

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
POSTGRADO DE ODONTOLOGIA INFANTIL

RELACION ENTRE LAS HORMONAS ESTEROIDEAS CON EL
DESARROLLO DE LA CARIES DENTAL EN LA ETAPA DE LA
PUBERTAD

Autor:_____

Od. Liliana G. Cova. T.

Tutor:_____

Dra. Ana María Acevedo.

Caracas, Noviembre de 2004

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
POSTGRADO DE ODONTOLOGIA INFANTIL

RELACION DE LAS HORMONAS ESTEROIDEAS CON EL
DESARROLLO DE LA CARIES DENTAL EN LA ETAPA DE LA
PUBERTAD

Trabajo especial presentado ante
la ilustre Universidad Central de
Venezuela por el Odontólogo
Liliana G. Cova T. Para optar al
titulo de Especialista en
Odontología Infantil

Caracas, Noviembre de 2004

Aprobado en nombre de la
Universidad Central de Venezuela
Por el siguiente jurado examinador:

Dra. Ana María Acevedo.

FIRMA

C.I.:

Dr. Ramón González.

FIRMA

C.I

Dr. Gustavo Pérez Gutiérrez.

FIRMA

C.I.: 4.504.485

Observaciones: _____

Caracas, Noviembre de 2004

DEDICATORIA

A Dios, por brindarme la fortaleza necesaria para lograr una de
mis metas.

A mis padres, hermanos y sobrino.

A todos los niños, que se cruzaron en mi camino de formación
académica.

AGRADECIMIENTO

A la Dra, Ana María Acevedo, por ser mi guía y consejera.

LISTA DE CONTENIDO

Página

Resumen

Introducción

1.	Caries Dental.....	3
2.	Pubertad.Generalidades	14
3.	Hormonas Esteroideas.Generalidades.....	18
3.1.	Hormonas Sexuales femenina.....	19
3.1.1	Estrógeno.....	19
3.1.2	Progesterona.....	23
3.2.	Hormona Sexual Masculina.....	26
3.2.1	Testosterona.....	26
4.	Entrada de las Hormonas dentro de la saliva.....	29
5.	Investigaciones que soportan el efecto de las Hormonas esteroidea en las glándulas salivales.....	31
6.	Discusión	58
7.	Conclusiones	65
8.	Referencias Bibliográficas	68

LISTA DE GRAFICOS

	Página
<u>Figura 1:</u> .Factores etiológico de la caries.....	5
<u>Figura 2:</u> Ilustración esquemática de las relaciones.....	6
entre los factores etiológicos-placa dental y determinantes sociales y el desarrollo de la caries dental.	
<u>Figura 3:</u> Mecanismo de acción del EJE-HIPOTALAMO.....	15
-HIPOFISISGONADA.	
<u>Figura 4:</u> Fórmulas químicas de los estrógenos más importantes.....	20
<u>Figura 5:</u> Fórmula química de la Progesterona.....	23
<u>Figura 6:</u> Resumen de la vía de síntesis de la.....	24
Progesterona.	
<u>Figura 7:</u> Estructura química de la.....	26
testosterona y la Androsterona	
<u>Figura 8:</u> Animales control machos, b.- animales.....	34
control + testosterona.- animales machos gonadectomizados	

d.- animales machos gonadectomizados + testosterona.

Figura 9: Animales control hembras, b.-animales.....35

control + diethylstilbestrol, c.- animales hembras gonadectomizados d.- animales hembras gonadectomizados + diethylstilbestrol.

LISTA DE TABLAS

Página

<u>Tabla 1:</u> Índice CPOD promedio en adolescentes 11 de 12 años a escala nacional. Vzla. 1997.	11
<u>Tabla 2:</u> Índice CPOS promedio en adolescentes.....12 en edades comprendidas entre 12 y 13 años. Municipio Sucre. Edo. Miranda.	12
<u>Tabla 3:</u> Niveles plasmáticos de esteroides sexuales.....22 en las niñas durante la pubertad.	22
<u>Tabla 4:</u> Niveles plasmáticos de esteroides sexuales.....28 en los varones durante la pubertad.	28
<u>Tabla 5:</u> Efecto de Ovariectomia y Orquiectomia y37 Administración de testosterona y Diethylstilbestrol sobre el número y diámetro de los TCG en la glándula submaxilar de la rata.	37
<u>Tabla 6:</u> Comparación entre ratas gonadectomizadas.....38 Y que recibieron Estradiol y Diethylstilbestrol.	38
<u>Tabla 7:</u> Comparación entre ratas gonadectomizadas.....39 Y que recibieron Estradiol y Diethylstilbestrol.	39

<u>Tabla 8:</u> Efecto de la Ovariectomia y Orquiectomia.....	40
y la administración de Estradiol y Diethylstilbestrol sobre el diámetro y número de TCG en la glándula submaxilar de las ratas.	
<u>Tabla 9:</u> Efecto de la Testosterona, Methylandrostenediol	43
y Diethylstilbestrol sobre la caries dental en ratas gonadectomizadas.	
<u>Tabla 10:</u> Efecto de las Hormonas sexuales sobre.....	45
la caries dental y su incidencia en ratas adenectomizadas.	
<u>Tabla 11:</u> Efecto de Hormona anticonceptiva y	47
progesterona sobre la caries dental y los túbulos de la glándula submandibular de las ratas.	
<u>Tabla 12:</u> Efecto de Estradiol y del Estradiol en.....	48
combinación con la Tiroxina sobre la caries dental y la glándula submaxilar.	
<u>Tabla 13:</u> Efecto del Menestrol, inyectado dos veces.....	50
A la semana, sobre la caries dental y la glándula submandibular.	
<u>Tabla 14:</u> Efecto del Norethynodrel, Mestranol.....	51
ó la combinación de ambos por doce semanas sobre la incidencia en la caries dental y las glándulas salivales.	

Tabla 15: Efecto de grandes dosis de Norethynodrel,.....52

Mestranol ó su combinación sobre la incidencia de la caries dental y las glándulas salivales.

Tabla 16: Efecto de baja dosis de Norethynodrel..... 53

Mestranol ó su combinación sobre la incidencia de la caries dental y las glándulas salivales.

Tabla 17: Efecto del Ethynylestradiol y.....54

Medroxyprogesterona en la glándula salival y la caries dental.

RESUMEN

La caries dental ha sido reconocida como un proceso patológico importante en la historia vital del hombre, esta es una enfermedad multifactorial donde las relaciones dependientes de varios factores entre ellos el mismo sujeto afectado, propicia su aparición. Este sujeto pasa por periodos de transición donde la pubertad juega un papel importante con la aparición de las hormonas sexuales (estrógeno, progesterona y testosterona) ejerciendo su acción sobre tejidos específicos (dientes), este estudio retrospectivo de investigaciones en la mayoría llevadas a cabo en animales (roedores) desde 1940, relaciona la aparición de las hormonas sexuales con el desarrollo de la caries dental existiendo una correlación entre factores tales como el sexo y la edad, donde generalmente en la etapa de la pubertad se observo una mayor incidencia de caries en las hembras que fueron tratadas con la hormona estrógeno de igual manera ratones (machos) castrados tratados con estrógeno en comparación con los no castrados y no sometidos a terapia hormonal de la misma edad, esto soportado bajo evidencia científica donde los estrógenos en esta etapa (Pubertad) aumenta y actúa por medio de un mecanismo aún desconocido, así mismo el aumento de hormona progesterona y testosterona en esta etapa (pubertad)

provoca cambios a nivel de las estructuras histológicas de las Glándulas salivales (roedores) observándose una disminución en el índice de caries al compararlas con las de control.

INTRODUCCION.

Mantener la salud bucal a través de la prevención a nivel de la atención primaria es una de las tareas del Odontólogo, en especial aquellos que se dedican a tratar niños, por cuanto uno de los diagnósticos más frecuentes en la consulta de adolescentes es la caries dental, como se evidencia directamente en los servicios de asistencia pública y privada.

Sin embargo se ha reportado adolescentes sanos y libres de caries dental, lo que lleva a la conclusión que la influencia de los factores predisponentes intervienen en forma diferente en la producción del proceso carioso.⁵⁵

Desde el punto de vista del Huésped hay factores inherentes que inducen la aparición de la caries dental, entre ellos podemos citar los cambios endocrinos los cuales ocurren durante la pubertad, período de transición durante el cual el individuo adquiere los caracteres sexuales secundarios e inicia su etapa reproductiva.¹²

Es durante esta etapa donde aparecen las hormonas sexuales (estrógenos, progesterona y testosterona) son compuestos orgánicos producidas por las glándulas y tejidos endocrinos (ovarios, placenta, corteza suprarrenal y testículos) que pasan

al torrente sanguíneo y ejercen su acción en otros tejidos distante del lugar de secreción. Las hormonas son “mensajeros químicos”¹⁷, que actúan a nivel tisular por intermedio de receptores específico después de atravesar la membrana plasmática de los órganos blanco.¹⁸

El transporte de las hormonas esteroideas hacia la glándula salival es por difusión pasiva a través del epitelio de la glándula. Las hormonas esteroideas se encuentran en el torrente sanguíneo y pasan a través de la membrana hacia el citosol de la célula acinar para luego ser transportada hacia el lumen formando parte de la secreción saliva.³⁵

El objetivo de esta monografía nos permite realizar un análisis desde 1940, de las investigaciones realizadas que soportan una relación entre la aparición de las hormonas sexuales en la etapa de la pubertad y el desarrollo de la caries dental. Esta información permitirá al odontólogo el entendimiento de ciertos procesos que le permitan comprender las diferentes alteraciones que se relacionan con esta edad y aplicar las medidas necesarias para mantener la salud bucal.

1. CARIES DENTAL

La caries dental ha representado desde hace muchos años, la patología bucal más prevalente que afecta al ser humano.

Ha sido definida por numerosos investigadores. El primero fue Miller¹ en 1890 quien expuso su teoría químico-parasitaria, la cual expresa que la caries es causada inicialmente por una descalcificación del esmalte debido a los ácidos generados al catabolizarse los carbohidratos provenientes de la dieta, por las bacterias presentes en la placa dental lo que permite la penetración de microorganismos a la dentina subyacente. Katz y col.,² la definieron como una enfermedad infecciosa caracterizadas por una serie de cambios químicos complejos que llevan en una primera etapa a la disolución del cristal de apatita del esmalte lo que conduciría, si no se detiene, a la pérdida total del diente. Más tarde, Marsh y Martín³ la definen como la destrucción localizada de los tejidos dentales por acción de las bacterias bucales. La formación de la lesión implica la disolución del esmalte y el transporte de iones de calcio y fosfato al fluido de la placa, siendo esta etapa reversible y la cual implica la reincorporación, si existen las condiciones, de estos iones a la lesión. Este proceso es favorecido por la presencia del fluoruro en el medio. Más recientemente Fejerskov⁴ la define como un

proceso dinámico que ocurre por el depósito microbiano que recubre la superficie del diente (biopelícula), y que en un período determinado de tiempo pueden producir cambios complejos en el metabolismo de las bacterias que conducen a un desequilibrio entre el componente mineral y el ambiente que lo rodea, produciendo una pérdida neta de mineral que subsecuentemente conduce, pero no siempre, al desarrollo de una cavidad de caries. La caries dental es entonces el simple reflejo de los disturbios ocurridos en el balance fisiológico normal, producidos por una multitud de factores, que en conjunto determinan la composición del fluido de la placa y de la superficie dentaria en un momento determinado.

La interrelación de numerosos factores conduce al desarrollo de las lesiones de caries dentales, Keyes lo reportó en 1968 que para que se inicie el proceso carioso es necesario la presencia del huésped, bacterias y dieta. Por otra parte, Newbrum en 1978 introduce un nuevo factor, el tiempo, que vino a esclarecer de forma más precisa el proceso de formación de la caries dental. (Fig. 1).

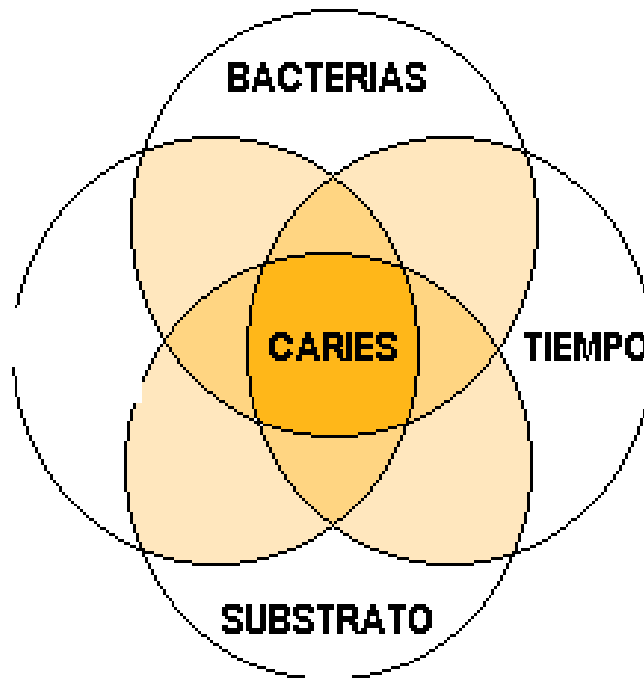


Fig. 1. Factores etiológicos de la caries.

Recientemente Fejerskov (1997)⁴, incorpora una serie de elementos que considera determinantes en la formación de la lesión de caries dental. (Fig. 2). La compleja interrelación entre la secreción salival, dieta, respuesta inmunológica, fluctuaciones en el pH y la concentración de fluoruro en los fluidos bucales influyen en la composición del fluido de la placa. Sin embargo otros factores tales como: ingreso, educación, actitud del individuo y conocimiento acerca de la salud son considerada como predisponentes del proceso carioso, y deberán tomarse en cuenta al evaluar la situación de riesgo a la cual están expuestos los sujetos evaluados.

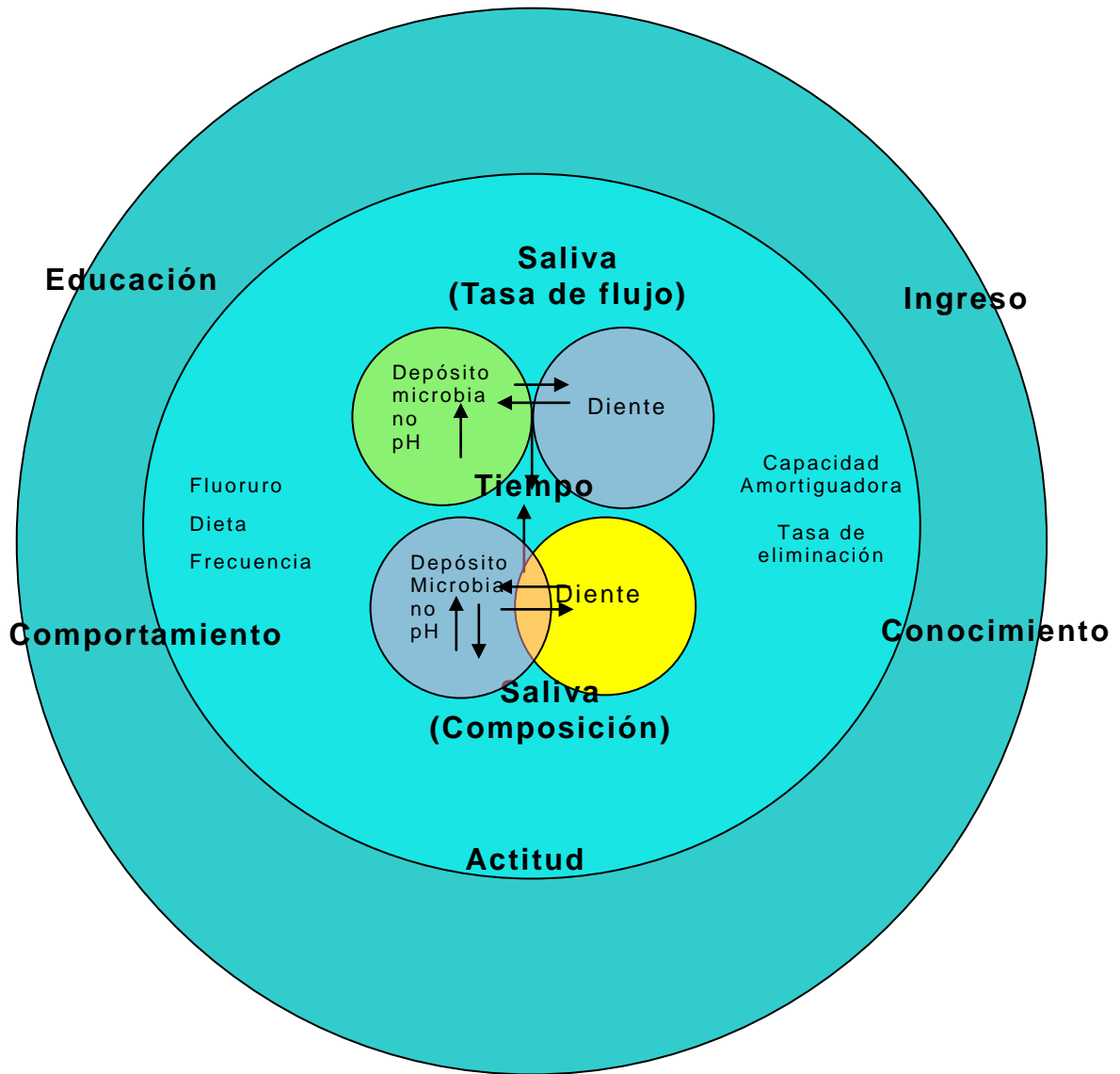


Fig. 2. Ilustración esquemática de las relaciones entre los factores etiológicos-placa dental y determinantes sociales y el desarrollo de la caries dental. Tomado de Fejerskov (1997)

Investigadores a nivel mundial han desarrollado un considerable número de estudios epidemiológicos dirigidos a evaluar los índices de caries en diferentes poblaciones y de aquí

la importancia de la epidemiología como modelo para conocer la ocurrencia y distribución de esta enfermedad. Muchos de estos estudios se han enfocado a estudiar la ocurrencia y distribución de la caries dental en adolescentes ^{5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15}, además, de identificar algunas características que son inherentes a los sujetos en esta etapa de la vida, por ejemplo, se ha demostrado diferencias significativas en los índices promedios de caries dental entre niñas y niños en el periodo de la pubertad. A continuación se describe algunos de los estudios que corroboran esta diferencia.

Mansbridge ⁵ demostró un incremento en el número de lesiones de caries dental al inicio de la adolescencia en un grupo de niñas residentes de Edimburgo (Escocia), observándose un aumento significativo en el índice CPOS en las niñas, entre 11 y 13 años (Pubertad) al compararlo con el índice de otro grupo de las niñas en la edad pre-puberal.

Backer-Dirks ⁶ indicaron un mayor incremento en el número de lesiones de caries en fosas y fisuras en niñas en edad puberal que en niños, lo cual atribuyeron al hecho que en las niñas la erupción dentaria se produce primero a los varones.

Por otra parte, Marlay ⁷ tomó un grupo de niñas en edades comprendidas entre 11 y 17 años de la localidad de Brisbane (Queensland) las cuales clasificó en tres grupos antes, durante y

después de la aparición de la primera menarquia. Entre los resultados este autor reporta. (i) que las adolescentes mostraron un mayor índice de caries que las niñas en etapa pre-puberal,(ii) una relación entre la maduración física y la susceptibilidad a la caries,(iii) confirma que la menarquia es un factor importante a considerar en el desarrollo de la caries. Así mismo, Kelly ⁸ confirma los resultados de las investigaciones realizadas por los autores antes mencionados en donde las niñas muestran una mayor incidencia de caries que los niños en edades comprendidas entre 12 y 17 años.

En un estudio realizado en el periodo entre 1986 y 1987 a escala nacional en Estados Unidos, se recopilaron datos sobre la prevalencia de caries en 39000 niños y niñas en edades entre 5 y 17 años en edad escolar. Al igual que en las otras investigaciones, las niñas tuvieron índices más elevados que los niños. ⁹

Un estudio se llevo a cabo en una población de 320 escolares entre 6 y 14 años, del departamento de Ancash (Perú)¹⁰ indicó que el índice CPOD promedio en las edades comprendidas entre 13 y 14 años fue mayor en el sexo femenino que en el masculino en esa localidad. A si mismo, Alfano y col ¹¹ estudiaron una población rural en Guatemala y demostraron que las hembras de más de 14 años de edad tenían índice de

caries significativamente mayores que los varones de la misma edad. Tal diferencia persistía durante toda la vida adulta, a pesar del hecho de que los varones presentaban índices más bajos de higiene oral y consumían, como promedio, tres veces más sacarosa que las hembras.

En Venezuela, se han efectuado tres estudios epidemiológicos nacionales sobre el estado de salud bucal de la población: el primero fue el Estudio para la planificación Integral de la Odontología (EPIO), realizado por Cova Rey y Lozada ¹², el segundo por Mijares ¹³ (FUNDACREDESA) y el tercer estudio llevado a cabo por Rivera. y col, ¹⁴ titulado "Estudio Basal de prevalencia de caries y Fluorosis dental en niños escolarizados venezolanos 1997", que sirvió como justificación para el programa de fluorización de la sal.

Para el estudio Epidemiológico, Planificación Integral de la Odontología (EPIO), se evaluó un universo total de individuos en edades comprendidas entre 7 y 65 años. Este estudio demostró que el índice CPOD promedio para la edad de 7 años fue de 1,71 y para los 14 años de 7,41 dientes afectados. El índice promedio para el rango de edad entre de 7 a 14 años fue de 3,94 dientes permanentes afectados. También se evidenciaron diferencias en cuanto al sexo, para el sexo femenino el índice fue de 11,17 dientes afectado y para el masculino de 9,76.¹²

La Fundación para el Crecimiento y Desarrollo de la Población Venezolana (FUNDACREDESA) en el año 1987 llevo a cabo una investigación donde consideró la salud bucal como componente de la salud del individuo. Entre las variables odontológicas, se estudió la prevalencia de caries en dentición permanente. Con la finalidad de simplificar la exposición nos vamos a referir a los resultados de caries dental en las edades de los niños en edad puberal. En esta revisión bibliográfica se pudo observar que a los 12 años de edad el porcentaje de sujetos afectados por caries alcanzó el 83,0%, presentándose con mayor frecuencia en el sexo femenino (51.1%) y en el sexo masculino 48.9%. El porcentaje de dientes permanentes sanos en los varones de 12 años fue de 54.3%, significativamente más alto que en las hembras 45.7%.¹³

Uno de los objetivos del estudio realizado por Rivera y col.¹⁴ fue determinar la prevalencia de la enfermedad cariosa y de Fluorosis Dental para la implementación del Programa Nacional de Fluoración de la Sal de consumo humano en Venezuela. Se utilizó una muestra probabilística de 4.462 niños seleccionados aleatoriamente por procedimiento estadístico; distribuidos en los grupos etáreos: 6-7-8-12-15 años de la población escolar. Los resultados del estudio

indicaron un promedio de CPOD para el grupo de 12 años 2,12 órganos dentales afectados y de 3,41 a los 13 años. Con respecto al índice del CPOD de acuerdo a la edad y sexo, los resultados obtenidos (tabla 1) en una muestra aleatoria de 1050 escolares de 12 años demostraron que el índice CPOD en el sexo femenino fue de $2,28 \pm 2,53$, significativamente mayor que el encontrado en los sujetos del sexo masculino ($1,94 \pm 2,35$) pertenecientes al grupo etario de la misma edad.

Tabla 1. Índice CPOD promedio en adolescentes de 12 años a escala nacional. Vzla. 1997.

SEXO	N	CPOD	DS	Valor p
Femenino	556	2,28	2,53	<0,05
Masculino	494	1,94	2,35	

En el 2000, Acevedo y col.¹⁵, realizaron un estudio para determinar la prevalencia de caries dental en la región capital, de Venezuela, la cual incluyó el Distrito Federal y el estado Miranda. Este estudio formó parte del estudio nacional de línea base para implementar el programa de fluoruración de la sal de consumo humano en Venezuela. Para la investigación se seleccionaron 700 niños en la región capital (Región I) en edades comprendidas de 6-8, 12 y 15 años de 26 escuelas

públicas y privadas localizadas en zonas urbanas y rural de la región. El presente estudio corrobora lo expuesto anteriormente donde las niñas poseen índices significativamente mayores que el de los niños (tabla 2).¹⁵

Tabla 2. Índice CPOS promedio en adolescentes en edades comprendidas entre 12 y 13 años. Municipio Sucre. Edo. Miranda.

SEXO	N	CPOS	DS	Valor p
Femenino	141	5,02	2,39	0,004
Masculino	139	4,26	2,00	

Como podemos ver, se evidenció que en una población escolar de 280 sujetos, donde 141 correspondían al sexo femenino y 139 al masculino, el índice CPOD fue de $5,02 \pm 2,39$, en el sexo femenino y de $4,26 \pm 2,00$ en el masculino. Al analizar estos resultados se encuentra que la diferencia fue estadísticamente significativa.¹⁵

Basándonos en los resultados de estas investigaciones, podemos presumir que realmente pareciera haber factores en la etapa de la adolescencia en las niñas, que predisponen a

este grupo etario a desarrollar un mayor número de lesiones cariosas. Uno de estos factores, a la cual podría atribuirle este efecto sería la aparición de las hormonas esteroideas, las cuales inducen, una serie de modificaciones que se presume contribuyen a que se produzca este fenómeno.

Antes de analizar las hormonas esteroideas y el posible papel que estos compuestos puedan desempeñar en la etapa de la pubertad en cuanto a la inducción de cambios fisiológicos en los adolescentes, se hace necesario hacer un breve resumen de los procesos que se suceden en dicha etapa de la vida del ser humano.

2. PUBERTAD. GENERALIDADES

La pubertad constituye el período de transición durante el cual el individuo adquiere los caracteres sexuales secundarios y la capacidad reproductiva ¹⁶. El desarrollo sexual se efectúa en dos períodos muy distintos: la diferenciación sexual, la cual se completa en el cuarto mes de vida intrauterina, y la maduración puberal, que tiene lugar en la adolescencia y es el resultado de una larga evolución iniciada en el período fetal. ¹⁷

La fecha de inicio y la velocidad de desarrollo durante la pubertad varía según los individuos, y está condicionado por factores hereditarios, ambientales, nutricionales y de salud en los niños. ¹⁸

La función de la adenohipofisis y los ovarios en la infancia (pre-puberal) está suprimida, sin embargo pueden desempeñar funciones plenas si son estimuladas por las hormonas gonadales folículo estimulante (HFS) y la hormona luteinizante (HL). Por otra parte, al madurar el hipotálamo, se segregan a la red de los vasos portales de la hipófisis anterior los factores liberadores de gonadotropina (FLG), los cuales activan la síntesis y liberación de las hormonas, que realizan funciones muy específicas durante esta etapa. (Fig. 3).

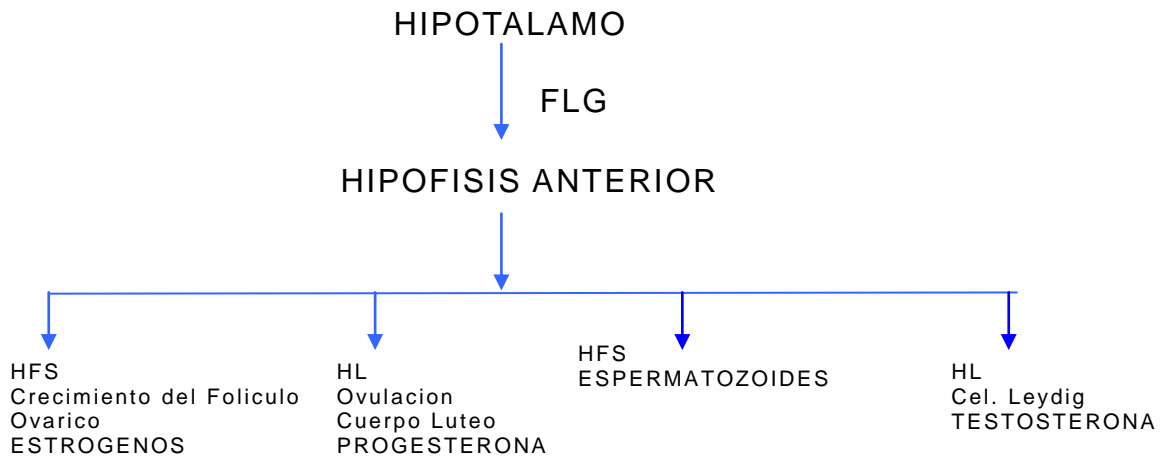


Fig.3. Mecanismo de acción del EJE-HIPOTALAMO-HIPOFISIS-GONADA. Tomado de Fernández M. Ministerio de Sanidad y Asistencia Social.1992

Styne.¹⁹, reportó que los mecanismo hipotalámicos reguladores, que actúan durante la vida intrauterina, desaparecen en la niñez y se reactivan en la pubertad originando el aumento de la secreción de esteroides sexuales gonadales (hormonas), lo que resulta en la adquisición de caracteres sexuales secundarios, dando inicio a la etapa apresurada de crecimiento y fecundidad.

Estudios realizados en Venezuela por Méndez Castellano²⁰ han demostrado que la niña venezolana alcanza la menarquia a una edad promedio de 12 años con valores extremos entre 10 y 16 años y el varón alrededor de los 10 años con valores extremos entre los 8 y 17 años.

Tanner y Marshall, ²¹ describieron los patrones normales de desarrollo en ambos sexos y clasificaron su progresión en 5 etapas o grados de acuerdo con el desarrollo mamario y del vello pubiano en las niñas y de acuerdo con el desarrollo de los genitales externos y el vello pubiano en el varón. Esta clasificación es la más empleada en la actualidad y a continuación se describe. Grado I: Preadolescente. Los testículos tienen la misma forma y tamaño que en el niño, no se observa vello pubiano en ambos sexos y en la niñas se presenta una pequeña elevación del pecho de manera bilateral. Grado II: En los varones el testículo se encuentra levemente agrandado y se observa un vello pubiano ralo, en las mujeres el vello se observa a lo largo de los labios grandes y la areola de la futura mama es mayor. Grado III: el pene se halla ligeramente alargado y los testículos más grandes, el vello pubiano es bastante oscuro, en las niñas los senos son más grandes. Grado IV: el pene se ha agrandado definitivamente, los testículos son aún mayores, el vello púbico es ya de tipo adulto. Los senos son más grandes, la areola y el pezón constituyen una sobre elevación encima del seno. Grado V: Los genitales son exactamente igual a los del adulto.

Penny ²², reporta que los cambios físicos y endocrinos producidos en la pubertad deben considerarse parte del continuo desarrollo entre la etapa fetal y la edad adulta.

Todos estos cambios que se observan en las diferentes etapas se acompañan de un incremento progresivo en las hormonas sexuales como se describe más adelante.

3. HORMONAS ESTEROIDEAS. GENERALIDADES

Las hormonas son sustancias orgánicas producidas por las glándulas y tejidos endocrinos que, por lo general, pasan al torrente sanguíneo y ejercen su acción en tejidos distante del lugar de secreción. Estas se producen en la glándula suprarrenal (cortisol y aldosterona), los ovario (estrógenos y progesterona), los testículo (testosterona) y la placenta (estrógenos y progesterona) y regulan una gran variedad de funciones fisiológicas.²³ Estas hormonas afectan ciertos tejidos determinados, que se les ha denominado tejidos blanco o tejido diana, ya que sólo ellos tienen los receptores específicos para fijar las hormonas respectivas e iniciar sus acciones, ejemplo de ellas son las hormonas ováricas que tienen efectos específicos sobre los órganos sexuales femeninos y sobre los caracteres sexuales secundarios del cuerpo de la mujer.²³

3.1. HORMONAS SEXUALES FEMENINAS.

Hay dos tipos de hormonas sexuales femeninas: los estrógenos y la progesterona. Los estrógenos provienen principalmente de la proliferación de células específicas (teca interna de los folículos ováricos, cuerpo lúteo, placenta y, en pequeñas cantidades, de la corteza suprarrenal y los testículos) en el cuerpo y son la causa del crecimiento de los órganos sexuales y de la mayor parte de caracteres sexuales secundarios en la mujer. ²³

3.1.1. ESTROGENO.

La mujer normal no embarazada produce estrógeno en cantidades importantes solamente en los ovarios y cantidades mínimas por la corteza suprarrenal. Se han aislado del plasma sanguíneo estrógenos naturales pero sólo tres en cantidades notables, el 17 β -Estradiol, Estrona y Estriol (Figura 4).

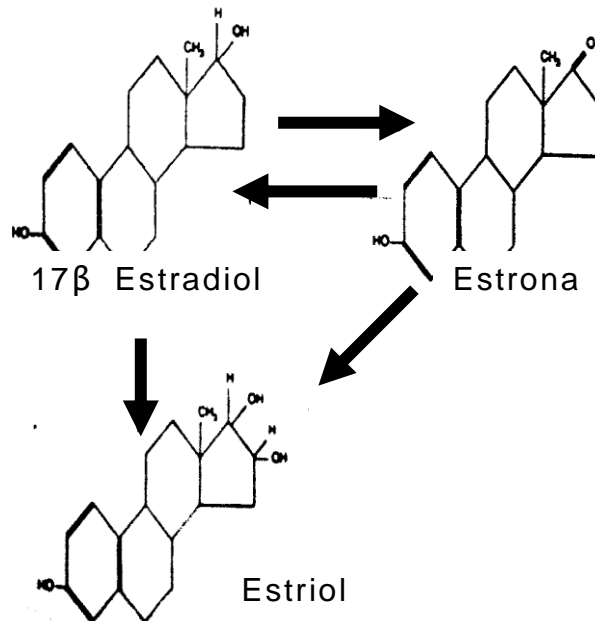


Fig. 4. Fórmulas químicas de los estrógenos más importantes. Tomada de Ganong 1986.

Todos los Estrógenos, son esteroides sintetizados por los ovarios principalmente a partir del colesterol que hay en sangre, pero también en menor extensión a partir de la acetil coenzima A; de la que pueden combinarse múltiples moléculas para formar el núcleo esteroideo apropiado. Es particularmente interesante que la Testosterona, hormona sexual masculina, probablemente sea la primera sintetizada y luego sea convertida en estrógeno. ²³

En las niñas el Estradiol plasmático, se encuentra elevado en la sangre del cordón y en menor cantidad en la sangre venosa, disminuyendo rápidamente durante la primera semana de la vida.

En el curso del primer año de vida se observan en las niñas variaciones en la concentración de Estradiol y Estrona circulante de un día a otro. ²⁴ Pasado el primer año de vida y hasta la pubertad no es posible detectar, el Estrógeno en plasma ya que los niveles se encuentran por debajo de la sensibilidad para su detección. ²⁵

El aumento de los estrógenos circulantes en el curso de la pubertad femenina es absolutamente paralelo al desarrollo mamario ^{25,26}. Los niveles de esteroides sexuales en las niñas (tabla 3), son similares a los reportados por otros autores en la medida en que los criterios de selección sean los mismos ¹⁷. El Estrona y sobre todo el Estradiol se elevan fundamentalmente a partir de la mitad de la pubertad (estadio P3 de Tanner). Posterior a este estadio se observan grandes fluctuaciones que indican el comienzo de la actividad cíclica del ovario. ²⁷ Se ha determinado una variación en la concentración de Estradiol y Estrona circulante, entre individuos y de un día al otro. Es posible que en el período prepuberal el origen de los estrógenos sea principalmente suprarrenal pasando a ser predominantemente ovárico al final de la pubertad. ²⁷

La evolución del nivel de andrógenos es paralela a la de los estrógenos en lo que concierne a la testosterona ²⁷.

Tabla N°3. Niveles plasmáticos de esteroides sexuales en las niñas y durante la pubertad. Tomado de Job J, Canlorbe. 1983.

		Niñas		
		Testosterona (ng/ml)	Estradiol (pg/ml)	Estrona (pg/ml)
Sangre	del	0.26	11.200	2850
	cordón	0.08	13.5 (ND-32)	14.7 (ND-39)
	20 días-6mese.	0.12 (0.05-0.27)	7.5 (ND-15)	8.7 (ND-29)
	P1**	0.24 (0.18-30)	16.7 (ND-39)	18.3 (7.38)
		0.37 (0.19-0.75)	30 (11-51)	26.8 (16-44)
	P2**	0.37 (0.25-0.55)	56.8 (16-88)	50.2 (18-79)
	P3**	0.50 (0.12-0.99)	77.2 (16-215)	59.9 (16-215)
	P4**			
	P5**			

** estadios puberales según Tanner.

ND: No detectables.

3.1.2. PROGESTERONA

Es segregada en cantidades importantes en la mujer no embarazada, por el cuerpo lúteo de los ovarios sólo durante la mitad final de cada ciclo ovárico. Sin embargo, las suprarrenales producen una pequeña cantidad de progesterona o compuestos con actividad progesterónica.

La progesterona es un esteroide de estructura molecular no muy diferente de otras hormonas esteroideas (los estrógenos, la testosterona y los corticoesteroides), según se muestra en la (figura. 5); Por tanto tienen funciones comunes.

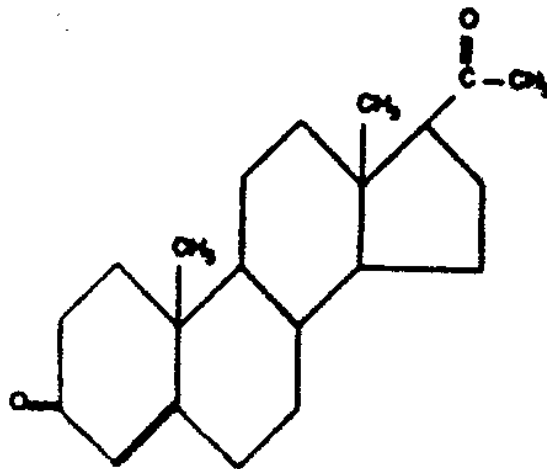


Figura 5. Fórmula química de la Progesterona. Tomada de Ganong 1986.

La progesterona probablemente se sintetiza, sobre todo, a partir de la acetil coenzima A, pero también puede ser sintetizarse a partir de la molécula de colesterol. (Figura. 6).

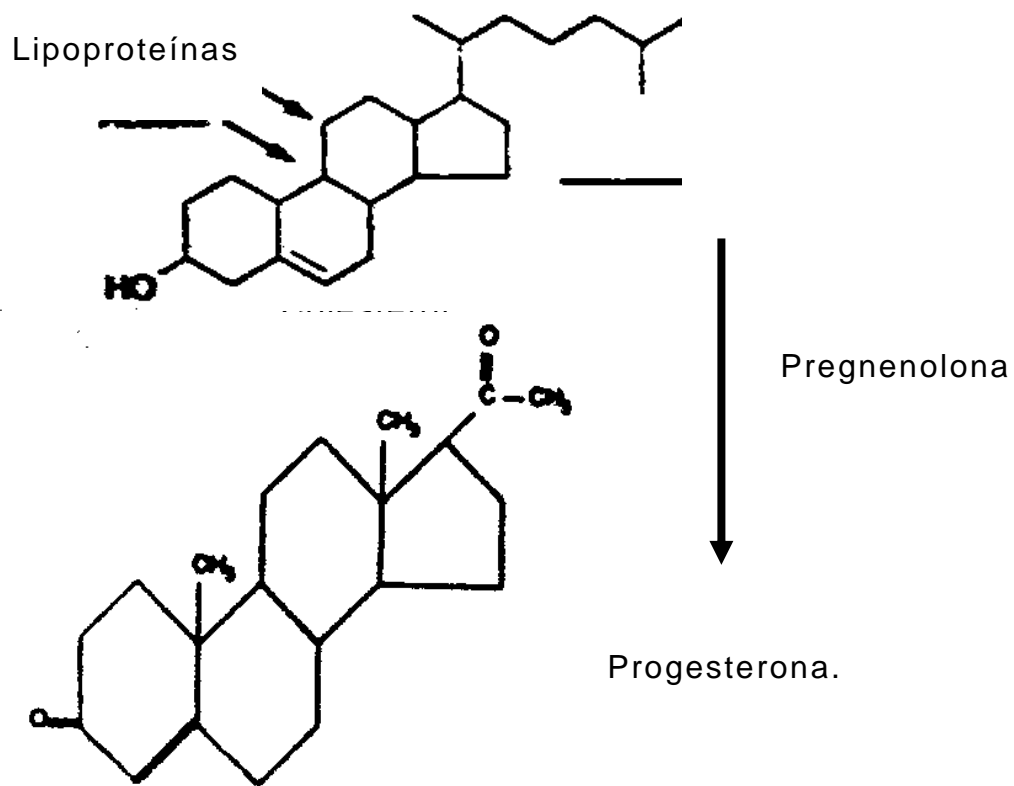


Figura N°6. Resumen de la vía de síntesis de la progesterona a partir del colesterol. Tomado de Ganong 1986.

La progesterona es segregada, por lo general, en cantidades mayores que los estrógenos pero su potencia por unidad de peso es mucho menor que la de los estrógenos. Después de unos minutos de segregada esta es catabolizada produciendo otros esteroides que no tienen efecto progesterónico. ²³

Estas hormonas tienen innumerables funciones en los órganos blancos tales como: efecto sobre los órganos sexuales, trompas de Falopio, las mamas, el esqueleto, retención de calcio, la piel y

balance hídrico entre otras; ²³ y como todas las hormonas esteroideas, el estradiol y la progesterona actúan a nivel tisular por intermedio de unos receptores específicos después de atravesar la membrana plasmática de los órganos blancos. ²⁸

3.2. HORMONA SEXUAL MASCULINA.

3.2.1. TESTOSTERONA.

Se han aislado dos tipos de hormonas sexuales masculinas (andrógenos, esteroides C-19) la testosterona y la Androsterona. Sin embargo, las concentraciones de Testosterona son tan elevadas que pueden considerarse como la hormona responsable de los cambios en el varón. Ambas hormonas son producidas por el testículo y tienen la siguiente estructura química, (Figura 7).²³

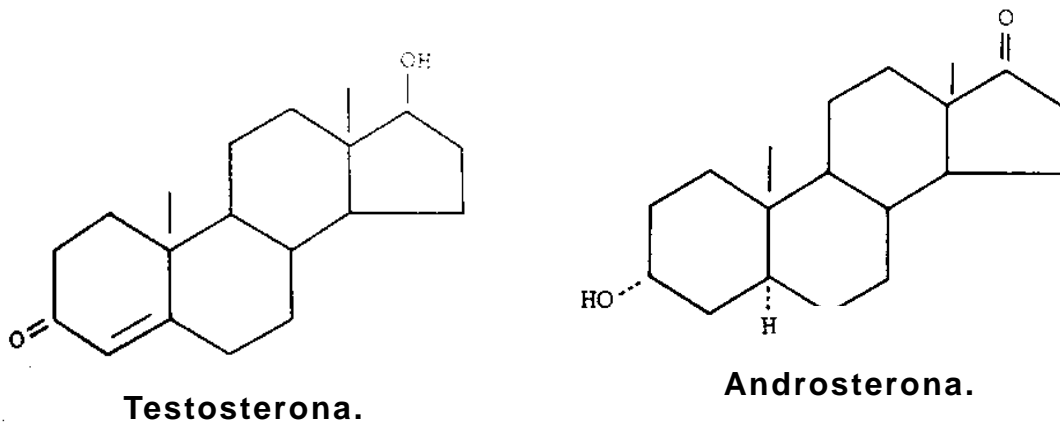


Figura 7. Estructura química de la testosterona y la Androsterona. Tomado de Ganong 1986.

Al igual que las hormonas femeninas esta hormona desempeña innumerables funciones en el varón, y aparece durante la pubertad.²³

Forest y col.,^{29,30} demostraron que la testosterona plasmática está elevada en el momento del nacimiento y durante los tres

primeros meses de vida. Las concentraciones indicadas por estos autores para el sexo masculino son los siguientes: en la sangre de cordón, ($0,38 \pm 0,10$ ng/ml); desciende rápidamente desde el nacimiento al sexto día con aumento progresivo a partir del séptimo día, para alcanzar entre el segundo y tercer mes valores de $2,65 \pm 0,31$ ng/ml. Después del tercer mes hay un rápido descenso hasta obtenerse valores muy bajos, de $0,07 \pm 0,04$ ng/ml a los seis meses.

Los niveles de testosterona permanecen bajos ^{31, 32} desde los seis meses hasta la edad de 11 a 12 años, con valores promedios de $0.12 \pm 0,02$ ng/ml. Cercano a los 12 años se inicia nuevamente un aumento, cuando los testículos comienzan a aumentar de volumen, y más o menos un año antes, de la aparición de los caracteres sexuales secundarios.

Así mismo, durante el curso de la pubertad masculina los estrógenos plasmáticos (estrón y estradiol) aumentan con cierto retraso para el estradiol, cuya elevación sólo se inicia en la mitad de la pubertad estadio P3).³³ Existe una correlación positiva bastante significativa entre los niveles plasmáticos de estrógenos y de testosterona en el varón. ³⁴ Tabla 4.

Tabla 4. Niveles plasmáticos de esteroides sexuales en el niño y durante la pubertad. Tomado de Job J, Canlorbe. 1983.

	Varones		
	Testosterona (ng/ml)	Estradiol (pg/ml)	Estrona (pg/ml)
Sangre del cordón			
20 días- 6 meses.	0.31	10.700	2460
P1**	2.47 (0.8-3.8)	8	9
P2**	0.12 (0.05-0.60)	7	12
P3**	0.65	10	16
P4**	(0.19-1.95)		
P5**	1.91 (0.82-4.0)	17	22
	2.92 (1.1-5.2)	21	33
	4.72 (1.2-8.0)	24	35

** Estadios puberales según Tanner.

ND: No detectables.

4. ENTRADA DE LAS HORMONAS DENTRO DE LA SALIVA.

Las hormonas esteroideas poseen una alta afinidad por las proteínas plasmáticas, asimismo, se ha reportado su alta tasa de disociación, lo que conlleva a mantener elevadas concentraciones de hormonas libre en el plasma.

Esto proporciona un gradiente de concentración en el plasma que favorece su difusión a través de la membrana epitelial hacia el citosol de la célula.

La principal vía de entrada de la hormona a la saliva es por difusión pasiva a través del epitelio de la glándula salival. Una vez que la hormona difunde por la membrana epitelial, esta pasa del citosol o citoplasma celular a través del epitelio apical de la célula acinar (transporte transcelular) hacia el lumen de la glándula. Posteriormente, viajan hacia los conductos hasta alcanzar la cavidad bucal, donde forman parte de la saliva total.

35

Es importante mencionar que la hormona puede ser metabolizada por las células epiteliales de las glándulas salivales durante el movimiento transcelular de la hormona; ejemplo los acinos glandulares y las células ductuales contienen suficiente cantidad de enzima oxigenasa que pueden producir cambios estructurales en la hormona.

Por otra parte, de alcanzar las hormonas la saliva total, estas pueden ser metabolizada por enzimas bacterianas presentes en la saliva, por lo tanto el tiempo de recolección y condiciones de almacenaje son importantes variables para su análisis. Por lo

tanto es importante enfatizar que para la determinación de hormonas en saliva debe preferiblemente utilizarse saliva glándular en vez de saliva total.³⁵ Por el contrario Gorodner³⁶, reportó que las hormonas esteroideas en saliva son excepcionalmente estables y que pueden ser medidas con exactitud. La presencia de las hormonas en la saliva se reportó hace más de cuarenta años³⁶ y numerosas investigaciones han indicado que las fluctuaciones fisiológicas de hormonas en plasma pueden inducir cambios en el funcionamiento de las glándulas salivales, por consiguiente la cantidad y calidad de la saliva así como también la tasa de flujo salival puede modificarse, lo que puede conllevar a la aparición de ciertas alteraciones en la cavidad bucal.³⁷

Wainwright³⁸ en 1943 reportó, que la cantidad de saliva secretada, varía de acuerdo al sexo; los varones secretan habitualmente más saliva en reposo que las mujeres.

5. INVESTIGACIONES QUE SOPORTAN EL EFECTO DE LAS HORMONAS ESTEROIDEAS EN LAS GLÁNDULAS SALIVALES.

El hecho de que durante la pubertad los niveles séricos de las hormonas sexuales estén aumentadas nos hace pensar que las fluctuaciones de estas durante esta etapa, podrían producir cambios en la función de la glándula salival y como consecuencia predisponer a los sujetos a desarrollar ciertas enfermedades bucales, Esta inquietud nos indujo a realizar una revisión de la literatura con el objeto de evaluar el posible efecto de las hormonas esteroideas en la calidad y cantidad de la saliva así como su relación con patologías como la caries dental.

Una de las patologías producidas por acción de las hormonas sexuales es la llamada Sialodenois hormonal. Esta se ha definido como una tumefacción de la glándula parótida recidivante, no inflamatoria, habitualmente unilateral, blanda y dolorosa a la presión, su diagnóstico se establece sólo por la historia clínica, ya que puede estar asociada a alteraciones hormonales (menarquia). Dependiendo de la severidad de la sialodenois, se pueden observar valores aumentados o disminuidos de enzimas y proteínas en la saliva. ³⁷

La mayoría de los reportes en cuanto al efecto de las hormonas esteroideas en la función glandular datan de los

años cuarenta³⁹ y principalmente en animales experimentales (roedores) y muy pocos son los estudios que se han llevado a cabo en humanos.⁴⁰

Lacassagne³⁹, sospechó la existencia de una relación entre el sistema endocrino y la glándula sub-mandibular del ratón. Al analizar esta glándula histológicamente encontró, que ciertas estructuras, tales como los túbulos contorneados granuloso (TCG) en los ratones machos eran más grandes y contenían más gránulos citoplasmáticos que los ratones hembras. Lacassagne, sugirió que estas variaciones observadas en las estructuras de las glándulas podrían corresponderse con diferencias hormonales las cuales afectarían la calidad de la saliva en estos animales. Así mismo, Junqueira⁴¹ demostró que los TCG no se encontraban presente en humanos y que en los roedores constituían una fuente importante de enzimas proteolíticas.

Más tarde Shafer y Muhler⁴², realizaron investigaciones cuyo objetivo fue estudiar los efectos que las hormonas femeninas y masculinas producían sobre la estructura histológica de las glándulas salivales y la incidencia de la caries dental en animales experimentales (ratas) las cuales fueron gonadectomizadas. Los cambios más importantes se observaron en la glándula submaxilar, no detectándose estos

en la sublingual y parótida. Al evaluar la histología de la glándula submaxilar en los animales machos gonadectomizados o no, a los cuales se les suministró testosterona, se observó una gran cantidad de gránulos secretores que llenaban la célula produciendo abultamiento de la misma. Así mismo se encontró un marcado incremento en el número y tamaño de los túbulos al compararlo con los animales controles. En contraste, a lo anteriormente expuesto el número, diámetro y cantidad de gránulos en los animales gonadectomizados que no recibieron testosterona fue mucho menor que en los animales machos controles y los gonadectomizados tratados con la hormona (Tabla 5 y Figura 9). Mientras que la administración de testosterona a animales machos aparentemente causa un incremento en el número y tamaño de los túbulos la aplicación de la hormona femenina dietilstilbestrol (estrógeno) simula y potencializa el efecto de la castración.

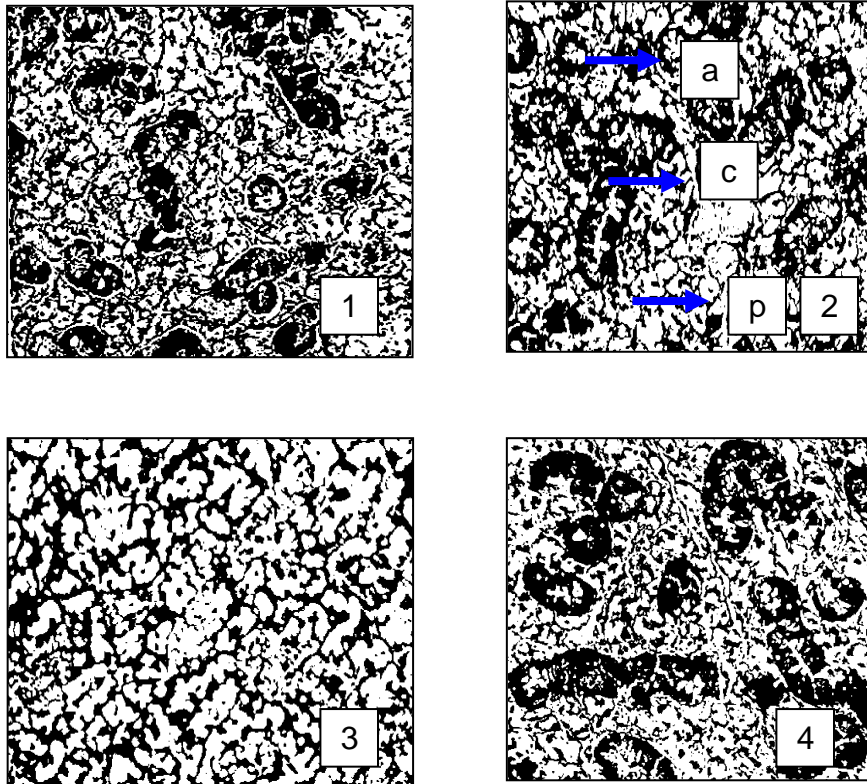


Fig. 9. 1.- animales machos control, 2.- animales machos + testosterona, 3. -animales machos gonadectomizados, 4.- machos gonadectomizados + testosterona. Tomado de Shafer W, Muhler J.1953.

El tratamiento en los animales hembras con dietilstilbestrol produce una disminución en tamaño y número de túbulos secretores, al mismo tiempo que las células de sus túbulos no contenían gránulos de secreción al compararon con los animales controles (Figura 10 y tabla 5). Podemos asumir entonces que cuando el túbulo es más grande y las células de estos están cargadas de gránulos su actividad se encuentra disminuida (estado de reposo), mientras que por el contrario cuando los

tùbulos son pequeños y con un menor contenido de gránulos la actividad celular es mayor.

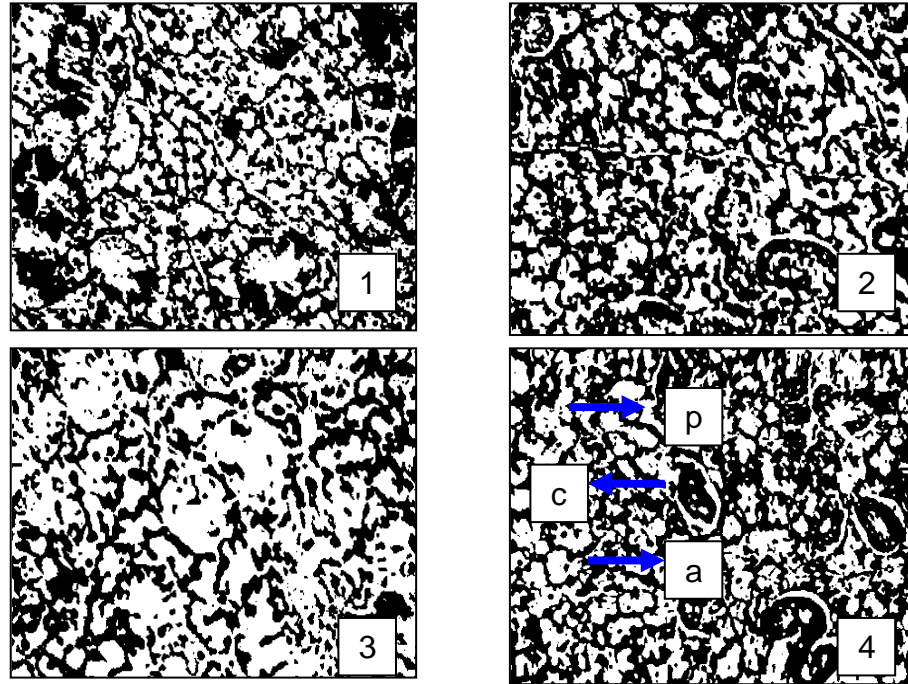


Fig. 10. 1.- animales hembras control, 2.- animales hembras + Diethylstilbestrol, 3.- animales hembras gonadectomizados, 4.- hembras gonadectomizados + Diethylstilbestrol. Tomado de Shafer W, Muhler J.1953.

Al evaluar la presencia de caries dental en estos animales se pudo notar que los animales machos gonadectomizados que presentaron una menor experiencia de caries dental mostraron túbulos pequeños y células con bajo contenido granular, mientras que en los controles que recibieron testosterona se evidencio la presencia de túbulos glandulares más grandes con alto contenido granular y consecuentemente un mayor numero de lesiones

cariosas. De acuerdo a estos resultados podemos inferir que existe una correlación entre el tamaño de los túbulos y la experiencia de caries; lo cual fue observado por los autores en todos los animales evaluados excepto en el grupo de animales hembras control que fueron tratadas con la hormona dietilstilbestrol (Estrógeno), hembras gonadectomizadas y hembras gonadectomizadas más la hormona dietilstilbestrol. En estos animales se observó una mayor experiencia de caries al compáralas con el grupo hembra control, aun cuando presentaron túbulos más pequeños, en menor cantidad y con una ausencia relativa de gránulos.

El grado de funcionalidad que tenían estos túbulos, tal y como fueron medidos por su tamaño y presencia o ausencia relativa de los gránulos secretores, podría correlacionarse con la incidencia de caries que exhiben los animales machos mientras que esta correlación no se notó en las hembras. Quedó demostrado que existe una relación entre las hormonas sexuales y las estructuras histológicas de las glándulas salivales en ratas experimentales. Los cambios histológicos fundamentales se manifestaron en los túbulos glandulares de las glándulas submaxilares como se puede observar en la tabla 5.

Tabla 5. Efecto de Ovariectomia y Orquiectomia y administración de Testosterona y Diethylstilbestrol sobre el número y diámetro de los TCG en la glándula submaxilar de la rata.

Animales	Promedio N° de túbulos por unidad de área.	Promedio del diámetro de túbulos(Micra)
Machos control	17 ± 4.3	45 ± 2.9
Machos control +testosterona	21 ± 3.3	49 ± 2.5
Machos gonadectomizados	5 ± 3.0	37 ± 2.5
Machos gonadectomizados + tes	23 ± 3.5	51 ± 1.7
Hembras control	16 ± 3.8	45 ± 1.6
Hembras control +diethylstilbestrol	5 ± 4.3	36 ± 1.2
Hembras gonadectomizadas	8 ± 2.3	40 ± 1.7
Hembras gonadectomizadas + dieth	4± 2.0	36 ± 1.1

- Área aproximada 0.255 sq. mm.
- Tomado de Shafer W, Muhler J.1953.

Mas tarde estos mismos autores Shafer y Muhler ⁴³ en un estudio llevado a cabo en ratas albinas ovariectomizadas y machos orquioectomizados corroboran los resultados del estudio anterior. Ellos observaron una baja incidencia de caries en estos animales con respecto a sus respectivos controles de machos y hembras. Sin embargo encontraron que la administración de las hormonas estradiol y dietilstilbestrol en animales controles y gonadectomizados produjeron un incremento de incidencia de caries en todos los casos (tablas 6 y 7) a excepción del grupo de

animales machos control que recibieron dietilstilbestrol los cuales presentaron una menor incidencia de caries. Además, observaron que la estructura histológica de la glándula salival fue alterada por la gonadectomia y la administración de ambas hormonas sexuales, lo que produjo una disminución en el tamaño y número de los túbulos secretores de la glándula submaxilar (tabla 8).

Tabla 6. Comparación entre ratas gonadectomizadas y que recibieron Estradiol y Diethylstilbestrol

GRUPOS	N° de animales	N° de lesiones cariosas	Cambios (%) de caries
MACHOS			
Control	16	8.6	-----
Castrados	16	6.7	-22
Castrados + DES	17	9.6	+22
Castrado + Estradiol	16	9.5	+10
HEMBRAS			
Control	16	8.9	-----
Castradas	17	7.5	-16
Castradas + DES	16	10.6	+19
Castradas + Estradiol	16	9.7	+9

Tomado de Shafer W, Muhler J.1954.

Tabla 7. Comparación entre ratas no gonadectomizadas y que recibieron Estradiol y Diethylstilbestrol

GRUPOS	N° de animales	N° de lesiones cariosas	Cambios (%) de caries
MACHOS			
Control	16	6.3	-----
Castrados	18	5.1	-19
Control + DES	16	5.2	-17
Control + Estradiol	16	9.2	+46
HEMBRAS			
Control	18	5.8	-----
Castradas	17	7.0	+21
Control + DES	17	8.1	+40
Control + Estradiol	15	8.0	+38

Tomado de Shafer W, Muhler J.1954.

Tabla 8. Efecto de la Ovariectomia y Orquiectomia y la administración de Estradiol y Diethylstilbestrol sobre el diámetro y número de TCG en la glándula submaxilar de las ratas

	Promedio N° de túbulos por unidad de área			Promedio del diámetro de túbulos(Micra)		
Machos control	16.5	±	4.6	42	±	2.2
Machos gonadectomizados	8.1	±	6.3	36	±	2.2
Machos control + DES	11.1	±	6.9	37	±	2.2
Machos control + Estradiol	6.5	±	2.1	36	±	2.2
Hembras control	12.2	±	4.8	40	±	2.8
Hembras Gonadectomizadas	11.8	±	2.6	37	±	2.2
Hembras control + DES	7.2	±	4.9	37	±	2.2
Hembras control + estradiol	10.5	±	4.7	37	±	2.0

- Area aproximada 0.255 sq.mm

Muhler y Shafer ⁴⁴, en una investigación experimental, utilizaron aproximadamente 300 ratas las cuales fueron divididas en tres series a las cuales se le inyectaron dos tipos de andrógenos (testosterona y el metilandrostenediol 2.5mg por semana) y dos tipos de estrógenos (estradiol y dietilstilbestrol 1.5 mg por semana) por semana. La serie 1, consistía en animales no operados, los cuales a su vez se dividieron en tres sub-grupos, al primer grupo se le administraron 2.5 mg de testosterona por semana, al segundo

se le administró metilandrostenediol 2.5 mg por semana y el tercer sub-grupo sirvió de control. La segunda serie estaba conformada por los animales machos que habían sido gonadectomizados, los que igualmente se subdividieron en tres sub-grupos: al primero se le administro la misma dosis de testosterona; el otro grupo recibía metilandrostenediol y un tercer grupo que actuó como control. La tercera serie estaba conformada por un grupo de animales machos no operados al que se le administró la hormona dietilstilbestrol (1.5 mg por semana) y un grupo que fue sometido a gonadectomia y al que se le administró dietilstilbestrol en la misma concentración, mientras que un tercer grupo sirvió de control. Igualmente se trataron tres series de animales hembras. Todos los animales fueron sometidos a una dieta cariogénica. Al evaluar los resultados (tabla 9) se pudo observar que la testosterona parece incrementar la experiencia de caries en los animales macho y hembras no operados, mientras que el metilandrostenediol disminuyó la experiencia de caries en los animales no operados de ambos sexos. El efecto de la testosterona es similar a lo previamente reportado en las investigaciones mencionadas. Sin embargo, el análisis de los datos indicó que las diferencias entre la experiencia de caries en los animales controles y los controles recibiendo testosterona no es estadísticamente significativos tanto en las

hembras como en los machos. Resultados similares se obtuvieron cuando los animales machos y hembras se trataron con el metilandrostenediol. Cuando se evaluaron y compararon los animales de ambos sexos gonadectomizados y tratados con andrógenos no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de la caries. Sin embargo, cuando se compararon los no operados con los gonadectomizados se observó un menor número de lesiones cariosas en los animales que fueron castrados, lo que soporta los resultados reportados por Shafer y Muhler ⁴³, donde encontraron una correlación entre el tamaño de los túbulos secretores y la presencia de gránulos con la experiencia en el desarrollo de la caries. Los resultados del efecto de las hormonas estrogénicas en la caries dental indicaron que la administración tanto del dietilstilbestrol como el estradiol en animales machos y hembras no operados y gonadectomizados produjeron un incremento significativo en el número de lesiones de caries dental. Los datos parecen indicar que el efecto de los andrógenos y estrógenos es diferente en el desarrollo de la caries dental en animales experimentales. Los mecanismos a través de los cuales esto ocurre, no se ha entendido cabalmente, pero juzgando por experiencias previas, todo parece indicar que las hormonas pueden afectar directamente a las glándulas salivales u otro órgano endocrino.

Estos problemas pueden justificar la intención futura de intentar medir el efecto que puede ejercer el sistema endocrino sobre la función salival tabla 9.

Tabla N°9. Efecto de la Testosterona, Methylandrostenediol, y Diethylisbestrol sobre la caries dental en ratas gonadectomizadas.

GRUPOS	N° animales	de	N° lesiones cariosas	de	Extensión de la lesión.
Serie I.Machos					
Control		13		9.2	2.3
Control + Tes		15		10.2	2.7
Contro + MAD		13		8.4	2.1
Series II					
Control		18		8.4	2.0
Castrado + Tes		19		8.8	2.1
Castrado + MAD		17		8.1	2.0
Serie III					
Control		16		6.2	1.5
Control + DES		15		9.1	2.4
Castrado + DES		17		10.3	2.8
Serie I.Hembras					
Control		18		7.8	1.9
Control + test		18		8.4	2.0
Control + MAD		20		7.8	1.9
Serie II					
Control		18		8.7	2.2
Castrado + test		18		8.3	2.1
Castradas + MAD		17		8.5	2.3
Serie III					
Control		14		7.1	1.9
Control + DES		13		8.8	2.4
Castradas + DES		12		10.2	2.8

Bixler y col ⁴⁵, proponen la hipótesis que el efecto de las hormonas esteroideas sobre las glándulas salivales puede ser la causa que determina el desarrollo de la caries dental. Por esto deciden investigar los efectos que ejercen las hormonas sexuales sobre la incidencia de caries dental en ausencia de las glándulas salivales mayores en animales experimentales. Un total de 160 ratas fueron empleada y divididas en cuatro grupos. Los del grupo 1 ratones machos fueron castrados y se le administró diariamente 250µg de testosterona, mientras a las ratas hembras castradas se les inyectó diariamente 50µg de dipropionato de estradiol. El segundo grupo de animales fue castrado y, las glándulas salivales mayores fueron extirpadas. A estos animales también se le administraron inyecciones diariamente en la misma forma en que se le suministró a los del grupo 1. Los animales que conformaron el grupo tres fueron castrados y se les realizó adenectomía de la glándula salival. Los ratones machos recibieron estradiol y las ratas hembras testosterona en las mismas cantidades que el grupo 1 y 2. Los animales del grupo cuatro no fueron operados, no se le administró inyecciones con hormonas y fueron utilizados como control. Todos los animales recibieron una dieta cariogénica durante 140 días. Tanto la ovariectomía como la orquiectomía produjeron una reducción en la incidencia de

caries dental. En este estudio, la inyección de hormonas masculina y femeninas administradas eliminó el efecto anticariogénico observados en los animales castrados incrementando el desarrollo de la caries dental en un numero similar del observado en el grupo control (tabla 10).

Tabla N° 10. Efectos de las hormonas sexuales sobre la caries dental y su incidencia en ratas adenectomizadas.

	N° de animales por grupos	N° de lesiones cariosas	Cambios por (%)	Molares afectados	Extensión
MACHOS					
Control	16	7.6	----	4.30	2.40
Castrado + Tes	14	8.5	+12	4.21	2.53
Castrado + Test .Ad	16	12.2	+60	6.12	2.55
Castrado + Estra.Ad	15	12.3	+62	6.27	2.69
Castrado	17	5.5	- 28	4.20	1.93
Adenect.	17	12.9	+69	6.8	2.54
Castrado+Ad.	16	0.1	+33	5.53	2.50
HEMBRAS					
Control	12	8.6	----	4.25	2.60
Castrado + Estr	15	8.5	-1	4.40	2.61
Castrado + Estr.Ad	14	11.2	+30	5.90	2.72
Castrado + Test	16	12.2	+42	6.38	2.54
Castrado	15	4.7	- 37	3.91	1.92
Adenect.	15	12.6	+47	6.6	2.60
Ad.+Castr.	15	9.9	+15	5.31	2.44

Liu y col ⁴⁶, en su trabajo de investigación emplearon vía subcutánea 0.5 mg de Norethynodrel y Mestranol) o hormona

progesterona 125 mg vía subcutánea dos veces a la semana por 8 semanas. La administración en combinación de las hormonas anticonceptivas (Norethynodrel y Mestranol) generó una disminución significativa en el número y diámetro de túbulos granulares en las glándulas submandibulares. Los resultados observados en este ensayo nos permiten indicar que tanto la hormona anticonceptiva (estrógeno) como la progesterona producen una disminución en el número y en el diámetro de los túbulos glandulares submandibulares, sin embargo sólo se observó un aumento significativo en la caries dental solamente en las ratas que fueron tratadas con hormonas anticonceptivas. Por lo tanto, pareciera ser que además de la disminución de los túbulos producidos por las hormonas, el estrógeno ayuda en el incremento de las lesiones cariosas (tabla 11

Tabla N° 11. Efecto de hormona anticonceptiva y progesterona sobre la caries dental y los túbulos de la glándula submandibular de las ratas.

Peso del cuerpo (mg)		Caries dental		Glándula Submand.	
N° de caries		N° de caries en molares	N° de Túbulos.	Diámetro	
Ratas control	14 (136.0 ±2.8)	3.1±0.54	3.21±0.4	82.4±1.0	17.7±0.09
Ratas anticonceptivo	con 15 41 (112.7±3.6)	5.6±0.41	4.93±0.3	75.6±1.2	15.6±0.13
Ratas progesterona	con 14 41 (157.1±3.1)	4.1±0.41	1.00±0.3	68.0±1.1	13.6±0.02

Más tarde, Liu ⁴⁷, realizó un estudio para determinar si el estrógeno inducía la caries dental por depresión de la actividad tiroidea. Para el mismo empleo ratas weanling ovariectomizadas que recibieron estradiol 50µg. en 0.1 ml de aceite, 17µg de tiroxina en 0.1 ml de agua destilada a un pH 7.5 o la combinación de estas, tres veces a la semana por 12 o 17 semanas. En el grupo de ratas ovariectomizadas que recibieron estradiol, este causó un incremento significativo en la incidencia de lesiones cariosas, el tratamiento combinado con estradiol y tiroxina, no modificó el efecto observado, cuando se administró el estradiol solo, en la actividad de la caries dental en comparación con las de control. Sin embargo,

la utilización de la hormona tiroxina sola redujo la actividad de caries dental en ratas intactas.

Cuando se evaluó el diámetro medio de los túbulos glandulares de la glándula submandibular se observó una disminución en el número de túbulos en las ratas con tratamiento de estradiol. Este autor sugiere que posiblemente el estrógeno podría tener efectos sobre la composición química de la saliva, así como, una acción, la cual no ha sido estudiada, sobre la placa dental que predisponga el desarrollo de la caries dental (tabla 12).

Tabla N° 12. Efecto del Estradiol y del Estradiol en combinación con la Tiroxina sobre la caries dental y glándula submaxilar.

OVARIOCTECMIZADAS				
Tratamiento	No H.	Estradiol. (50µg.)	Estradiol(50µg.) Tiroxina(17.5µg)	Tiroxina (50µg.)
N° de ratas	14	13	15	9
Peso en (Gm)	177.7±10.1	195±5.2	182.7±3.3	210.4±6.1
N° de lesiones Cariosas	11.4±0.42	13.6±0.50**	13.5±0.64*	6.3±0.64***
		Glándula Subm.		
T.C.G	154.5±7.1	128.4±5.0*	109.3±6.8**	128.6±1.0****

Continuando en su investigación Liu ⁴⁸, nuevamente realiza un estudio donde combinan anticonceptivos (Norethynodrel y Mestranol) para determinar la incidencia de estos sobre la caries dental y los cambios histológicos a nivel de las glándulas salivales de ratas en edad puberal, el estudio fue dividido en cuatro grupos, el primer grupo de ratas se le administró con 10 o 20 µg. de Mestranol dos veces a la semana por 12 semanas, dando como resultado un incremento en la incidencia de la caries dental al compararlo con las ratas controles, histológicamente el diámetro y número de túbulos granulares fue disminuyendo significativamente como se aprecia en la tabla 13. El segundo grupo de ratas se trató con Norethynodrel 492.5µg,. ó Mestranol 7.5µg, dos veces a la semana por diez semanas, resultando en un alto incremento en la incidencia de la caries dental y su combinación indicó la sinergia en el efecto cariogénico existente entre las dos hormonas, histológicamente el número y diámetro de los túbulos granulares de la glándula submandibular decreció significativamente en razón con los que sirvieron de control, como se observa en la tabla 14. En el tercer grupo se evaluó el efecto de frecuencia y el incremento de las dosis; 625µg. de Norethynodrel; 25 µg. de Mestranol; 625µg. de Norethynodrel y 25 µg. de Mestranol; 1250µg. de Norethynodrel; 50 µg. de Mestranol; ó 1250µg. de Norethynodrel y 50 µg. de Mestranol

tres veces a la semana por 10 semanas, resultando un incremento significativo en la incidencia de la caries dental en comparación con las de control, histológicamente el número y diámetro de los túbulos granulares disminuyo significativamente en comparación con los de control, como se observa en la tabla 15. Al cuarto grupo que se le inoculo una dosis menor de hormonas 12.5 µg. de Norethynodrel, 0.5 µg. de Mestranol, o 12.5 µg. de Norethynodrel y 0.5µg. de Mestranol, y la frecuencia de administración se redujo a una por semana, pero se prolongo el tratamiento por 14 semanas, el resultando fue un incremento en la incidencia de caries de forma significativa en comparación con la de control que recibieron mayores dosis, histológicamente el diámetro y el número de los túbulos granulare disminuyo, como se aprecia en la tabla 16. El efecto de estas dos hormonas fue la formación de lesiones cariosas, así como causaron un retardo significativo en el crecimiento y desarrollo de las glándulas salivales.

Tabla N°13. Efecto del Mestranol, inyectado dos veces a la semana, sobre la caries dental y la glándula Submandibular.

	No H. (8 ratas)	10 ud. (11 ratas)	20ud. (11 ratas)
Absoluto	N°. Lesiones 4.1±0.61	Cariosas por 5.9±0.41	Ratas. 5.0±0.62
Relativo	4.1±0.61	6.1±0.57	5.5±0.62
	T.C.G de la	Submandibular	
N° por sq mm	32.7±1.00	30.2±0.45*	28.5±0.53**
Diámetro (μ)	11.7±0.14	11.3±0.08†	10.7±0.08

*p<0.05;**p<0.0005;†p<0.0025;||p<0.0001

Tabla N°14. Efecto del Norethynodrel, Mestranol, ó la combinación de ambos por doce semanas sobre la incidencia en la Caries Dental y las Glándulas Salivales.

	No Hormona (12 ratas)	Norethy nod 492.5 μg. (12 ratas)	Mestran ol 7.5μg. (12 ratas)	Norethyn odrel492.5 μg. Mestranol 7.5μg. (13 ratas)
N°.Lesiones	cariosas	por	ratas	
Absoluto	5.8±0.62	7.4±0.67	6.8±0.57	7.6±0.42†
Relativo	5.8±0.62	7.5±0.66	6.8±0.67	7.6±0.42†
	T.C.G	de la	Submandibula	
N° por sq mm	154.7±1.1	124.7±1.4	124.0±3.5	128.3±2.4
Diámetro (μ)	40.1±0.	33.8±3.5	34.1±0.14	34.7±0.14

†p<0.025;||p<0.001

Tabla N°15. Efectos de grandes dosis de Norethynodrel, Mestranol, ó su combinación sobre la incidencia de la caries dental y las glándulas salivales.

	N° de lesiones cariosas		T.C.G	
	Absoluto	Relativo	Diámetro	N° por sq mm
No-hormona (12 ratas)	9.0±0.64	9.8±0.60	43.0±0.15	142.3±2.1
Norethynodrel 625µg. (15 ratas)	12.5±0.51	12.5±0.51§	38.1±0.06	117.7±2.4
Mestranol 25µg. (16 ratas)	10.6±0.45*	10.9±0.44	36.4±0.06	106.4±1.9
Norethynodrel 625 µg. y Mestranol 25µg. (16 ratas)	11.9±0.32	12.8±0.33	36.9±0.13	118.4±2.1
Norethynodrel 1250 µg. (18 ratas)	12.9±0.54	13.1±0.51	37.7±0.19	114.6±1.9
Mestranol 50µg. (16 ratas)	12.3±0.71§	12.5±0.68‡	36.0±0.08	109.8±2.8

*p<0.05;‡p<0.01;§p<0.005;||p<0.001.

Tabla N° 16. Efectos de Bajas Dosis de Norethynodrel, Mestranol, ó su combinación, sobre la incidencia en la caries dental y las glándulas salivales.

N° de lesiones cariosas

T.C.G de la G.S

	Absoluto	Relativo	Diámetro	N° por sq mm
No-hormona (14 ratas)	11.9±0.57	12.6±0.62	50.0±0.0.36	134.0±1.93
Norethynodl 12.5µg. (16 ratas)	14.4±0.60‡	14.8±0.61†	42.6±0.0.68	120.4±1.77
Mestranol 0.5µg. (14 ratas)	14.4±0.85†	15.1±0.77†	41.5±0.0.44	118.2±1.30
Norethynodrel 12.5 µg. y Mestranol 0.5µg. (16 ratas)	14.6±0.63§	15.6±0.69§	41.8±0.0.40	118.8±1.51

‡p<0.01; §p<0.005;||p<0.001;†p<0.025.

Más tarde Liu y col ⁴⁹, emplean otro anticonceptivo como es el Medroxyprogesterona y Ethynylestradiol, los resultados obtenidos de las ratas en tratamiento fue un incremento significativo en la incidencia de caries en comparación con las de control. En menor proporción el Ethynylestradiol causó la disminución del diámetro y número de los túbulos granulares de la glándula submandibular en comparación con las de control. El tratamiento con Medroxyprogesterona resulto en un

aumento, en los criterios anteriormente mencionados, como lo podemos apreciar en la tabla 17.

Tabla N°17. Efecto del Ethynylestradiol y Medroxyprogesterona en la Glándula Salival y la Caries dental.

Tratamiento	N° de lesiones cariosas	T.C.G de la G. S	
		Diámetro	N°/mm ²
Control	10.8±0.36	42.1±0.16	74.0±0.60
Ethynylestradiol 20µg. (20 ratas)	12.3±0.37 c	39.6±0.16 e	66.1±0.80 e
Ethynylestradiol 40µg. (19 ratas)	12.1±0.42 b	39.2±0.11 e	60.5±0.65 e
Medroxyprogesterone 25µg. (20 ratas)	12.1±0.36 b	44.8±0.13 e	78.1±0.99 d
Medroxyprogesterone 125µg. (18 ratas)	12.1±0.38 b	45.7±0.11 e	78.8±0.75 e

C= $p < 0.01$; d= $p < 0.005$; e= $p < 0.001$ diferencias significativas comparadas con las de control.

Como podemos observar los estudios en animales soportan el efecto de las hormonas esteroideas sobre manifestaciones estructurales de las glándulas salivales y el incremento de lesiones cariosas, sin embargo los estudios en humanos que evalúan esta teoría son muy escasos. Se han realizado algunos experimentos controlados que nos han ayudado a aclarar un poco más los aspectos involucrados en este proceso

en humanos. Ya que la mayoría de las investigaciones se han realizado en animales de experimentación.

Hernandez.,(1986) evaluó la saliva en 110 adolescentes sin lesiones sistémicas que pudiesen afectar la funcionalidad de las glándulas salivales. La saliva se obtuvo mediante canulación del (conducto de Stenon) de la parótida izquierda, se cronometró el tiempo requerido por cada paciente para vertir 1 ml de saliva, dato éste que se empleó para medir la funcionalidad glandular y obtener el volumen total de saliva. Esta cantidad de saliva fue enviada al laboratorio para análisis de electrolitos (Na, K, Ca, Cl).⁵⁰

En cuanto al Sodio la mayor variabilidad ocurre en la mujer en el grado V según Tanner, el estradiol está a nivel plasmático de 77.2 pg/ml y en el hombre en el grado III según Tanner, el mismo (estradiol) alcanza un valor plasmático de 17 pg/ml.

El curso del Potasio en ambos sexos es antagónico al Sodio. El Potasio sigue una trayectoria paralela excepto en el grado III en el cual sube en el hombre, el nivel plasmático de estradiol es de 17 pg/ml, y desciende considerablemente en el grado V, donde el estradiol se encuentra a nivel plasmático en 24 pg/ml. En la mujer se presenta mayor en los grados I y II, donde el nivel plasmático de estradiol se ubica en 7.5 y 16.7

pg/ml; ocurriendo un descenso en el grado V donde el estradiol en las mujeres se ubica en 77.2 pg/ml.

Los Cloruros son los electrolitos que más variaciones ofrecen en ambos sexos con altibajos verdaderamente vertiginosos; estos son totalmente antagónicos entre ambos sexos en los grados I, II y IV para luego igualarse en el grado V. En el varón en el grado II el nivel sube marcadamente y el nivel plasmático de estradiol se encuentra en 10 pg/ml, para elevarse en el grado V con un estradiol plasmático 24 pg/ml. En la mujer en el grado IV el cloruro desciende y el estradiol se encuentra en 56.8 pg/ml, para luego subir súbitamente en el grado V donde el estradiol plasmático se encuentra en 77.2 pg/ml.

En cuanto al Calcio, las fluctuaciones son aproximadamente paralelas en ambos sexos; en hombres sus niveles son mayores en los grados I, II y III, donde el estradiol plasmático se encuentra en 7,10,17 pg/ml. Respectivamente en los grados IV y V el mismo (estradiol) se ubica en 21 y 24 pg/ml y el Calcio desciende. En los hombres el pico más alto se halla en el grado III. En las mujeres el Calcio en los grados I, II, III, sube paulatinamente observándose niveles plasmáticos de estradiol de 7.5,16.7,30.0 pg/ml pero en el grado IV se alcanzas sus más altos niveles, acompañada de un estradiol

plasmático en 56.8 pg/ml y en el grado V se observa un descenso. La mayor variabilidad en ambos sexos se halla en el grado III. ⁵⁰

6. DISCUSION

La caries dental constituye una de las enfermedades más prevalentes a nivel mundial, que ataca las estructuras duras del diente especialmente durante la infancia y la adolescencia.

La adolescencia ha sido descrita como el período entre la niñez y la edad adulta en la cual se suceden grandes cambios ²¹. Desde el punto de vista odontológico se ha completado la erupción de los dientes permanentes y la oclusión se ha estabilizado. Así mismo, se ha reportado un incremento en los índices de caries dental en el grupo de las adolescentes. Mansbridge ⁵, Backer y col ⁶ entre otros, reportaron un aumento significativo en el índice CPOS en las niñas en edades entre 11 y 13 años en Escocia. En Venezuela tres estudios nacionales ¹²⁻¹⁴ y estudios locales ¹⁵ confirman este resultado. Por el contrario Marlay⁷ y Kelly ⁸ indicaron una mayor incidencia de caries en los niños en edades entre 12 y 17 años. Como podemos observar los reportes en la literatura referentes al tema resultan controversiales.

Las investigaciones analizadas en esta monografía nos indican que en los adolescentes existen factores fisiológicos, como la aparición de las hormonas esteroideas, las cuales parecieran estar asociadas con una mayor predisposición en el desarrollo

de lesiones de caries dental en esta etapa del desarrollo humano. Aun cuando los estudios en humanos son escasos se ha realizado un número considerable en animales experimental. En este sentido, Lacassagne³⁸ observó que estructuras tales como los túbulos contorneados de la glándula submaxilar en ratones machos eran mas grandes y contenían mas gránulos que los ratones hembras y sugirió que estas modificaciones estructurales podrían corresponderse con variaciones hormonales. Por otro lado, Shafer y Muhler⁴² confirmaron que las hormonas esteroideas producían cambios histológicos en las glándulas salivales en animales experimentales. Ellos demostraron que la presencia de estas hormonas causaban cambios en los túbulos contorneados granulares de las glándulas submaxilares pero no en la glándula parótida y sublingual. Al referirse mas específicamente a cada una de las hormonas, ellos encontraron que la administración de la hormona testosterona a los animales machos controles o gonadectomizados inducía la formación de túbulos mas grandes con mayor cantidad de gránulos que llenaban la célula produciendo abultamiento de la misma, lo que comprometía la funcionalidad de la glandular e inducía el desarrollo de un mayor número de lesiones de caries; mientras que en los animales gonadectomizados que no recibieron la hormona los túbulos eran mas pequeños con menor contenido granular y desarrollaron un menor numero de lesiones cariosas

⁴². Por otra parte, la aplicación de dietilstilbestrol (estrógeno) a los animales machos control simula y potencializa el efecto de la castración en cuanto al número y tamaño de los túbulos granulares, en cuanto al desarrollo de lesiones de caries en los machos controles con dietilstilbestrol disminuyó el número de lesiones de caries, mientras que en los machos castrados se produjo un aumento en la caries dental⁴³. En cuanto a las hembras que recibían dietilstilbestrol, encontraron por el contrario que tanto las controles como en las castradas se producía un incremento en el número de lesiones de caries aun cuando los cambios histológicos de los túbulos contorneados eran similares al de los animales machos gonadectomizados.

Por una parte, claramente, pareciera existir una asociación entre la presencia de la hormona y los cambios histológicos en los animales machos ya que la disminución de la cantidad de hormona debido a la castración produjo un efecto contrario en la histología de las glándulas salivales al observado en los animales controles a los cuales se les administró testosterona, y por otra, que el efecto de las hormonas masculina y femenina parecieran tener blancos de acción diferentes en los túbulos granulares contorneados de la glándula submaxilar.

Los resultados de Shafer y Muhler ⁴²⁻⁴³ demostraron que los animales controles de ambos sexos poseen túbulos de tamaño y

numero similar con una relativa ausencia de gránulos, esto ultimo, podría asociarse con una biosíntesis de proteínas (gránulos) disminuida, por lo tanto si esta aseveración es cierta podría inferirse que la administración de la hormona testosterona pareciera activar la biosíntesis de las proteínas en las células en estos conductos incrementando de esta forma la cantidad de gránulos presentes, mientras que los dietilstilbestrol parecieran inhibir este proceso en los animales machos. Debido a que el incremento en los niveles de testosterona aumenta la cantidad de gránulos y compromete funcionalidad de la célula esto podría traducirse en una alteración de la composición del fluido salival lo que de una forma podría explicar el mayor número de lesiones de caries en estos animales.

Es interesante llamar la atención en cuanto al efecto del dietilstilbestrol, en la histología de los túbulos granulares contorneados de la glándula submaxilar. La administración de esta hormona (estrógeno) simula el efecto de la castración tanto en animales machos como en las hembras, sin embargo, aun cuando los cambios histológicos son similares, el comportamiento en cuanto al desarrollo de la caries dental es diferente en las hembras controles que en los machos controles, lo que nos indica que esta hormona además de producir un cambio en la histología del túbulos e inhibir la síntesis de

gránulos, en los animales hembras controles podría estar afectando otro de los procesos que se llevan a cabo en los túbulos durante la producción del fluido salivar, como por ejemplo, la reabsorción de electrolitos, lo cual si podría incidir directamente en la composición de la saliva. Un estudio piloto realizado en mujeres que recibían hormona anticonceptiva demostró un incremento en la capacidad amortiguadora de la saliva al compararlas con las mujeres controles que no recibían ninguna hormona (Resultados no publicados), lo que nos indica que la saliva formada en presencia de la hormona anticonceptiva (estrógeno) contiene concentraciones incrementadas de compuestos amortiguadores los cuales podrían controlar las fluctuaciones del pH en la saliva y placa. Sin embargo, se ha reportado un mayor número de lesiones de caries en niñas adolescentes así como, en los animales experimentales tratados con las hormonas esteroideas (estrógeno) lo cual contradice el hallazgo ya que en este caso se esperaría una menor susceptibilidad a desarrollar las lesiones de caries. De acuerdo a este resultado podríamos inferir que la presencia, por si solo, en la saliva de concentraciones adecuadas de amortiguadores no son suficientes para controlar el proceso carioso, es necesaria la participación de otros elementos como el calcio y fosfato cuyo papel en el proceso de desmineralización es determinante. Por lo tanto, podría pensarse que a pesar que las

concentraciones de sustancias amortiguadoras están incrementadas en la saliva, la hormona podría estarse alterando el proceso de reabsorción a nivel de los túbulos lo cual repercutiría en la concentración de estos y otros iones en el fluido salival final. El estudio realizados por Hernández ⁵⁰ en el cual analizó el contenido electrolítico de la saliva en pacientes en las distintas etapas de la pubertad, reporto fluctuaciones en el contenido de sodio, potasio, cloruros y calcio durante estas etapas.

En contraste, cuando se evaluó el efecto de la hormona en los machos controles⁴³ donde están presentes tanto la testosterona como el dietilstilbestrol, el número de lesiones de caries bajo. Una posible explicación podría ser que la testosterona inhibe el efecto que ejerce esta hormona en el desarrollo de caries dental

Por su parte, la hormona estradiol como otros tipos de estrógenos en todos los estudios evaluado, produjo una disminución tanto del tamaño como numero de los túbulos contorneados granulares de la glándula submaxilar o submandibular, así como, un incremento en el número de lesiones cariosas tanto en animales machos como hembras ⁴³⁻⁴⁹ lo que soporta lo explicado para la hormona dietilstilbestrol.

En este mismo sentido, Liu y col ⁴⁶⁻⁴⁹ demostraron que tanto el estradiol como otros tipos de estrógeno disminuían el número y

tamaño de los túbulos así como producían un aumento en el número de lesiones de caries. Sin embargo la Progesterona, hormona de origen esteroideo, induce el mismo efecto a nivel de los cambios histológico, pero este cambio no está asociado a un incremento en la formación de lesiones de caries dental, lo que pareciera que a diferencia de las otras hormonas, tales como el estradiol, esta no tiene efecto a nivel de recambio electrolítico durante la formación del fluido salival.

Finalmente, podemos sugerir a partir de esta revisión que los resultados relacionados con el tema son controversiales y no hay una explicación clara a partir de la cual podamos sacar una conclusión exacta del efecto de las hormonas esteroideas en el desarrollo de la caries dental, por lo que se recomienda realizar más investigaciones que nos permitan aclarar el posible papel de estas hormonas en el desarrollo de la caries en esta etapa del desarrollo humano.

7. CONCLUSION

Para concluir podríamos sugerir que tanto los andrógenos como los estrógenos alterar la estructura y funcionalidad de las glándulas salivales lo cual podría tener un efecto en la composición de la saliva convirtiéndose esto en un factor de riesgo para el desarrollo de lesiones de caries.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Miller WD. The Microorganisms o the hum mouth. Philadelphia: the SS White Dental Nsgco,1890. Reprinped 1973
2. Katz S, Mc Donald JL, Stookey GK. 1976. Dental Caries etiology and approach. In: Preventive Dentesty in Action. Publishing upper Montelair, New Jersey 276-293
3. Marsh PH. Microbilogic aspect of dental plaque on dental caries. Dent Clin North Am 1999;43(4):599-614
4. Fejerskov O. Concepts of dental caries an their consequences for understanding the disease. Community Dent Oral epidemiol 1997; 25:5-12.
5. Mansbridge, J.N. The prevalence of dental caries in relation to maturity. Arch. Dis. Child.,(Mar) 1958.,33:171,455-465
6. Backer-Dirks.O, Logitudinal dental caries study in children 9-15 yeARS OF AGE. ARCH. ORAL. BIOL., sPECIAL sUPP (jUKY) 1961.,6:94-108
7. Marlay E. Dental caries and the adolescent girl in Brisbane. Australian Dental1970. Journal, June, 204-205
8. Kelly. J.,Vital Health Stat 1974(11),n°144, United States Public Health Service
9. Steven m. Adair. Epidemiología y mecanismo de la enfermedad dental. En Pinkham. Odontología Pediátrica. Editorial Mc Graw-Hill. Tercera Edición,2001. Cáp.36, Pág.635-636
10. Vigal R, Portocarrero C. Prevalencia de Caries Dental en Poblaciones Escolares de las localidades de Ticapampa y Catac, Departamento de Ancash 1999. Tribuna estomatológica 2001.1(2).
11. Alfano, Drummond, Gutentag. Estudio epidemiológico de una población rural de Guatemala.. National Symposium on Dental Nutrition, University of Iowa Press. Pág. 23-35,1979.
12. Cova R. y Lozada I. Estudio para la planificación Integral de la Odontología en Venezuela. Área de Salud oral. Publicación oficial del ministerio de Sanidad y Asistencial 1968-1972. Dep. de Odontología Sanitaria. Pág. 25-36,1972.

- ¹³. Mijares A, Méndez de Mijares M, Tovar O. Aspectos Odontológicos. División de Investigaciones Biológicas, Departamento de Odontología. FUNDACREDESA Venezuela 1995.
14. Rivera L, Acevedo AM, Nuñez A. National survey of dental carie prevalence in 6-8, 12 and 15 year old children in Venezuela. Final report WHO/PAHO. 1997
- ¹⁵. Acevedo AM, Rivera L, Nuñez A, Rojas-Sánchez F, Sintés J Volpe A. Prevalence of Dental Caries in the Capital Region of Venezuela. Rev Venez Invest Odont; 2000.,1 (1): 32-37
- ¹⁶. Ugarte F. Pubertad normal. En Pediatría Meneghella Meneghella R., E. Fautá N., E. París M., T.F. Puga. Pediatría Meneghella. Quinta Edición. Editorial Médica Panamericana. Tomo ².Cáp 313: 1895-1914.
- ¹⁷. Job J C,Canlorbe. Glándulas sexuales. En Endocrinología Pediátrica y Crecimiento. Job J C, Pierson M. Editorial Científico-Médica. Barcelona. Madrid. Cáp 5: 225-302.1983
- ¹⁸. Fernández M. Endocrinología de la Pubertad y correlación con eventos puberales. En Medicina del Adolescente Aproximación del adolescente sano. Sileo E. Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. Div. Salud del niño y adolescente. Programa PROAMA.1992
- ¹⁹. Styne. D. et al. Pubertad normal y anormal en la mujer, en: Clínicas Pediátricas de Norteamérica. Endocrinología. Ed. Interamericana. W.B. Saunders. Philadelphia. Pág. 131, 1979.
- ²⁰. Méndez H. Y col. Estudio Nacional de crecimiento y desarrollo humano de la República de Venezuela. Public. Ofic. Del Ministerio de la secretaria FUNDACREDESA Venezuela.1996
- ²¹. Tanner, J.M. Growth and Endocrinology of the Adolescent, in Endocrine and Genetic Diseases of Childhood. By Carder, L. 2 Ed. W.B. Sauders. Philadelphia, pág.131, 1975.
- ²². Penny, R. Testículo, en "Clínicas Pediátricas de Norteamérica Endocrinología. Ed. Interamericana, México. W. B. Saunders Co. Phildelphia, pág. 109, 1979.
- ²³ Guyton A. Tratado de fisiología Médica. Quinta edición. Interamericana. McGraw-Hill.Cáp 55. Pág 643-654.1994

- ²⁴. Winter J.S.D, Hughes I.A, Reyes F.I et Faiman C. Pituitary-gonadal relations in infancy. II Patterns of serum gonadal steroid concentrations in man from birth to two years of age. *J.clin.Endocr*;1976.42,679
- ²⁵. Angsusingha K, Kenny F. M, Nankin H. R et Taylor F. H. Unconjugated estrone, estradiol, FHS and LH, in prepuberal and pubertal males and females. *J. Clin Endocr.*,pág 67,417. 1978.
- ²⁶. Bidlingmaierm F. Wagner-Barnack F, Butenandt O. et Knorr D. Plasma estrogens in child-hood and puberty. *Pediat.Res*;1973.7,901
- ²⁷. Winter J.S.D. et Faiman C. The development of cyclic pituitary-gonadal fuction in adolescent females *J.clic.Endocr*1973;37,714
- ²⁸. Sanabria A. Clínica Endocrinológica. 2da Edición de la Biblioteca de Caracas.Pág 324-335.
- ²⁹. Forest M.G, Sizonenko P.C, Cathard A.M et Bertrands J. Hipophyso-gonadal fuction in humans during the first years of life. I. Evidendence for testicular activity in early infancy. *J.clin.Invest*:1974,53,819.
- ³⁰. Forest M.G, Peretti E de et Bertrand J. Hypothalamic-pituitary-gonadal relations in man from birth to puberty. *Clin.Endocr*:1976,5,551
- ³¹. Fournier J.L, Saint-Aubert P, Ponte C, Gaudier B, Walbaum R, Farriaux J.P et Fontaine G. Etude nosologique de l'hermaphrodisme vrai et de la dysgénésis gonadique mixte asymétrique. *Ann. Pédiat. (paris)*;197623,763.
- ³². Winter J.S.D et Faiman C. Pituitary-gonadal relations in male children and adolescents. *Pediat. Res*;1972,6,126
- ³³. Toublanc J.E, Grenier J, Nahoul K, Scholler R et Canlorbe P. O estrogènes et testostérone plasmatiques chez la fille normale. Applications á la pathologie. *Arch.franc.Pédiat*;1975,32,941
- ³⁴. Gupta D, Attanasio A. Et Raaf S. Plasma androgen and estrogen concentrations in children during adolescence. *J.clin.Endocr*;1976,40,636

- ³⁵. Quissell D.O. Annales New York Academy of Sciences. Steroide Hormone Analysis in Human saliva.
- ³⁶. Utilidad de la saliva como fluido de diagnostico. Medina. M, merino. L, Gorodner, J. www.webodontologica.com/odon-arti-uti-saliv.asp
- ³⁷. Orban. Histología y Embriología Bucal. S.N. Bhaskar. 9na Edición. By the C.V. Mosby Company. 368-405. 1980.
- ³⁸. Wainwright w.: Human saliva, inorganic phosphones content of resting saliva of 650 healthy individuals, J. Dent. Res. 22, 403-414. 1943
- ³⁹. Lacassagne, A. A dimorphism sexual de la glan, sous-maxillaire chez la souns. Conept Rend. Socité de Biologie. 133, 181. 1940
- ⁴⁰. Li Pschutz, A. Steroid hormones and tumors. Baltimore, 1950. The Williams and Wikins Co.
- ⁴¹. Junqueira L, Fajer. A, rabinobith. M. And Frankental ,L. Biochemical observation; on the sexual dimorphisin of mice sub-maxillary glands. J. Of All. Comp. Phip 34:129, 1949.
- ⁴². Shafer W, Muhler J. Effect of gonadectomy and sex hormones on the estructure of the rat salivary glands. J. D. Res. Vol 32 N°2. 262-68. April 1953.
- ⁴³. Shafer W, Muhler. J, The Effect of estradiol y diethylstilbestrol on dental caries, fluorine metabolism, and the salivary glands of intact and gonadectomize rats. J. D. Res. vol. 33, N°6, 842-848. December 1954.
- ⁴⁴. Muhler J, Shafer W. The Effect of varios Androgens and Estrogen on Dental Caries in the rats. J. D. Res. Vol 34 N°5, 661-65, October 1955
- ⁴⁵. Bixler. D, Muhler. J, Shafer. W. The Effect of sex Hormones on dental caries in desalivated rats. J. D. Res. Volume 36 N° 5. 709-712. October 1957.
- ⁴⁶. Frank Liu, Lofgren R, Hoots. I, Effect of steroid Hormones on dental caries and salivary glands in female rats. J. Dent. Res. 45:1236, 1966.

- ⁴⁷. Frank. Liu. Effect of estrogen, Thyroxin, and their combination on dental caries and salivary glands in ovariectomized and intact female rats. J. Dent. Res. Vol.46,N° 3. May-June 1967.
- ⁴⁸. Frank. L. Influence of some steroid contraceptives on incidence of dental caries and changes in salivary glands in female rats. J. Dent. Res. Vol. 47.N° 6. 1047-1055.November-December 1968.
- ⁴⁹. Frank. L, Hsien. L, Effect of some contraceptives steroids on Growth and development of salivary glands and incidence of dental caries in female rats. J. Dent. Res. Vol. 48 N° 3.476-482. May-June 1969.
- ⁵⁰. Hernandez G. Variaciones electrolíticas en saliva parotídea en un grupo de adolescentes. Sociedad Colombiana de Cirugía Maxilofacial. Vol. 1. Octubre 1986

-
1. Miller WD. The Microorganisms o the human mouth. Philadelphia: the SS White Dental Nsgco,1890. Reprinped 1973
 2. Katz S, Mc Donald JL, Stookey GK. 1976. Dental Caries etiology and approach. In: Preventive Dentesty in Action. Publishing upper Montelair, New Jersey 276-293
 3. Marsh PH. Microbilogic aspect of dental plaque on dental caries. Dent Clin North Am 1999;43(4):599-614
 4. Fejerskov O. Concepts of dental caries an their consequences for understanding the disease. Community Dent Oral epidemiol 1997; 25:5-12.

-
5. Mansbridge, J.N. The prevalence of dental caries in relation to maturity. Arch. Dis. Child.,(Mar) 1958.,33:171,455-465
 6. Backer-Dirks.O, Logitudinal dental caries study in children 9-15 yearS OF AGE. ARCH. ORAL. BIOL., sPECIAL sUPP (jUKY) 1961.,6:94-108
 7. Marlay E. Dental caries and the adolescent girl in Brisbane. Australian Dental1970. Journal, June, 204-205
 8. Kelly. J.,Vital Health Stat 1974(11),n°144, United States Public Health Service
 9. Steven m. Adair. Epidemiología y mecanismo de la enfermedad dental. En Pinkham. Odontología Pediátrica. Editorial Mc Graw-Hill. Tercera Edición,2001. Cáp.36, Pág.635-636
 10. Vigal R, Portocarrero C. Prevalencia de Caries Dental en Poblaciones Escolares de las localidades de Ticapampa y Catac, Departamento de Ancash 1999. Tribuna estomatológica 2001.1(2).
 11. Alfano, Drummond, Gutentag. Estudio epidemiológico de una población rural de Guatemala.. National Symposium on Dental Nutrition, University of Iowa Press. Pág. 23-35,1979.
 12. Cova R. y Lozada I. Estudio para la planificación Integral de la Odontología en Venezuela. Área de Salud oral. Publicación oficial del ministerio de Sanidad y Asistencial 1968-1972. Dep. de Odontología Sanitaria. Pág. 25-36,1972.
 13. Mijares A, Méndez de Mijares M, Tovar O. Aspectos Odontológicos. División de Investigaciones Biológicas, Departamento de Odontología. FUNDACREDESA Venezuela 1995.
 14. Rivera L, Acevedo AM, Nuñez A. National survey of dental carie prevalence in 6-8, 12 and 15 year old children in Venezuela. Final report WHO/PAHO. 1997
 15. Acevedo AM, Rivera L, Nuñez A, Rojas-Sánchez F, Sintes J Volpe A. Prevalence of Dental Caries in the Capital Region or Venezuela. Rev Venez Invest Odont; 2000.,1 (1): 32-37

-
16. Ugarte F. Pubertad normal. En *Pediatría Meneghello* Meneghello R., E. Fauta N., E. París M., T.F. Puga. *Pediatría Meneghello*. Quinta Edición. Editorial Médica Panamericana. Tomo 2. Cáp 313: 1895-1914.
17. Job J C, Canlorbe. Glándulas sexuales. En *Endocrinología Pediátrica y Crecimiento*. Job J C, Pierson M. Editorial Científico-Médica. Barcelona. Madrid. Cáp 5: 225-302.1983
18. Fernández M. Endocrinología de la Pubertad y correlación con eventos puberales. En *Medicina del Adolescente Aproximación del adolescente sano*. Sileo E. Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. Div. Salud del niño y adolescente. Programa PROAMA.1992
19. Styne. D. et al. Pubertad normal y anormal en la mujer, en: *Clínicas Pediátricas de Norteamérica*. Endocrinología. Ed. Interamericana. W.B. Saunders. Philadelphia. Pág. 131, 1979.
20. Méndez H. Y col. Estudio Nacional de crecimiento y desarrollo humano de la República de Venezuela. Public. Ofic. Del Ministerio de la secretaria FUNDACREDESA Venezuela.1996
21. Tanner, J.M. Growth and Endocrinology of the Adolescent, in *Endocrine and Genetic Diseases of Childhood*. By Carder, L. 2 Ed. W.B. Sauders. Philadelphia, pág.131, 1975.
22. Penny, R. Testículo, en "Clínicas Pediátricas de Norteamérica Endocrinología. Ed. Interamericana, México. W. B. Saunders Co. Phildelphia, pág. 109, 1979.
23. Guyton A. Tratado de fisiología Médica. Quinta edición. Interamericana. McGraw-Hill. Cáp 55. Pág 643-654.1994
24. Winter J.S.D, Hughes I.A, Reyes F.I et Faiman C. Pituitary-gonadal relations in infancy. II Patterns of serum gonadal steroid concentrations in man from birth to two years of age. *J.clin.Endocr*;1976.42,679
25. Angsusingha K, Kenny F. M, Nankin H. R et Taylor F. H. Unconjugated estrone, estradiol, FHS and LH, in prepubertal and pubertal males and females. *J. Clin Endocr.*, pág 67,417. 1978.
26. Bidlingmaierm F. Wagner-Barnack F, Butenandt O. et Knorr D. Plasma estrogens in child-hood and puberty. *Pediat.Res*;1973.7,901

-
- ²⁷. Winter J.S.D. et Faiman C. The development of cyclic pituitary-gonadal function in adolescent females J.clin.Endocr1973;37,714
- ²⁸. Sanabria A. Clínica Endocrinológica. 2da Edición de la Biblioteca de Caracas.Pág 324-335.
- ²⁹. Forest M.G, Sizonenko P.C, Cathard A.M et Bertrands J.Hipophyso-gonadal fuction in humans during the first years of life. I. Evidendence for testicular activity in early infancy.J.clin.Invest:1974,53,819.
- ³⁰. Forest M.G,Peretti E de et Bertrand J. Hypothalamic-pituitary-gonadal relations in man from birth to puberty.Clin.Endocr:1976,5,551
- ³¹. Fournier J.L,Saint-Aubert P, Ponte C, Gaudier B, Walbaum R, Farriaux J.P et Fontaine G. Etude nosologique de l'hermaphrodisme vrai et de la dysgénésis gonadique mixte asymétrique.Ann. Pédiat. (paris);197623,763.
- ³². Winter J.S.D et Faiman C. Pituitary-gonadal relations in male children and adolescents.Pediat. Res;1972,6,126
- ³³. Toublanc J.E, Grenier J, Nahoul K, Scholler R et Canlorbe P. O estrogènes et testostérone plasmatiques chez la fille normale. Applications á la pathologie.Arch.franc.Pédiat;1975,32,941
- ³⁴. Gupta D, Attanasio A. Et Raaf S. Plasma androgen and estrogen concentrations in children during adolescence.J.clin.Endocr;1976,40,636
- ³⁵. Quissell D.O. Annales New York Academy of Sciences.Steroid Hormone Analysis in Human saliva.
- ³⁶. Utilidad de la saliva como fluido de diagnostico. Medina. M, merino. L, Gorodner, J. www.webodontologica.com/odon-arti-uti-saliv.asp
- ³⁷. Orban. Histología y Embriología Bucal. S.N. Bhaskar.9na Edición. By the C.V. Mosby Company.368-405.1980.
- ³⁸. Wainwright w.: Human saliva, inorganic phosphorus content of resting saliva of 650 healthy individuals, J. Dent. Res.22, 403-414.1943
- ³⁹. Lacassagne, A. A dimorphism sexual de la glan, sous-maxillaire chez la souns. Conept Rend. Société de Biologie.133,181.1940

-
- ⁴⁰. Li Pschutz, A. Steroid hormones and tumors. Baltimore,1950. The Williams and Wikins Co.
- ⁴¹. JunqueiraL, Fajer. A, rabinobith. M. And Frankental ,L. Biochemical observation; on the sexual dimorphisin of mice sub-maxillary glands. J. Of All. Comp. Phip 34:129,1949.
- ⁴². Shafer W, Muhler J. Effect of gonadectomy and sex hormones on the estructure of the rat salivary glands. J. D. Res. Vol 32 N°2.262-68. April 1953.
- ⁴³. Shafer W, Muhler. J, The Effect of estradiol y diethylstilbestrol on dental caries, fluorine metabolism, and the salivary glands of intact and gonadectomize rats. J. D. Res. vol. 33,N°6,842-848. December 1954.
- ⁴⁴. Muhler J, Shafer W. The Effect of varios Androgens and Estrogen on Dental Caries in the rats. J. D. Res. Vol 34 N°5,661-65, October 1955
- ⁴⁵. Bixler. D, Muhler. J, Shafer. W. The Effect of sex Hormones on dental caries in desalivated rats. J. D. Res. Volume 36 N° 5.709-712.October 1957.
- ⁴⁶. Frank Liu, Lofgren R, Hoots.I, Effect of steroid Hormones on dental caries and salivary glands in female rats. J. Dent.Res. 45:1236,1966.
- ⁴⁷. Frank. Liu. Effect of estrogen, Thyroxin, and their combination on dental caries and salivary glands in ovarioectomized and intact female rats. J. Dent. Res. Vol.46,N° 3. May-June 1967.
- ⁴⁸. Frank. L. Influence of some steroid contraceptives on inciden of dental caries and changes in salivary glands in female rats. J. Dent. Res. Vol. 47.N° 6. 1047-1055.November-December 1968.
- ⁴⁹. Frank. L, Hsien. L, Effect of some contraceptives steroids on Growth and development of salivary glands and incidene of dental caries in female rats. J. Dent. Res. Vol. 48 N° 3.476-482. May-June 1969.
- ⁵⁰. Hernandez G. Variaciones electrolíticas en saliva parotídea en un grupo de adolescentes. Sociedad Colombiana de Cirugía Maxilofacial. Vol. 1. Octubre 1986