SEDE VALENCIA, AÑO 2012.

Presentado por los bachilleres:

Flor M. Correa C.I. 19.001.407
Luisa H. Correa C.I. 19.196.474
Andrea C. DaSilva C.I. 20.029.303
Adriana M. Gómez C.I.20.310.438

Hacemos constar que hemos examinado y aprobado la misma, y que aunque no nos hacemos responsables de su contenido, lo encontramos correcto en su calidad y forma de presentación.

Fecha: _____

_____
Profesor

_____ _____
Profesor Profesor

UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA VALENCIA
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN MEDICA II

CAMBIOS EN LAS CONCENTRACIONES DE NA^+, K^+ Y CL^- EN LA SALIVA INDUCIDOS POR EL CICLO OVÁRICO, EN ESTUDIANTES DE LA UNIVERSIDAD DE CARABOBO, SEDE VALENCIA, AÑO 2012.

AUTORES: FLOR M. CORREA, LUISA H. CORREA, ANDREA C. DA SILVA, ADRIANA M. GÓMEZ

TUTOR METODOLÓGICO Y ESPECIALISTA: DR. ANTONIO A. EBLEN

Año: 2012

RESUMEN

Durante el ciclo menstrual ocurren cambios fisiológicos bajo el control hormonal de estrógenos y progestágenos que alteran las funciones reproductivas y sistémicas. **Objetivos:** Determinar los cambios en las concentraciones de Na^+, K^+ y Cl^- salival inducidos por el ciclo ovárico en estudiantes de la Universidad de Carabobo, sede Valencia. **Materiales y Métodos:** se realizó un estudio correlacional, con una muestra de 68 estudiantes sanas de la Universidad de Carabobo; se tomó muestras de saliva basal y datos clínicos. Los datos fueron procesados a través de estadística no paramétrica prueba de Mann Whitney; el análisis de correlaciones y de regresión se realizó con funciones lineales y no lineales por el método de Pearson. **Resultados:** las concentraciones de sodio salival se correlacionan sinusoidalmente con el ciclo menstrual,como lo detecta el análisis de regresión con ajuste sinusoidal de fase libre, con amplitud 13,9mEq.L^{-1}; fase 1,93 días, período 18,85 días y mesor 34,84mEq.L^{-1}, (r^2=0,18; P=0,0012), apreciándose en la ovulación un amplio descenso; las variaciones en las concentraciones de potasio y cloro en saliva no se correlacionan con el ciclo menstrual; la sumatoria total de estos tres iones se correlaciona con el ciclo menstrual siguiendo un ajuste sinusoidal, similar al observado con el sodio. **Conclusiones:** las variaciones en la concentración de sodio y de electrolitos totales en la saliva se asocian de manera significativa con el ciclo ovárico, probablemente las hormonas responsables de dicho ciclo influyan en la absorción y secreción de electrolitos en las glándulas salivales por un moderado efecto mineralocorticoide.

Palabras Claves: Cambios en las concentraciones, hidroelectrolitos en saliva, ciclo ovárico, mujeres en apariencia sanas.

UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA VALENCIA
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN MEDICA II

CHANGES IN THE CONCENTRATIONS OF NA +, K + AND CL- IN SALIVA INDUCED OVARIAN CYCLE IN STUDENTS UNIVERSITY OF CARABOBO, VALENCIA, 2012.

AUTHORS: FLOR M. CORREA, LUISA H. CORREA, ANDREA C. DA SILVA, ADRIANA M. GÓMEZ

METHODOLOGICAL TUTOR ANDSPECIALIST: DR. ANTONIO A. EBLEN

YEAR: 2012

ABSTRACT

During the menstrual cycle physiological changes happen under the control of estrogen and progesterone altering systemic and reproductive functions. **Objectives:** To determine the changes in the concentrations of salivary Na^+, K^+ and Cl^- induced by the ovarian cycle in students of the University of Carabobo, Valencia headquarters. **Materials and Methods:** In a correlation study with a sample of 68 healthy students of the University of Carabobo, saliva samples were taken at baseline, as well as clinical data. The data was processed by statistical nonparametric Mann Whitney test; correlation analysis and regression were performed with linear and nonlinear functions by the method of Pearson. **Results:** salivary sodium concentrations correlate sinusoidally with the menstrual cycle, as detected by regression analysis with adjustment free phase sinusoidal with amplitude 13.9 mEq.L-1, phase 1.93 days, 18.85 days period and 34.84mEq.L-1mesor, ($r2 = 0.18$, $P = 0.0012$), showing in a large decrease ovulation, the variations in the concentrations of potassium and chloride in saliva do not correlate with the menstrual cycle , the total of these three ions is correlated with the menstrual cycle following a sinusoidal adjustment, similar to the observed with sodium. **Conclusions:** the variations observed in the concentration of sodium and total electrolytes in saliva are associated with the menstrual cycle; probably the hormones that are responsible of such cycle maybe are influential of absortion and secretion of electrolytes on salivary glands by a moderate mineralocorticoid effect.

Key words: Changes in concentrations, electrolyte in saliva, ovarian cycle, apparently healthy women.

INTRODUCCIÓN

La sucesión de eventos que tiene lugar en la mujer durante el transcurso del ciclo ovárico, así como sus repercusiones en el organismo (fisiológicas o patológicas), representan un campo extenso de estudio en la ciencia médica. Tal es su complejidad, que aún en el presente siglo XXI, época de grandes tecnologías, no se han registrado todavía todos los cambios y alteraciones en el organismo influenciado por esos eventos.

En años anteriores, se ha manifestado la importancia del diagnóstico temprano de enfermedades que afectan el funcionamiento del aparato reproductor femenino, tomando en cuenta el estudio de las hormonas que regulan estos procesos, tales como la progesterona y los estrógenos. Dichas hormonas no sólo regulan el ciclo en el que se produce la maduración de los ovocitos, la ovulación, la menstruación y la fase luteínica; sino que durante estos acontecimientos, se producen en el organismo alteraciones hidroelectrolíticas de la mayoría de los compartimientos corporales, por lo que es probable la existencia de cambios en las concentraciones de Na^+, K^+, Cl^- en la saliva inducidos por el ciclo ovárico. (1)

En ese mismo sentido cabe decir que la determinación de las concentraciones electrolíticas en la saliva es un procedimiento ampliamente validado y supone un método simple y poco invasivo de extracción de muestras y según el planteamiento del presente estudio podría tener especial interés en su asociación con los ciclos de fertilidad, objetivar variaciones debidas a fluctuaciones en la menopausia, hormonas sexuales, marcadores de la ovulación a partir de las concentraciones en saliva de Na^+ K^+ y Cl^-.

El ciclo menstrual, que comienza en la pubertad alrededor de los 10 a 18años de edad y finaliza alrededor de los 45 a 58 años, es el periodo durante el cual el organismo se prepara para una posible gestación, y que según la federación internacional de ginecología y obstetricia, se repite de manera constante en intervalos de 21 a 35 días;(1). Estos ciclos implican numerosos cambios que no

sólo afectan al sistema reproductor sino que involucra todo el organismo,encontrándose cambios en la piel, en la producción de calor, en la concentración de hidroelectrolitos de los compartimientos corporales, y hasta fluctuaciones en el humor de la persona, entre otros igual de importantes, que se hacen manifiestos y caracterizan las diferentes etapas del ciclo ovárico; estos factores descritos y los cambios que se detectan en sangre de hormonas como el estradiol, progesterona, hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) y hormonas tiroideas (T3 y T4), sirven para evaluar la función del ovario, y determinar las desviaciones de los patrones de normalidad que se pueden producir en diferentes cuadros patológicos(1,2,3).

Según lo expuesto anteriormente durante el ciclo ovárico de las mujeres sanas, ocurren una serie de eventos fisiológicos que afectan tanto a los órganos reproductores como al resto del organismo; a través del tiempo ha sido profundamente estudiada la influencia de estas variaciones sobre los órganos reproductivos y los sistemas orgánicos principales como lo son el sistema cardiovascular, respiratorio y renal, dejando a un lado el estudio de estas variaciones en fluidos corporales como la saliva por ser aparentemente un sistema desvinculado(1,2,3). Si bien no existe una conexión anatómica y funcional evidente, las hormonas que se producen durante este ciclo (progesterona y estrógenos) tienen importantes repercusiones en el equilibrio hidroelectrolítico y mantenimiento del pH de todos los compartimientos corporales(1,2,3).

Sin embargo el conocimiento existente con respecto a la relación de las fluctuaciones de las hormonas femeninas sobre la composición química hidroelectrolítica de la saliva, es escaso.

La saliva humana es un fluido mixto e incoloro de consistencia acuosa o mucosa al cual se tiene fácil acceso. Posee una amplia diversidad de funciones fisiológicas (4,5). La producción de saliva ocurre de manera activa en los ácinos de las glándulas salivales, conformado por células secretoras serosas, mucinosas o

mixtas; y una vía de excreción dividida en diferentes porciones: el conducto intercalar cuyas células poseen actividad de anhidrasa carbónica, secretan iones bicarbonato hacia la luz tubular y absorben iones cloruro hacia el interior celular; el conducto estriado, es capaz de reabsorber sodio desde la luz tubular y secretar potasio y bicarbonato hacia la luz tubular, siendo mayor la reabsorción de sodio que la secreción de potasio. Y por último, el conducto excretor mayor donde no ocurren cambios importantes en la composición salival, su función principal es la de conducir el producto final hacia la cavidad oral (3,4,5).

La saliva primaria se produce a nivel del ácino glandular, en este nivel la concentración de agua y electrolitos es similar a la del plasma sanguíneo y se le añaden sustancias proteicas como la ptialina o α-amilasa, mucina o una combinación de ambas dependiendo si el ácino es de tipo seroso, mucinoso o mixto, respectivamente. A medida que la saliva producida en el ácino fluye a través de las diferentes porciones del conducto excretor es modificada su composición hidroelectrolítica gracias a los procesos de transporte activo que llevan a cabo las células del epitelio tubular, produciéndose entonces un aumento del bicarbonato y una disminución del cloro salival a medida que transcurre por el conducto intercalar, sin embargo, las concentraciones de potasio y bicarbonato aumentan mientras que las de sodio disminuyen a medida que fluye a través del conducto estriado, este hecho trae como resultado que la saliva final tenga mayor concentración de potasio y bicarbonato, menor concentración de sodio y cloro que el plasma, a pesar de tener ambas una osmoloridad y un pH muy similar (4,5).

La concentración hidroelectrolítica salival varia considerablemente entre días, y/o en un mismo día, esto depende de factores inherentes a cada individuo en cada momento. En estado de deshidratación, se activan mecanismos homeostáticos tales como la liberación de aldosterona por parte de la corteza suprarrenal y de hormona antidiurética o vasopresina por parte de la hipófisis posterior, conllevan a un aumento en la reabsorción de sodio y agua no solo en órganos relacionados directamente con la función de mantener un volumen y concentración plasmáticos

dentro de límites normales como los riñones, sino que también lo hacen a nivel del epitelio de las glándulas salivales, por lo tanto determinan cambios en la concentración salival (4). Otro factor promotor de la variación de las concentraciones hidroelectrolítica en la saliva es la velocidad con que fluye está a través de los conductos, de esta manera cuando aumenta la velocidad, disminuye el tiempo de esta en atravesarlos, consecuentemente, es menos probable que ocurran los cambios fisiológicos antes mencionados.

En los últimos años se han realizado numerosos estudios acerca del valor de la saliva como herramienta para el estudio del funcionamiento del organismo, y como un fluido de importancia diagnóstica(6). Se busca en su mayoría variaciones de proteínas (amilasa y mucina), hormonas relacionadas con los niveles en plasma, como por ejemplo, las concentraciones del estradiol y de la progesterona en saliva pueden utilizarse como indicadores importantes de la fecundidad (7).

También, la determinación de las concentraciones salivales de la progesterona se ha utilizado extensamente, pues permite, proporcionar un medio valioso de la función ovárica de manera de recopilar datos durante el ciclo y el embarazo temprano. Además, para verificar si la saliva constituye un substituto válido del plasma en el análisis de la progesterona durante el embarazo, se llevaron a cabo diversos estudios, encontrándose una correlación significativa por lo que esta última en saliva sería una muestra alternativa de estudio de uso frecuente durante el embarazo. Los niveles de estradiol en saliva se pueden utilizar para determinar la dinámica folicular. Además los análisis del estrógeno se utilizan extensamente para determinar el bienestar fetal, aunque el valor clínico de tales análisis todavía se está discutiendo. La posibilidad de colecciones diarias de la muestra y sus resultados están animando a llevarse a cabo, puesto que el muestreo diario de la sangre demanda demasiado tiempo y es poco tolerado por los pacientes (6,7).

En años anteriores se han propuesto estudios acerca de las variaciones de los electrolitos en saliva durante eventos patológicos, y durante el embarazo. Tal es el

caso del estudio realizado por Alagendran y Cols., en el año 2010, en el cual proponen la existencia de un efecto del estrógeno en la actividad de los electrolitos salivares en las mujeres. Se obtuvieron como resultados que las concentraciones de sodio aumentaban considerablemente iniciando la fase preovulatoria hasta la fase ovulatoria del ciclo menstrual, a partir de la cual desciende hasta la fase postovulatoria. Las concentraciones de potasio salival, siguen un patrón de cambio similar al del sodio pero un porcentaje de menor magnitud, apreciándose su incremento en la fase ovulatoria, y un descenso de sus concentraciones en la fase preovulatoria y postovulatoria (8).

Además de estos trabajos específicos que hablan sobre cambios reales que se producen en las concentración electrolíticas en la saliva humana durante las diferentes fases del ciclo ovárico, existen otros trabajos e investigaciones como base para explicar la fisiología de estos cambios, exponiendo los diferentes mecanismos mediante los cuales el ciclo hormonal puede influir en la reabsorción o eliminación de diferentes electrolitos en el compartimiento intravascular (9).

Este estudio se justifica por el hecho de que la salud reproductiva de la mujer es un delicado proceso fisiológico que depende de la realización controlada de un ciclo que integra a los órganos del sistema reproductor y al eje hipotálamo-hipófisis, a través de la secreción de hormonas al torrente sanguíneo y que actúan como mediadores químicos; sin embargo, la acción de dichas hormonas no se limita a estos órganos sino que cumplen otras funciones sistémicas, por lo que el ciclo genital se manifiesta clínicamente de diversas maneras, que sirven al médico como herramientas para la evaluación del funcionamiento de éste, y la identificación de posibles alteraciones, para éste fin se han ideado métodos que hacen posible el estudio de la función ovárica como son las determinaciones en sangre de hormonas tales como FSH, LH, Estradiol y progesterona, la citología de cuello uterino y vagina, las variaciones de la temperatura corporal, las variaciones del método de Billings, además se puede evaluar la anatomía ovárica a través de

estudios imagenológicos como Resonancia Magnética Nuclear (RMN), Tomografía axial computarizada (TAC), y ecosonografía.

Si bien métodos empleados usualmente en la valoración de la función ovárica como la determinación hormonal, ofrece la posibilidad de diagnósticos certeros, tienen por otro lado la desventaja de tener altos costos, por requerir de técnicas, materiales y personal altamente entrenado, lo que limita que poblaciones de bajos recursos cuenten con esta herramienta diagnóstica.

Esto establece la posibilidad de que si existen variaciones de los hidroelectrolitos salivales durante el ciclo ovárico, la determinación de estos, orientarían a conocer el qué momento del ciclo se encuentra una mujer en el momento que está siendo estudiada, y además conociendo los patrones de cambio durante el ciclo podríamos orientar diagnósticos hacia determinadas patologías, además siendo la saliva un fluido de fácil acceso, constituye una muestra que no requiere de técnicas especializadas para su recolección y en la cual se pueden determinar los hidroelectrolitos de una manera sencilla y con aparatos presentes en la mayoría de los laboratorios.

Puskulian en el año 1972, reportó cambios electrolíticos en la saliva inducidos por efectos hormonales.Evaluó los cambios de los electrolitos salivales durante el ciclo menstrual normal. En cuanto a las concentraciones salivales de sodio, encontró que durante la fase menstrual, estas alcanzaban altos valores, ocurriendo lo contrario en la fase ovulatoria en la cual disminuyen, para luego aumentar nuevamente. En cuanto a las concentraciones de potasio, existe un aumento durante la fase ovulatoria, mas no se halló algún otro cambio significativo.Sin embargo, debido al reducido número de personas estudiadas, el escaso conocimiento para la época y el costo elevado de los materiales y métodos utilizados, no se comprueban cambios estadísticamente significativos (10).

Gracias a nuevas técnicas microanalíticas disponibles, ha aumentado la información que sugiere que los estudios de la composición salival serán de gran utilidad, como auxiliares de diagnóstico y pronóstico para el mejor entendimiento de enfermedades sistémicas y su tratamiento. Se han evaluado los cambios electrolíticos en la saliva durante el ciclo menstrual, con énfasis en la ovulación (8), sin embargo sus resultados contrastan con los de Puskulian (1972), por lo que se mantiene la discusión; y surge la necesidad de la presente investigación (10).

El ciclo ovárico tiene una duración de aproximadamente 28±4 días. Este comprende la liberación del factor liberador de gonadotropinas por parte del hipotálamo como respuesta a una disminución de la concentración plasmática de estrógenos y progesterona al final del ciclo anterior, conlleva a una estimulación de la adenohipófisis para que sintetice y libere las hormonas gonadotropinas (1, 2,3). En la primera fase (folicular), la hormona foliculoestimulante (FSH) aumenta sus concentraciones séricas, y actúa en la maduración de folículos, además estimula las células de la granulosa para que elaboren y liberen estrógenos.

Alrededor del día 14 del ciclo, el folículo distendido se rompe y el ovulo se expulsa a la cavidad abdominal: este proceso se conoce como ovulación (1).Esto es provocado cuando las concentraciones plasmáticas de estrógenos alcanzan su pico máximo y estimulan al hipotálamo e hipófisis para que haya una amplia liberación de hormona luteinizante, la cual al alcanzar su pico sérico que provoca la ovulación. Posterior a la ovulación se inicia la segunda fase del ciclo (luteínica), en la que la hormona luteinizante provoca la transformación de las células de la granulosa en células luteínicas, se constituye el cuerpo lúteo, el cual secreta estrógenos y progesterona (esta última en mayor proporción). Si no se produce la fecundación del ovulo liberado, el cuerpo lúteo comienza a degenerarse y como consecuencia de esto, las concentraciones de estrógenos y progesteronas disminuyen considerablemente hasta el final del ciclo (1, 2,3).

Los estrógenos y la progesterona son hormonas esteroideas. Los estrógenos circulantes son tres el β-estradiol, la estrona y el estriol, siendo el primero el de mayor importación funcional; la función principal de estos es el desarrollo y mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios, estimulando la proliferación y el crecimiento de los tejidos relacionados con la reproducción,interviene en el metabolismo del calcio limitando la reabsorción ósea, mantiene el trofismo de la piel femenina yademás se describe una similitud funcional con las hormonas corticosuprarrenales como la aldosterona provocando retención de sodio y agua. De los gestágenos el más importante es la progesterona la cual estimula la capacidad secretora del endometrio durante la fase luteínica del ciclo ovárico como preparación para recibir el ovulo fecundado para su implantación, y además también se le describe importancia en el balance hídrico y de sodio del organismo al contribuir a su retención.

El ciclo ovárico tiene un vínculo directo con el ciclo menstrual o ciclo endometrial, en el que ocurren variaciones significativas en la mucosa endometrial del útero como consecuencia de las variaciones hormonales ováricas. Al final del ciclo ovárico cuando no ocurre la fecundación y el cuerpo lúteo se degenera, y las concentraciones plasmáticas de estrógenos y progesterona caen significativamente, el endometrio sufre un proceso de descamación hemorrágica y sale a través de la vagina al exterior, es la menstruación, cuyo día de inicio indica a su vez el inicio de un nuevo ciclo ovárico. Bajo el estímulo de los estrógenos durante la fase folicular el endometrio comienza a proliferar a partir de la capa basal que quedo luego de la menstruación, y posterior a la ovulación cuando el cuerpo lúteo comienza a secretar progesterona, el endometrio entra en la etapa Secretora capaz de recibir al embrión para su implantación.La manifestación más apreciable del ciclo ovárico es la menstruación, que indica el inicio de un nuevo ciclo.

De verificarse variaciones en las concentraciones de hidroelectrolitos salivales durante el ciclo menstrual posiblemente constituyan una herramienta diagnostica

para conocer en qué momento determinado del ciclo ovárico se encuentra una mujer en estudio. Por lo anteriormente descrito se planteó en el presente estudio como objetivo general evaluar los cambios en las concentraciones de Na^+, K^+, Cl^- en la saliva asociados por el ciclo ovárico, mediante la determinación de estas concentraciones durante todo el ciclo menstrual así como en las fases pre y post ovulatorias, asociando las concentraciones de estos iones con el día del ciclo menstrual.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente es un estudio descriptivo, correlacional, comparativo, de diseño no experimental, transversal. La población son las estudiantes de las Facultades de Ciencias de la Salud y Odontología de la Universidad de Carabobo, campus Bárbula. Valencia, Estado Carabobo, constituida por un total de aproximadamente 900 personas de las cuales se tomaron como muestra 68 muestras, tomándose como criterio de inclusión el ser alumnas aparentemente sanas en edades comprendidas entre 17 y 27 años, con ciclos menstruales regulares de 28±5 días y de exclusión: tabaquismo, enfermedad de base: diabetes, hipotiroidismo, hipertensión arterial, neuropatía, cardiopatía, síndrome de colon irritable, síndrome de fatiga crónica, enfermedad inmune, dismenorrea. Luego del consentimiento informado y mediante un cuestionario, se obtuvo datos de cada voluntaria como la fecha de última regla (FUR) parámetro que permite determinar la fase y el momento del ciclo para el momento de la toma de la muestra. (Ver anexo A).

La toma de muestra de saliva se realizó en un ambiente tranquilo entre las 12 pm y las 4 pm indicando a la voluntaria que se recolectará sin apuro ni estrés, al menos 5mL de saliva basal en un tubo plástico de 10mL de capacidad con cierre hermético. Las muestras rotuladas se almacenaron a $4^{o}C$ hasta el momento de su procesamiento en menos de 72 horas. Las concentraciones de sodio y potasio en las muestras de saliva fueron determinadas mediante fotometría de llama (Corning 405) con los filtros específicos para cada uno de estos electrolitos (11). La calibración del equipo se realizó con muestras patrones de concentración certificada para cada electrolito. La concentración de cloro salival fue medida por espectrofotometría digital (Génesys®) cuyas lecturas de absorbancia se calibraron con una muestra patrón certificada de cloro. La información se registro en formularios del programa Microsoft Excel.

Las concentraciones electrolíticas ($mEq.L^{-1}$) se expresaron como mediana (Md) y percentiles 25-75 (P-25 y P-75) como medidas de tendencia central y de dispersión respectivamente. Las comparaciones de las concentraciones

electrolíticas entre los periodos (pre y post – ovulatorio), se realizaron utilizando la prueba no paramétrica de Mann-Whitney. El análisis de correlaciones y de regresión, se realizó con funciones lineales para los casos de la evaluación de las asociaciones entre las concentraciones de electrolitos entre sí. Para el caso de la evaluación de la asociación entre las concentraciones electrolíticas salivales y el día del ciclo menstrual se usaron funciones no lineales para definir los valores de mesor, amplitud y período de las mismas. Se asignó como significativas, diferencias con P menor a 0,05. En fiel cumplimiento con la ley venezolana, el paquete estadístico de software libre utilizado fue el PAST® versión 2.04.

RESULTADOS

Se evaluaron 68 muestras de saliva de mujeres que cumplieron los criterios de inclusión. Los valores de concentración de electrolitos salivales totales para toda la muestra se presentan en la Tabla 1.

n=68	Na^+	K^+	Cl^-	Na^+/K^+	SE
Mediana	28	12	17	3	73,3
P-25	20	4,6	2,4	0,9	53,2
P-75	48	26	36,7	8,2	100

Tabla 1. Concentraciones de electrolitos salivales durante todo el ciclo ovárico expresadas en $mEq.L^{-1}$ obtenidas en las 68 voluntarias evaluadas. Na^+/K^+=cociente de concentraciones de Na^+ y K^+; SE=suma de las concentraciones salivales de Na^+, K^+ y Cl^-. Md=mediana; P-25 y P-75 corresponden a los percentiles 25 y 75, como medidas de dispersión.

Un total de 41,2% (28 casos) de las voluntarias se encontraban para el instante de la toma de la muestra en fase preovulatoria y 58,8% (40 casos) en fase postovulatoria del ciclo menstrual.Los valores de concentración de electrolitos salivales correspondientes a dichas fases y para toda la muestra se presentan en la Tabla 2. Al comparar los valores obtenidos en cada fase entre sí mediante la prueba de Mann-Whitney, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas (P>0,05).

	Pre ovulatorio (n=28)			**Post ovulatorio (n=40)**			**Valor de U**	
	n Pre	**Md**	**P25-75**	**n Post**	**Md**	**P-25**		**P**
Na^+	28	38,0	20,0-64,0	40	26,0	20,0-38,0	369	**0,08**
K^+	28	9,6	4,5-22,0	40	16,0	4,6-28,0	437	**0,52**
Cl^-	28	11,6	1,4-35,4	40	17,4	4,2-40,9	426,5	**0,48**
Na^+/K^+	28	5,7	1,3-10,5	40	2,7	0,9-5,9	382	**0,13**
SE	28	78,9	58,5-98,3	40	67,2	48,0-100,8	461,5	**0,43**

Tabla 2. Concentraciones de electrolitos salivales en las fases pre y postovulatoria del ciclo ovárico expresadas en $mEq.L^{-1}$ obtenidas en las 63 voluntarias evaluadas. Na^+/K^+= cociente de concentraciones de Na^+ y K^+; SE= suma de las concentraciones salivales de Na^+, K^+ y Cl^-. Md=mediana; P-25 y P-75 corresponden a los percentiles 25 y 75. Ninguna de las diferencias es significativa (Test de Mann-Whitney).

El análisis de correlación y de regresión entre las concentraciones de sodio salival y el día del ciclo ovárico se presenta en la Figura 1, donde se observa la existencia de una asociación sinusoidal de fase libre entre ambas variables, con una amplitud de oscilación de 13,9 $mEq.L^{-1}$; una fase oscilatoria de 1,93 días, período oscilatorio de 18,85 días y un mesor o valor constante de 34,84 $mEq.L^{-1}$ (un coeficiente de determinación r^2=0,18; P=0,0012, altamente significativa). Es decir, hay un incremento en la $[Na^+]$ salival en la fase preovulatoria que hacia el día 14 desciende, para luego ascender nuevamente durante la fase postovulatoria (Figura 1).

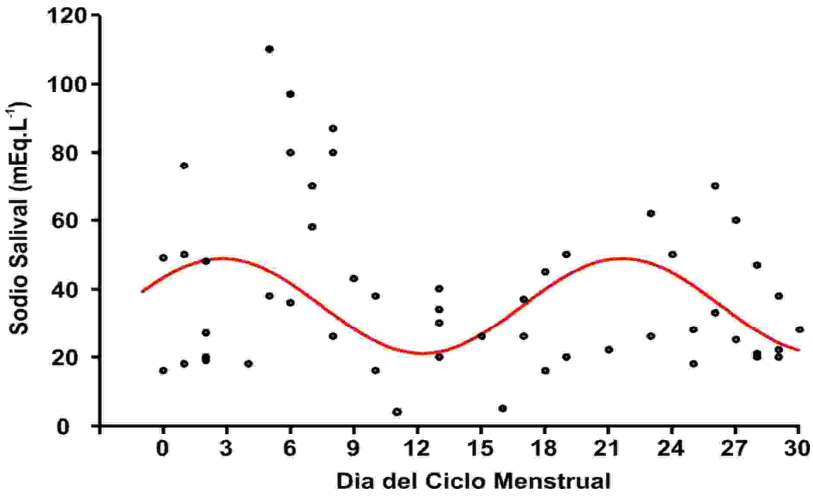

Figura 1. Variaciones de la concentración de sodio salival durante el ciclo menstrual. Asociación sinusoidal (línea roja) entre las concentraciones de sodio salival y el día del ciclo menstrual como lo detecta el análisis de regresión con ajuste sinusoidal de fase libre, amplitud 13,9 $mEq.L^{-1}$; fase 1,93 días, período 18,85 días y mesor o valor constante 34,84 $mEq.L^{-1}$ (r^2=0,18; P=0,0012).

En el caso de las concentraciones salivales de potasio y cloro, se observó una gran dispersión de los valores obtenidos con respecto a los días del ciclo ovárico, el análisis de correlación reveló que las concentraciones de estos iones en saliva, son aparentemente independientes al día del ciclo menstrual.

Sin embargo, la suma de las concentraciones de sodio, potasio y cloro también mostró estar asociada al ciclo ovárico como lo evidencia la Figura 2.

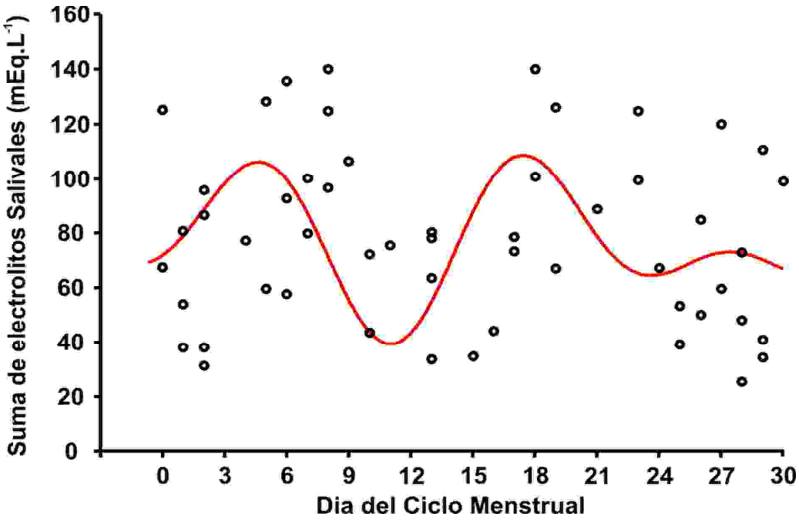

Figura 2. Variaciones de la suma de concentraciones de sodio, potasio y cloro salival durante el ciclo menstrual. Asociación sinusoidal (línea roja) entre las concentraciones totales de sodio, potasio y cloro salivales y el día del ciclo menstrual. Análisis de regresión con ajuste sinusoidal de fase libre, amplitud de oscilación 19,7mEq.L-1; fase 2,26 días; periodo 16,5 días y mesor o valor constante de 77,06 mEq.L-1 (r^2=0,18; P=0,0012).

Se aprecia de igual manera que existe una asociación sinusoidal entre las concentraciones totales de sodio, potasio y cloro salivales y el día del ciclo menstrual (Figura 2) como lo detecta el análisis de regresión con ajuste sinusoidal de fase libre, con una amplitud de oscilación de 19,7 mEq.L-1; fase de 2,26 días, período de 16,5 días y una meseta o valor constante de 77,06 $mEq.L^{-1}$ (un coeficiente de determinación r^2=0,18; P=0,0012).En este caso sodio, potasio y cloro presentan una correlación significativa con el ciclo ovárico, siendo mayor la influencia de la concentración de sodio que la de los restantes iones como efecto de la asociación descrita en la Figura 1, existiendo un aumento inicial en fase preovulatoria, un descenso que inicia en el día 14 y un segundo aumento durante la fase postovulatoria mostrando un ajuste sinusoidal con una amplitud de 21 $mEq.L^{-1}$, una fase de 2,14 días, un periodo de 16,51 días y un mesor o constante de 77,09 $mEq.L^{-1}$, de manera altamente significativa (P=0,00019).

Las concentraciones de sodio y potasio mostraron estar asociadas inversamente a lo largo de todo el ciclo menstrual (Figura 3) con una función lineal altamente significativa (r^2=0,114; P=0,0067) cuya ecuación de regresión se indica en el inserto de la Figura 3.

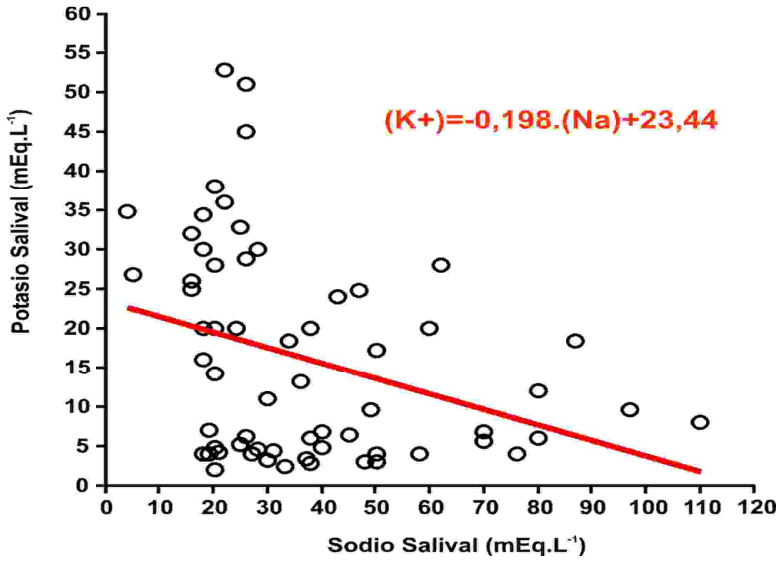

Figura 3. Análisis de regresión entre las concentraciones de sodio y potasio salivales para todo el ciclo menstrual. Se evidencia una asociación lineal inversa (línea roja) entre las dos variables para todo el ciclo menstrual (r^2=0,114; P=0,0067). La ecuación lineal de regresión se indica en el inserto de color.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se determinaron las concentraciones de sodio y potasio por espectrofotometría de llama, así como las concentraciones de cloro por espectrofotometría digital (11) en saliva basal en 68 voluntarias aparentemente sanas de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo. Las determinaciones permitieron fijar los valores normales de estos electrolitos salivales a lo largo de todo el ciclo menstrual así como en las fases pre y postovulatoria del mismo.

Las concentraciones de estos electrolitos especialmente la del sodio salival se determinaron por primera vez y con alta significación estadística, que oscila de forma sinusoidalmente a lo largo del ciclo ovárico presentando al menos dos picos con máxima amplitud. La razón de estos picos de concentración coinciden con la presencia de los dos picos hormonales de este ciclo, el primero en fase preovulatoria debido a los estrógenos y el segundo durante la fase postovulatoria debido a los progestágenos, sin embargo la verificación de esto se sugiere sea realizado con determinaciones hormonales correlacionándolas con las concentraciones salivales de sodio.

Es conocido el efecto de los esteroides sobre los flujos iónicos, especialmente sobre las bombas intercambiadores de iones (1, 2,3).Esto debe ser tomado en cuenta para explicar el efecto directo de hormonas esteroideas como estrógenos y progesterona sobre las secreciones iónicas epiteliales(1).

En el caso del potasio y cloro, se calculó la correlación y no se observó el fenómeno oscilatorio. Se evidenció una gran dispersión (determinado por los valores de P25 y P75) de los valores obtenidos con respecto a los días del ciclo ovárico, por tanto las concentraciones de estos iones en saliva, son independientes de los cambios evidenciados durante el ciclo; se determinó de igual modo la relación Na/K, que constituye una buena medida de la actividad de la ATPasa Na^+/K^+ epitelial que no se diferencia en las dos fases del ciclo

menstrual, lo cual sugiere que la concentración de potasio salival pudiera depender de mecanismos adicionales a la ATPasa Na^+/K^+ ductal (2,3). Se aprecia de igual manera que la sumatoria de los hidroelectrolitos en saliva, en este caso sodio, potasio y cloro presentan una correlación significativa con el ciclo ovárico, siendo mayor la influencia de este sobre las concentraciones de sodio en comparación con la de los otros dos iones.

Puskulian en el año 1972,reportó cambios de los electrolitos salivales durante el ciclo menstrual normal. En relación a las concentraciones salivales de sodio, se encontró que durante la fase menstrual, estas alcanzaban altos valores, ocurriendo lo contrario en la fase ovulatoria, en la cual disminuyen significativamente, para luego crecer nuevamente, hecho que concuerda en su totalidad con el presente trabajo (10), sin embargo su investigación se llevó a cabo con un número reducido de muestras. En cuanto a las concentraciones de potasio, existe un aumento durante la fase ovulatoria, mas no se halló algún otro cambio significativo, mientras que en esta investigación se obtuvo como resultado que en el caso del potasio se observa una gran dispersión de los valores obtenidos, por tanto las concentraciones de este ion en saliva, es independiente de los cambios evidenciados durante el ciclo.

En el estudio realizado por Alagendran y Cols, en el año 2010,evaluaron los electrolitos salivales durante el ciclo menstrual normal con especial referencia a la ovulación, demostrando la existencia de un efecto del estrógeno en la actividad de los electrolitos salivares, reportándose que las concentraciones de sodio aumentaban considerablemente iniciando la fase preovulatoria hasta la fase ovulatoria del ciclo menstrual, a partir de la cual desciende hasta la fase postovulatoria, concordando nuevamente con la presente investigación (8).

Lisbeth Ruiz en el año 2010 generó una teoría sobre la vinculación del estrés con la estomatitis aftosa recurrente (EAR), en el que se hizo notar el estudio del cortisol en saliva como método simple y poco invasivo de extracción de muestras

en la fase aguda de la enfermedad y en la fase de remisión. Se estableció la vinculación entre niveles los de cortisol en saliva y la EAR, y se determinó la correlación de los test de: “índice de reactividad del estrés”, “índices de eventos de vida”, “el cuestionario SCL-90-R” (que midieron trastornos emocionales) y la EAR, concluyéndose así que la estomatitis aftosa recurrente tiene relación etiopatogenica con el estrés (12). Al influenciar esta hormona los niveles de concentración de electrolitos, es probable que participe en la modificación en las concentraciones de sodio, potasio y cloro salivales, evaluados en el presente estudio.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

No existen diferencias significativas en las concentraciones salivales de sodio, potasio y cloro entre las fases pre y post ovulatorias.

Las concentraciones de sodio salival se encuentran correlacionadas de forma oscilatoria sinusoidal con respecto al día del ciclo menstrual (Figura 1), obedeciendo a cambios en las concentraciones hormonales de este.
Las concentraciones de potasio y cloro en saliva, son aparentemente independientes a las variaciones hormonales del ciclo menstrual o están influenciados por diferentes factores ajenos a dicho ciclo.

Existe una asociación sinusoidal entre las concentraciones totales de sodio, potasio y cloro en saliva y el día del ciclo menstrual (Figura 2), siendo mayor la influencia de la concentración de sodio que la de los restantes iones como efecto de la asociación descrita (Figura 1).

Las concentraciones de sodio y potasio mostraron estar relacionadas inversamente a lo largo de todo el ciclo menstrual (Figura 3) hecho que constituye una buena medida de la función de la ATPasa Na^+/K^+.

Se recomienda la incorporación de un examen de electrolitos en saliva en el protocolo de exámenes del perfil hormonal, para contribuir con la detección de alteraciones hormonales del ciclo ovárico que se expresen en alteraciones de las concentraciones de Na^+, K^+ y Cl^-; y además el presente estudio ofrece la potencialidad de evaluar el ciclo ovárico desde el punto de vista de electrolitos salivales, requiriéndose la realización de estudios que permitirían hacer comparaciones con otras sociedades, ya que los cambios hormonales pudieran estar afectados por distintos factores medioambientales y psico-biológicos.

Agradecimientos

A Dios, por darnos la oportunidad de vivir y por iluminar nuestros conocimientos a lo largo de nuestra vida estudiantil.

A nuestras familias, por enseñarnos la educación y valores necesarios para ser buenos ciudadanos.

A la Facultad de Ciencias de la Salud, por brindarnos todo el conocimiento necesario para ser excelentes profesionales.

A nuestro tutor, el Dr. Antonio Eblen, por su paciencia y asesoría a lo largo de la realización de nuestro trabajo de investigación.

A la Licda. América Alvéales del Laboratorio de Neurofisiología por su disposición y apoyo en el uso de los equipos analíticos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1) Usandizaga J, De La Fuente P. Tratado de obstetricia y ginecología. Primera edición. Madrid. Marbán.2010. Pág.28-56

2) William f. Ganong. Fisiología médica 20va edición. México DF. 2006 pág. 407-420 y 459-460.

3) Guyton A., Hall J., Tratado de Fisiología Medica. 11va edición. Barcelona. 2006. Pág. 793-794 y 1011-1025.

4) Geneser, Finn. Histología- 3era Edición. 6ta reimp. Medica Panamericana. Buenos Aires. Argentina, 2006. Pág. 472-475.

5) Ross M., Pawlina W., Histología Texto y Atlas Color con Biología Celular y Molecular. 5ta Edición. Buenos Aires. 2007. Pág. 539-549 y 830-839.

6) Medina, Myrian l., Merino, Luis a., Gorodner, Jorge o. (2002). Utilidad de la saliva como fluido diagnóstico. (Fecha de acceso 1 de Abril de 2011) Instituto de Medicina Regional Universidad Nacional del Nordeste. Chaco. Argentina.Disponible en: http://www.webodontologica.com/odon_arti_uti_saliv.asp.

7) Salvolini E., Di Giorgio R., Curatola A., Mazzanti L., Fratto G., Biochemical modifications of Human Whole Saliva Induced by Pregnancy. Br J Obstet Gynaecol. 1998 Pag.105, 656-660.

8) Alagendran S., Govindaraju A., Bonnilla E., Guevara R., Evaluation of Salivary Electrolytes during Normal Menstrual Cycle with Special Reference to Ovulation. Am. J. Applied Sci. 2010 7(8): 1066-1072

9) Lanje M., Bhutey A., Kulkarni S., Dhawle U., Sande A., Serum Electrolytes During Different Phases of Menstrual Cycle. IJPSR. 2010 1(10): 435-437.

10) Puzkulian L., Salivary Electrolytes Changes during the Normal Menstrual Cycle. J DENT RES. 1972 51: 1212-1216.

11) Díaz J., Fernández M., Paredes F. Aspectos básicos de Bioquímica Clínica. 1era edición. Madrid. 1997 pág. 25

12) Ruiz, L. (2010). Estrés y su relación etiopatogenica con la estomatitis aftosa recurrente. Departamento de psiquiatría. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, España.

ANEXO A

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN CLINICA

Bárbula, Enero 2012

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado:
CAMBIOS EN LAS CONCENTRACIONES DE NA+, K+ Y CL- EN LA SALIVA INDUCIDOS POR EL CICLO OVÁRICO, EN ESTUDIANTES DE LA UNIVERSIDAD DE CARABOBO, SEDE VALENCIA.

Registrado ante el Comité de Investigación y Producción Intelectual de la Escuela de Medicina de la Universidad de Carabobo.

El objetivo del estudio es: Determinar si existe una correlación entre los cambios de la concentración de electrolitos como Na+, K+ y Cl- en la saliva y el ciclo ovárico.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en: Determinar mis valores de umbral perceptivo ante un estímulo leve eléctrico, mediciones antropométricas y antecedentes clínicos. Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes: reducidos riesgos y amplios beneficios al diagnosticar tempranamente posibles neuropatías.

El Investigador Responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre los resultados que pudieran ser ventajosos para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo o cualquier otro asunto relacionado con la investigación.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos privados serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio.

Nombre y firma del paciente: _____

Nombre, firma del Investigador Responsable: _____

Sitio de Contacto en caso de emergencia, dudas o preguntas relacionadas con el estudio:
Carrera de Medicina, Escuela de Salud Pública, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Bárbula, Antiguo Psiquiátrico.