

CAMBIOS EN LAS CONCENTRACIONES DE Na^+ , K^+ Y Cl^- EN LA SALIVA HUMANA INDUCIDOS POR EL CICLO OVÁRICO

Flor Correa¹, Luisa Correa¹, Andrea Da Silva¹, Adriana Gómez¹, Antonio Eblen-Zajjur²

¹Escuela de Medicina. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. ²Laboratorio de Neurofisiología, Departamento de Ciencias Fisiológicas. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo. Valencia, Estado Carabobo. Venezuela

Autor de Correspondencia: Antonio Eblén-Zajjur. Correo: aeblen@uc.edu.ve

Recibido: 4 Febrero 2013. Aceptado: 15 Abril 2013

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. **Materiales y Métodos:** se realizó un estudio correlacional, con una muestra de 68 estudiantes aparentemente 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 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 $13,9\text{mEq.L}^{-1}$; fase 1,93 días, período 18,85 días y mesor $34,84\text{mEq.L}^{-1}$, ($r^2=0,18$; $P=0,0012$), 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: electrolitos, saliva, ciclo ovárico.

Ovarian cycle induced changes of Na^+ , K^+ and Cl^- concentrations in human saliva

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. **Materials and Methods:** In a correlation study with a sample of 68 healthy College students, resting saliva samples were taken, as well as clinical data. Cycle phase values were compared by nonparametric Mann-Whitney test; Pearson correlation analysis and regression were performed with linear and nonlinear fitting functions. **Results:** salivary sodium

concentrations correlate sinusoidally with the menstrual cycle, as detected by regression analysis with free phase sinusoidal fitting functions with amplitude 13.9mEq.L^{-1} , phase 1.93 days, 18.85 days period and 34.84mEq.L^{-1} mesor, ($r^2 = 0.18$, $P = 0.0012$), showing a large decrease during ovulation, the variations in the concentrations of potassium and chloride in saliva do not correlate with the menstrual cycle, the sum of these three ions was correlated with the menstrual cycle following a sinusoidal fit, 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 modify absorption and secretion of electrolytes on salivary glands by a moderate mineralocorticoid effect.

Keywords: Concentrations, electrolyte, saliva, ovarian cycle.

INTRODUCCIÓN

Recientemente, 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 (1) por lo que es probable la existencia de cambios en las concentraciones de Na^+ , K^+ , Cl^- en la saliva inducidos por el ciclo ovárico.

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 y contradictorio.

La concentración hidroelectrolítica salival varía considerablemente entre días, y/o en un mismo día, esto depende de factores inherentes a cada individuo en cada momento (1,2). 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, llevan 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 también lo hacen a nivel del epitelio de las glándulas salivales, por lo tanto determinan cambios en la concentración salival (1,2). Otro factor promotor de la variación de la concentración hidroelectrolítica en la saliva es la velocidad con que ésta fluye 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 (1).

La saliva reviste importancia diagnóstica (3,4) y su contenido hormonal (estradiol y de progesterona) se considera indicador importante de la fecundidad y de función ovárica (5,6). El estradiol salival es usado además para determinar la dinámica folicular (6,7). Los estrógenos salivales se utilizan extensamente para determinar el bienestar fetal, aunque el valor clínico de tales análisis todavía se está discutiendo. La recolección salival contrasta con la toma sanguínea por su facilidad y ausencia de riesgos para el paciente.

Alagendran y Cols., en el 2010 (8) proponen la existencia de un efecto del estrógeno en la actividad de los electrolitos salivares en las mujeres, reportando un incremento del sodio salival iniciando la fase preovulatoria y hasta la fase ovulatoria del ciclo menstrual, a partir de la cual desciende hasta la fase postovulatoria. El potasio salival sigue un patrón similar al del sodio pero de menor magnitud, apreciándose su incremento en la fase ovulatoria, y un descenso de sus concentraciones en la fase preovulatoria y postovulatoria (8,9).

Puskulian en 1972 (10) reportó en un reducido número de voluntarias, cambios electrolíticos en la saliva inducidos por el ciclo menstrual normal, en el que el sodio salival aumentaba durante la menstruación, y se reducía en la fase ovulatoria. El potasio aumentó durante la fase ovulatoria, sin reportarse ningún otro cambio significativo.

La posibilidad de la asociación entre los electrolitos salivales y el ciclo ovárico, permitiría una evaluación sencilla del momento en que se evalúa éste último y podría detectar sus alteraciones.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio: El presente es un estudio descriptivo, correlacional, comparativo, de diseño no experimental, transversal.

Población y muestra: 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 voluntarias, tomándose como criterio de inclusión el estar aparentemente sana en edad comprendida 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 incluyendo 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.

Toma de muestra de saliva: 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 recolectara sin apuro ni estrés, al menos 5mL de saliva basal en un tubo plástico de 10mL con cierre hermético. Las muestras rotuladas se almacenaron a 4°C hasta el momento de su procesamiento en menos de 72 horas.

Determinación de las concentraciones iónicas: 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 concentración de cloro salival fue medida por espectrofotometría digital (Génesys®). La calibración de los equipos se realizó con muestras patrones de concentración certificada para cada electrolito.

Estadística: Las concentraciones electrolíticas (mEq.L⁻¹) se expresaron como mediana (Md) y percentiles 25-75 (P-25 y P-75). 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<0,05. Se utilizó el paquete estadístico de software libre PAST® v2.04 (12).

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.

Tabla 1. Concentraciones de electrolitos salivales durante todo el ciclo ovárico expresadas en mEq.L⁻¹ obtenidas en las 68 voluntarias evaluadas.

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

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 ($P>0,05$).

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).

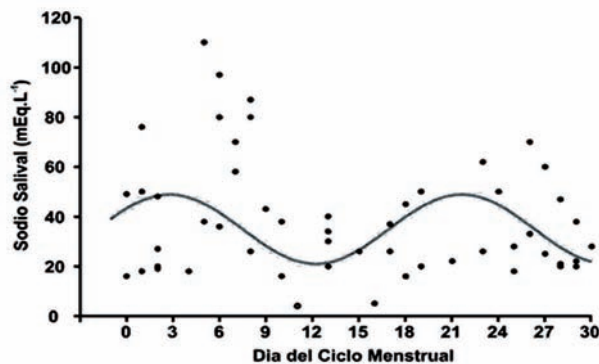


Figura 1. Ajuste sinusoidal entre [Na⁺] salival y el día del ciclo menstrual por análisis de regresión sinusoidal de fase libre, amplitud 13,9 mEq.L⁻¹; fase 1,93 días, período 18,85 días y mesor o valor constante 34,84 mEq.L⁻¹ ($r^2=0,18$; $P=0,0012$).

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.

Se aprecia de igual manera que existe una asociación

Tabla 2. Concentraciones (mEq.L⁻¹) de electrolitos salivales en las fases pre y postovulatoria del ciclo ovárico de 63 voluntarias.

	Pre ovulatorio (n=28)			Post ovulatorio (n=40)				
	n Pre	Md	P25-75	n Post	Md	P-25	U	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

Na⁺/K⁺= cociente [Na⁺] y [K⁺]; SE= suma de [Na⁺]+[K⁺]+[Cl⁻]. Md=mediana; P-25 y P-75: percentiles 25 y 75. Ninguna de las diferencias es significativa (Test de Mann-Whitney).

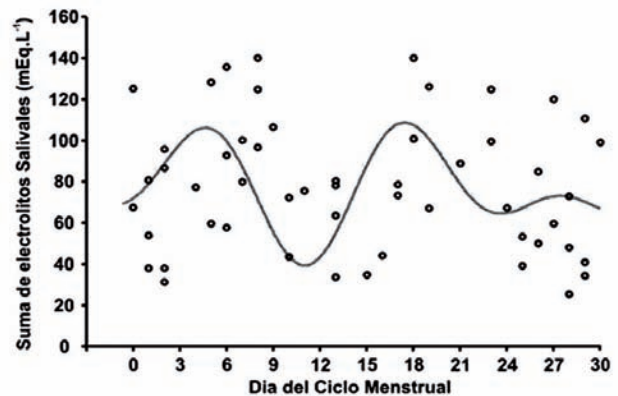


Figura 2. Ajuste sinusoidal entre la suma de electrolitos [Na⁺]+[K⁺]+[Cl⁻] salival y el día del ciclo menstrual por análisis de regresión sinusoidal de fase libre, amplitud de oscilación 19,7mEq.L⁻¹; fase 2,26 días; período 16,5 días y mesor o valor constante de 77,06 mEq.L⁻¹ ($r^2=0,18$; $P=0,0012$).

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.

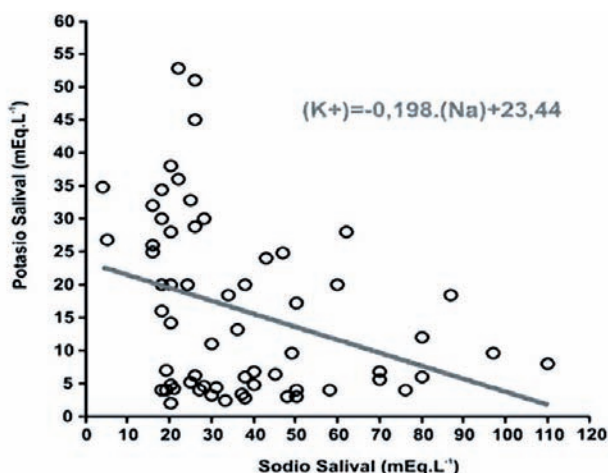


Figura 3. Análisis de regresión entre las concentraciones de sodio y potasio salivales para todo el ciclo menstrual. Se evidencia una asociación lineal inversa entre las dos variables para todo el ciclo menstrual ($r^2=0,114$; $P=0,0067$). La ecuación de regresión se indica en el inserto.

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 en saliva basal en 68 voluntarias, estudiantes universitarias, aparentemente sanas. 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.

La concentración de sodio salival oscila de forma sinusoidal 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. El presente estudio amplía el número de componentes salivales que muestran cambios rítmicos y sus cambios (13).

Es conocido el efecto de los esteroides sobre los flujos iónicos, especialmente sobre las bombas intercambiadores de iones (3,4,5,6). Esto debe ser tomado en cuenta para explicar el efecto directo de hormonas esteroideas como estrógenos y progesterona sobre las secreciones iónicas epiteliales (1,2).

En el caso del potasio y cloro no se observó el fenómeno oscilatorio. Se evidenció una gran dispersión 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. La relación Na/K, que constituye una buena medida de la actividad de la ATPasa Na⁺/K⁺ epitelial, no se diferenció 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 (1-3,5,6). Se aprecia de igual manera que la sumatoria de los iones evaluados (sodio, potasio y cloro) en saliva, 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.

A pesar de ser conocido que el sodio salival aumenta durante la menstruación y descienden en la ovulación (10), hecho que concuerda con los resultados del presente estudio, el cual con un mayor número de muestras y la aplicación de regresiones no lineales, detectó la existencia de oscilaciones en las concentraciones iónicas salivales. Las concentraciones de potasio son independientes de los cambios durante el ciclo ovárico.

Alagendran y Cols, en 2010 (8), 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 salivales, reportando un aumento del sodio en la fase preovulatoria hasta la ovulación y un descenso en la fase postovulatoria, concordando nuevamente con la presente investigación.

Ruiz en 2010 (11) vinculó el estrés con la estomatitis aftosa recurrente (EAR) mediante la asociación de los niveles de cortisol en saliva y la EAR. 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. El cortisol salival muestra un ritmo circadiano que puede afectarse con la actividad del individuo modificando las concentraciones iónicas salivales (13).

Los resultados del presente estudio respaldan el potencial uso de la determinación de las concentraciones iónicas salivales, en especial la del sodio, en la evaluación del ciclo ovárico en humanos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan su agradecimiento a la Lic(a). América Arvelález por su apoyo técnico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Catalán MA, Nakamoto T, Melvin JE. The salivary gland fluid secretion mechanism. *J Med Invest.* 2009;56:192-6.
2. Wheatley CM, Cassuto NA, Foxx-Lupo WT, Snyder EM. Variability in measures of exhaled breath na, influence of pulmonary blood flow and salivary Na. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.* 2010; 27:25-34.
3. Iversen A, Thune I, McTieman A, Emaus A, Finstad SE, Flote V, et al. Ovarian hormones and reproductive risk factors for breast cancer in premenopausal women: the Norwegian EBBA-I study. *Furberg Hum Reprod.* 2011;26:1519-29.

4. Klump KL, Keel PK, Burt SA, Racine SE, Neale MC, Sisk ChL, Boker S. Ovarian hormones and emotional eating associations across the menstrual cycle: An examination of the potential moderating effects of body mass index and dietary restraint. *Int J Eat Disord.* 2013; 46(3):256-63.
5. Belkien LD, Bordt J, Möller P, Hano R, Nieschlag E. Estradiol in saliva for monitoring follicular stimulation in an in vitro fertilization program. *Fertility and Sterility.* 1985; 44(3):322-27.
6. 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; 105:656-60.
7. Yu-cai Lu, Gillian R Bentley, Peter H Gann, Kelly R Hodges, Robert T Chatterton. Salivary estradiol and progesterone levels in conception and nonconception cycles in women: evaluation of a new assay for salivary estradiol. *Fertility and Sterility.* 1999;71:(5):863-8
8. Alagendran S, Archunan G, Enrique A, Guzman RG. Evaluation of Salivary Electrolytes during Normal Menstrual Cycle with Special Reference to Ovulation. *Am J Applied Sci.* 2010; 7(8):1066-72.
9. Lanje MA, Bhutey AK, Kulkarni SR, Dhawle UP, Sande AS. 2010. Serum Electrolytes during Different Phases of Menstrual Cycle. *IJPSR.* 2010;1(10): 435-7.
10. Puzkulian L. Salivary Electrolytes Changes during the Normal Menstrual Cycle. *J Dent Res.* 1972;51:1212-6.
11. Ruiz L. Estrés y su relación etiopatogenica con la estomatitis aftosa recurrente. Departamento de psiquiatría. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, 2010, España.
12. Hammer Ø, Harper DAT, Ryan PD. PAST: Paleontological Statistics Software Package for Education and Data Analysis. *Palaeontologia Electronica* 2001;4:9.
13. Georgopoulos N, Rottstein L, Tsekouras A, Theodoropoulou A, Koukkou E, et. al. Abolished circadian rhythm of salivary cortisol in elite artistic gymnasts *Steroids.* 2011; 76(4): 353-7.