



**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
GRADO EN ODONTOLOGÍA  
CURSO ACADEMICO 2020-2021**

**TRABAJO FIN DE MASTER**

**ODONTOLOGÍA PERSONALIZADA:  
PRIMERA VISITA INTEGRAL.**

**PERSONALIZED DENTISTRY:  
INTEGRATIVE FIRST VISIT.**

AUTORA: María Hernández Sánchez.

TUTORA: Jenifer Martín González.

COTUTORA: Aurea Simón Soro.

SEVILLA, 2021



Facultad de Odontología



## FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

La Dra. Jenifer Martín González, Profesora Contratada Doctor de Patología y Terapéutica y la Dra. Áurea Simón Soro, Profesora Contrato de Acceso al Sistema Español de Ciencia, Investigación y Tecnología, adscritas al departamento de Estomatología de la Universidad de Sevilla, como tutora del trabajo fin de máster.

CERTIFICAN: que el presente trabajo titulado “ODONTOLOGÍA PERSONALIZADA: PRIMERA VISITA INTEGRAL” ha sido realizado por MARÍA HERNÁNDEZ SÁNCHEZ bajo nuestra dirección y cumple a nuestro juicio, todos los requisitos necesarios para ser presentado y defendido como trabajo de fin de máster.

Y para que así conste y a los efectos oportunos, firmo el presente certificado, en Sevilla a 6 de junio de 2021.

D<sup>a</sup> Jenifer Martín González.  
TUTORA

D<sup>a</sup> Áurea Simón Soro  
CO-TUTORA



Facultad de Odontología



D/Dña. MARÍA HERNÁNDEZ SÁNCHEZ con DNI 445133377V alumno/a del Máster Universitario en Odontología Restauradora, Estética y Funcional de la Facultad de Odontología (Universidad de Sevilla), autor/a del Trabajo Fin de Máster titulado: “ODONTOLOGÍA PERSONALIZADA: PRIMERA VISITA INTEGRAL”

**DECLARO:**

Que el contenido de mi trabajo, presentado para su evaluación en el Curso 2020-2021 es original, de elaboración propia, y en su caso, la inclusión de fragmentos de obras ajenas de naturaleza escrita, sonora o audiovisual, así como de carácter plástico o fotográfico figurativo, de obras ya divulgadas, se han realizado a título de cita o para su análisis, comentario o juicio crítico, incorporando e indicando la fuente y el nombre del autor de la obra utilizada (Art. 32 de la Ley 2/2019 por la que se modifica el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, BOE núm. 53 de 2 de Marzo de 2019)

**APERCIBIMIENTO:**

Quedo advertido/a de que la inexactitud o falsedad de los datos aportados determinará la calificación de NO APTO y que asumo las consecuencias legales que pudieran derivarse de dicha actuación.

Sevilla 7 de junio de 2021

(Firma del interesado)

Fdo.: MARÍA HERNÁNDEZ SÁNCHEZ

Agradezco a mi tutora: Jenifer Martín González y a mi  
cotutora: Aurea Simón Soro por su guía, su tiempo,  
dedicación y su paciencia. Y a mis compañeras del “equipo  
saliva” por su apoyo. Sin ellas no habría sido posible la  
elaboración de este trabajo.

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

### 1. INTRODUCCIÓN.

1.1. CONCEPTO ODONTOLOGÍA PERSONALIZADA.

1.2. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA INTEGRACIÓN DE ODONTOLOGÍA PERSONALIZADA EN LA PRACTICA CLÍNICA.

1.3. CARACTERISTICAS DE LA HISTORIA CLÍNICA: ASPECTOS CLÍNICOS, SOCIALES, MÉDICOS Y BIOLÓGICOS.

1.4. MEDIOS CLÍNICOS Y DISCIPLINAS DE ABORDAJE.

1.5. PROS Y CONTRAS DE LA IMPLEMENTACIÓN EN LA CLÍNICA DENTAL.

### 2. OBJETIVOS

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS.

### 4. RESULTADOS.

### 5. DISCUSIÓN.

### 6. CONCLUSIONES.

### 7. BIBLIOGRAFÍA.

### 8. ANEXOS.

## RESUMEN.

**Objetivos:** El presente estudio tiene como objetivo principal la caracterización clínica de los pacientes en Odontología. Esta caracterización incluye demografía, estilo de vida y condición médica del paciente, así como, la recopilación de datos de forma integral y la confección de una base de datos para su procesamiento. Además, como objetivos específicos se exponen: la descripción de antecedentes de interés en la población menopáusica y el análisis de la relación entre la población menopáusica y diferentes variables (consumo de tabaco, consumo de alcohol, alergias, antecedente de hipertensión y cáncer, gastritis y consumo de antibióticos y antisépticos).

**Material y métodos:** Se llevo a cabo un estudio transversal descriptivo observacional con 56 pacientes femeninas de > 40 años de edad que cumplían los criterios de selección fijados en el estudio. Los datos fueron analizados mediante el uso de estadísticas descriptivas y la prueba de Chi-cuadrado de Pearson.

**Resultados:** La edad media de mujeres estudiadas fue de  $58,76 \pm 12,43$  años siendo la mayor parte de encuestadas menores de 60 años (53,57%). Al comparar los estadios de menopausia y correlacionarlos con el hábito tabáquico se obtiene que las variables son independientes. Al igual ocurre con el consumo de alcohol donde no se observan diferencias significativas. La relación de las alergias o el hecho de padecer gastritis tampoco han obtenido valores de significación con la menopausia. A esto le sumamos que antecedentes de hipertensión y el consumo de antibióticos y antisépticos tampoco están relacionados con cambios o estadios de menopausia. En cambio, aparece significación estadística en el caso de antecedentes de cáncer ( $P= 0,03$ ), donde el mayor porcentaje se da en el grupo de pacientes postmenopáusicas con antecedentes de cáncer (52,82%), pero no se puede considerar que sea un factor de riesgo  $OR=0,25$  ( $OR<1$ ).

**Conclusiones:** De todas las variables del estudio solo se observa relación significativa entre los diferentes estadios de la menopausia y presentar antecedente de cáncer. Condicionado especialmente por la edad de las pacientes. A mayor edad, mayor probabilidad de presentar antecedente de cáncer y más tiempo de exposición a cambios hormonales. Futuros estudios son necesarios para demostrar la asociación de las variables estudiadas, así como para, establecer nuevas relaciones.

## ABSTRACT

**Aim:** The present study has as its main objective the clinical characterization of patients in Dentistry. This characterization includes demographics, lifestyle and medical condition of the patient, as well as the collection of comprehensive data and the creation of a database for processing. In addition, as specific objectives are: the description of antecedents of interest in the menopausal population and the analysis of the relationship between the menopausal population and different variables (tobacco consumption, alcohol consumption, allergies, history of hypertension and cancer, gastritis and consumption of antibiotics and antiseptics).

**Materials and Methods:** An observational descriptive cross-sectional study was carried out with 56 female patients > 40 years of age who fulfilled the selection criteria established in the study. Data were analyzed using descriptive statistics and Pearson's Chi-square test.

**Results:** The mean age of the women studied was  $58.76 \pm 12.43$  years, with the majority of surveyed being under 60 years of age (53.57%). When comparing the menopausal stages and correlating them with the smoking habit, it is obtained that the variables are independent. The same occurs with alcohol consumption where no significant differences are observed. The relationship of allergies or the fact of suffering from gastritis have not obtained significance values with menopause either. To this we add that a history of hypertension and the consumption of antibiotics and antiseptics are not related to changes or stages of menopause. On the other hand, statistical significance appears in the case of a history of cancer ( $P = 0.03$ ), where the highest percentage occurs in the group of postmenopausal patients with a history of cancer (52.82%), but it cannot be considered that be a risk factor  $OR = 0.25$  ( $OR < 1$ ).

**Conclusions:** Of all the study variables, we only see a significant relationship between the different stages of menopause and a history of cancer. Especially conditioned by the age of the patients, which means greater knowledge of them and more time of exposure to hormonal changes.

## **1. INTRODUCCIÓN.**

### **1.1. CONCEPTO DE ODONTOLOGÍA PERSONALIZADA:**

La odontología personalizada es la caracterización individualizada del paciente integrando aspectos clínicos, estilo de vida e información médica relevante junto a muestras biológicas <sup>(1)</sup>. Este abordaje integrativo del paciente promueve la prevención, diagnóstico y tratamiento de patologías y/o enfermedades, gracias a la información específica relativa a cada individuo. Además, gracias a los conocimientos científicos que se han ido adquiriendo con el paso del tiempo sobre la base genética y molecular en criterios de salud y enfermedad podemos clasificar a los individuos por grado de susceptibilidad a una enfermedad o de respuesta a un tratamiento concreto. Por tanto, dado que los individuos poseen características dinámicas a nivel molecular, fisiológico, de exposición ambiental e incluso estilo de vida, deben recibir una prevención, diagnóstico y tratamiento también únicos y personalizados según sus necesidades <sup>(1)</sup>

### **1.2. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA INTEGRACIÓN DE LA ODONTOLOGÍA PERSONALIZADA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.**

Hace más de un siglo, autores como *Archibald Garrod* ya revelaron en numerosos estudios que determinadas enfermedades tenían relación con errores innatos del metabolismo y que no había dos individuos de una misma especie que fueran totalmente idénticos, ni en estructura corporal ni en las líneas en que se llevan a cabo sus procesos químicos <sup>(2)</sup>. A sí pues, se explican los conceptos de variabilidad entre pacientes (intervariabilidad) y de variabilidad en un mismo individuo en distintas etapas de su desarrollo o de su vida conociéndose como intravariabilidad.

Hallazgos de estudios genéticos han demostrado esta variación extrema exponiendo que, aunque los resultados sean sobre estudios genéticos, es ampliamente aceptado que participan otros factores. Los primeros ejemplos de medicina personalizada se basaron en estudiar las conexiones entre variantes genéticas y los fármacos, analizando la actividad farmacocinética de los mismos, proceso que a menudo está bajo el control de un conjunto de genes <sup>(2)</sup>.

El uso de información genética para desarrollar estrategias personalizadas de prevención de enfermedades está ahora bien establecido en la comunidad científica pero aún no se ha adoptado ampliamente en la práctica clínica. Demuestran como el uso de información genética puede conducir a una disminución del riesgo de desarrollo de enfermedades, disminuir complicaciones del tratamiento y las estrategias de detección <sup>(2)</sup>.

Actualmente hay una serie de investigaciones y actividades clínicas muy recientes que están trazando un nuevo territorio para la medicina personalizada: avatares de células y organoides derivados del paciente para determinar las mejores terapias, el uso de protocolos de diagnóstico y monitoreo individualizados para detectar signos de enfermedad en el paciente y/o el desarrollo de terapias digitales personalizadas <sup>(2)</sup>.

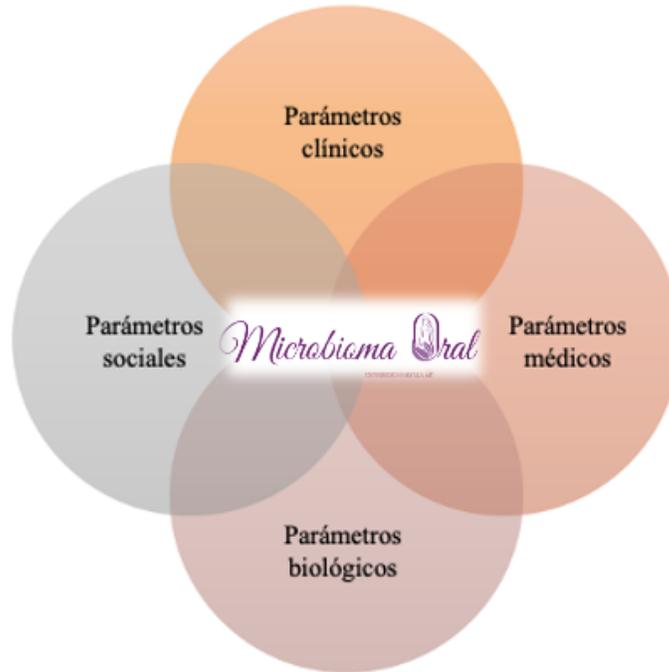
### **1.3. CARACTERÍSTICAS DE LA HISTORIA CLÍNICA: ASPECTOS CLÍNICOS, SOCIALES, MÉDICOS Y BIOLÓGICOS.**

La odontología personalizada está más allá de los datos clínicos odontológicos que permitirían describir de manera individualizada al abordaje del paciente en la clínica dental. Por ello, la introducción de parámetros en Odontología requiere de una óptima capacidad de medirlos de forma rápida durante la visita del paciente complementándose con las pruebas clínicas y, puedan ser monitorizados a lo largo del tiempo.

La base de la atención dental centrada en el paciente requiere el desarrollo de medidas preventivas individualizadas siendo un aspecto de gran importancia; la integración de todos los parámetros en un concepto de prevención. Los factores de riesgo deben evaluarse dentro de un historial médico completo y recurrente <sup>(2)</sup>. En general, los factores de riesgo pueden

originarse en cuatro áreas diferentes, mientras que cada factor de riesgo puede incluir un riesgo de complicaciones y / o enfermedades bucales. La suma de todos los factores de riesgo constituye el individuo del paciente perfil de riesgo se muestra en la figura 1.

**Figura 1. Gráfico relación de parámetros evaluables para odontología personalizada**



En cuanto a parámetros clínicos hay que valorar tanto las enfermedades bucales activas, como son; la caries dental (utilizando el Sistema ICDAS-II), la enfermedad periodontal, el desgaste de los dientes o enfermedades de la mucosa oral, como a las personas con salud bucal que requieren de medidas preventivas individualizadas<sup>(1)(2)</sup>. Además, se valorarán otros factores como el índice de higiene bucodental, el estado de las restauraciones dentales, el estado de implantes o tratamientos de prostodoncia y la ausencia/presencia de signos y síntomas clínicos patológicos.

Los antecedentes médicos como enfermedades o alergias, antecedentes familiares y la toma de fármacos también pueden modificar o condicionar situaciones de salud. El riesgo de enfermedades bucodentales puede verse influido por enfermedades y/o afecciones sistémicas, tales como la diabetes <sup>(1)</sup>.

Por otro lado, la ingesta de diferentes medicamentos conlleva factores de riesgo potenciales. Hay medicamentos que influyen directamente en el riesgo de enfermedades bucales, pueden producir infecciones sistémicas u, incluso, osteonecrosis mandibular.

Así mismo, en cuanto a los parámetros biológicos encontramos una microbiología diversa que se reparte por toda la cavidad. En la saliva encontramos principalmente cocos Gram positivos anaerobios facultativos, los cocos gramnegativos anaerobios estrictos como *Veillonella spp*, y los bacilos anaerobios facultativos Gram positivos destacando las especies de *Actinomyces* <sup>(3)</sup>. La mucosa bucal está constituida, salvo en las encías y los labios, casi exclusivamente por cocos Gram positivos anaerobios facultativos y, en especial, por *Streptococcus viridans* <sup>(3)</sup>. En las superficies de los dientes predominan *Streptococcus*, *Haemophilus parainfluenza*, *Gemella haemolysans*, *Slackia exigua*, y las especies *Rothia* <sup>(3)</sup>. En los surcos gingivales sanos (menos de 4 mm de profundidad), predominan *Proteobacterias*, en particular el gammaproteobacteriae de género *Acinetobacter*, *Haemophilus* y *Moraxella* <sup>(3)</sup>. En la superficie de la lengua encontramos predominantemente cocos grampositivos anaerobios facultativos, destacando sobre los demás *Streptococcus salivarius*, seguido de *Streptococcus mitis*, y es frecuente la detección de *Streptococcus mucilaginosus*; le siguen en proporción los cocos gramnegativos anaerobios estrictos y bacilos grampositivos anaerobios facultativos (*Actinomyces spp.*) <sup>(3)</sup>

Los parámetros sociales también influyen en el estado de salud oral y general, así el estilo de vida incluye parámetros como el ejercicio físico, la dieta, el consumo de tabaco, alcohol o café. Además, la simple condición de ser mujer u hombre y tener cierta edad también encuentra relación con la aparición de enfermedades como la menopausia o enfermedades autoinmunes. El abuso de alcohol y drogas puede influir en el sistema inmunológico del paciente y producir complicaciones y una deficiente nutrición también se considera factor de

riesgo potencial pudiendo producir mayor riesgo de caries, enfermedad periodontal o enfermedades bucales.

#### **1.4. MEDIOS TÉCNICOS Y DISCIPLINAS PARA EL ABORDAJE.**

Actualmente, la medicina personalizada se está llevando a cabo a través de diagnóstico clínico, cuestionarios y tomas de muestras biológicas junto a datos epidemiológicos, las cuales se desarrollan en:

- ◆ Pruebas moleculares: analizan genes y longitudes cortas de ADN.
- ◆ Pruebas cromosómicas: estudian cromosomas completos y longitudes largas de ADN.
- ◆ Pruebas bioquímicas: estudian la cantidad y el nivel de las proteínas.

A partir de estas se pueden observar variaciones, mutaciones, variantes y anomalías genéticas y perfiles metabólicos que se asocian a enfermedades pudiendo interferir en todas las fases de la enfermedad; susceptibilidad y factores de riesgo, progresión preclínica, diagnóstico, progresión de la enfermedad y terapia, reconociendo diferentes pruebas aplicables en la clínica como pruebas diagnósticas, predictivas y de portadores <sup>(1)</sup>.

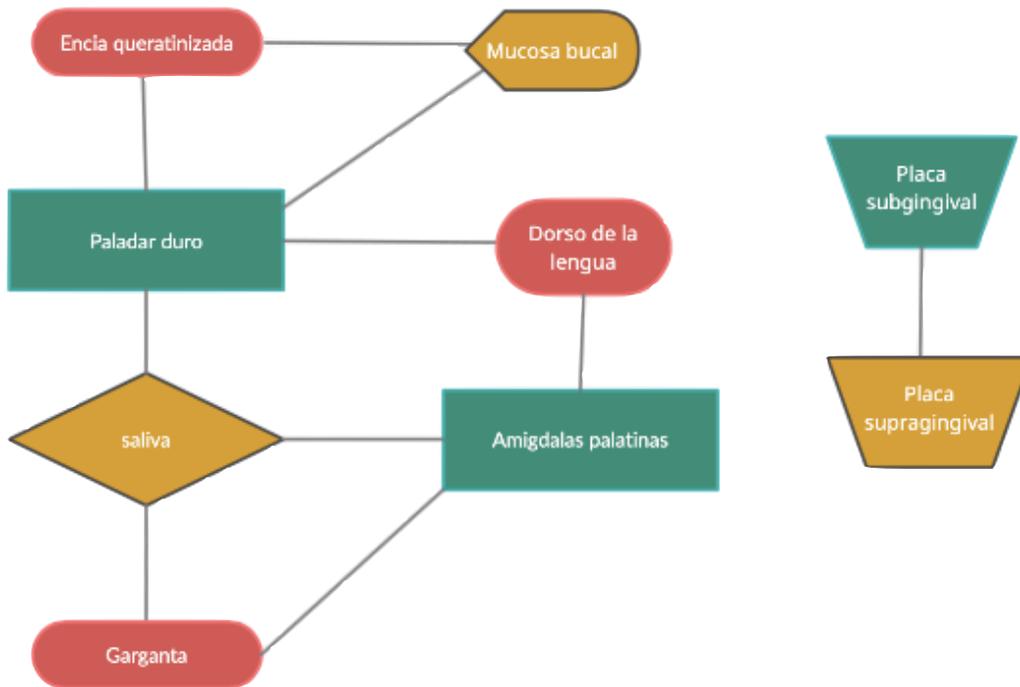
Para el abordaje de los parámetros descritos se pueden emplear muestras invasivas como sangre y muestras no invasivas orales (saliva, placa, encía, mucosa). La sangre es un método menos utilizado por ser invasivo y requerir tanto de la aceptación del paciente como de profesionales cualificados para obtener las muestras. La saliva es uno de los principales medios ya que es una fuente fácil de recolectar y de almacenar, no invasiva, segura y que contiene ADN de alta calidad, por lo que, podría ser un sustituto de la sangre en el diagnóstico y pronóstico de enfermedades. <sup>(4)</sup>

El método más común de recolección de saliva es en envases de vidrio o plástico. El procedimiento se realiza administrando al paciente una solución de ácido cítrico en los bordes de la lengua, parafina u otros productos que favorezcan la producción salival y se le pide al paciente que escupa en un recipiente calibrado de vidrio o plástico durante 5 minutos. Lo

ideal es tomar la muestra entre las 8-10 am, no comer ni beber durante al menos dos horas antes de la recogida y no tomar medicación, si fuese el caso, 8 horas antes <sup>(5)</sup>.

Sin embargo, la cavidad bucal es un ecosistema complejo, que consta de diferentes nichos con comunidades de composición diferente, donde las superficies desprendidas (tejido mucoso) y no desprendidas (tejido dental duro) forman dos nichos principales de composición distinta. Por lo tanto, no existe una muestra universal de “microbioma oral” que represente todo el ecosistema y se requiere de numerosos tipos de muestras que representen los diferentes nichos para estudiar el microbioma oral <sup>(6)</sup>.

Así mismo, además de la saliva, pueden tomarse muestras de forma activa mediante aspiración o frotis del cálculo, placa supragingival, subgingival e interproximal, mucosa bucal, paladar, garganta, encía y/o lengua (Figura 2).



**Figura 2. Áreas bucales y correlaciones significativas de composición bacteriana entre nichos.**

Gracias a todos estos métodos, multitud de hallazgos han sido posibles y pueden contribuir a comprender las correlaciones entre salud bucal y salud sistémica promoviendo la aplicación de la medicina de precisión <sup>(4)</sup>.

Este vínculo entre microbioma oral y patología sistémica merece ser estudiado, ya que, los microorganismos orales son capaces de atravesar las membranas mucosas orales y las bolsas periodontales, diseminarse a diferentes partes del cuerpo y causar infecciones sistémicas o focales <sup>(7)</sup>. Además de la posibilidad de causar enfermedades sistémicas pueden ser responsables del empeoramiento de condiciones sistémicas preexistentes, por lo que existe una relación activa que se debe analizar.

### **1.5. PROS Y CONTRAS DE LA IMPLEMENTACIÓN EN LA CLINICA DENTAL.**

Sin embargo, los cambios microecológicos en la biología de la boca producidos por el estilo de vida del individuo (ejercicio físico, dieta, tabaco, alcohol o consumo de café), por posibles alergias o por el consumo de medicación pueden generar cambios nocivos en la composición o la actividad metabólica del microbioma oral <sup>(8)</sup>. Además, en relación a la mujer, hay aspectos que también tienen impacto en los microorganismos y las características clínicas del paciente como son la menopausia y las enfermedades autoinmunes.

Un desafío importante será la capacidad de diferenciar los cambios normales y transitorios en el microbioma/proteoma oral de los cambios más genuinos y persistentes que podrían presagiar de manera confiable la disbiosis. Por lo que, el seguimiento de los respectivos cambios en la cavidad bucal puede ser una forma indirecta de seguir los cambios en los parámetros de salud sistémica para evaluar el riesgo de desarrollo o el deterioro de las condiciones existentes <sup>(8)</sup>.

Además, al ser una nueva tendencia presenta ciertas limitaciones en el marco tecnológico y en el marco social. El tecnológico se sigue investigando y está en continua evolución. El marco social es mucho más complejo y se plantean cuestiones como la desigualdad al acceso de este tipo de medicina, requiriendo, además, de la colaboración entre pacientes y

profesionales. Debe haber un mecanismo de retroalimentación médico-paciente basado en la aceptación y la confianza donde el profesional presente la educación y capacitación correcta, utilice un lenguaje adecuado y comprensible por parte del paciente para explicar el procedimiento sin utilizar términos científicos que puedan resultar difíciles de entender y cree una relación de confianza en la que sea capaz de obtener a través de la narrativa del paciente sobre su condición física y psicosocial la mayor información posible. Así mismo, requiere de aceptación social por parte de los individuos, los cuales tienen la responsabilidad de ser comunicativos acerca de los detalles de su enfermedad y cumplir con el plan de tratamiento que se establezca <sup>(9)</sup>.

Por otro lado, a esto se suma que los sistemas de información y de estadística de toda la gestión sanitaria se han desarrollado como elementos aislados que no favorecen una visión global. La información, por tanto, no se encuentra centralizada, lo cual determina una falta de coordinación y efectividad que hace que la comunicación entre los distintos centros sanitarios, clínicas dentales, hospitales, farmacias, sea de forma manual <sup>(10)</sup>, no teniendo acceso directo al historial clínico completo y detallado del paciente. Con la integración de esta información, se podría registrar todas las acciones del sistema sanitario con cada uno de sus pacientes llevando a cabo y de forma eficiente, el concepto anteriormente tratado de medicina de precisión o medicina personalizada <sup>(10)</sup>.

Para poner en práctica la centralización de la información es necesario confeccionar una base de datos donde todos los profesionales sanitarios tengan acceso a toda la información clínica relativa a nuestros pacientes.

Una base de datos es una colección organizada de datos relacionados entre sí y organizados en tablas para representar algún aspecto del mundo real <sup>(11)</sup>. Las principales herramientas informáticas que se pueden utilizar para el tratamiento de los datos de investigación se pueden clasificar en 3 grupos <sup>(11)</sup>:

- A. Hojas de cálculo: Excel
- B. Programas estadísticos: Spss, SAS, Splus, etc.
- C. Sistemas de gestión de bases de datos: Access, Dbse, File Maker, etc. <sup>(8)</sup>

La base de datos facilitará la información necesaria para realizar un mejor diagnóstico y, a esta información tendrán acceso todos los profesionales sanitarios para dar una mejor asistencia sanitaria de forma global e integral.

La centralización de toda esta información en bases de datos y superar las posibles limitaciones sociales que se presentan supondrán obtener el éxito diagnóstico y de asistencia global e integral que los pacientes necesitan de tal manera que se puedan controlar cambios en la salud sistémica mediante el seguimiento de los respectivos cambios en la cavidad bucal.

## **2. OBJETIVOS.**

El presente estudio tiene como objetivo principal la caracterización clínica de los pacientes en Odontología en lo referente a demografía, estilo de vida y condición médica del paciente. Esta caracterización incluye la recopilación de datos de forma integral y la confección de una base de datos para su procesamiento en cuanto a los siguientes objetivos específicos:

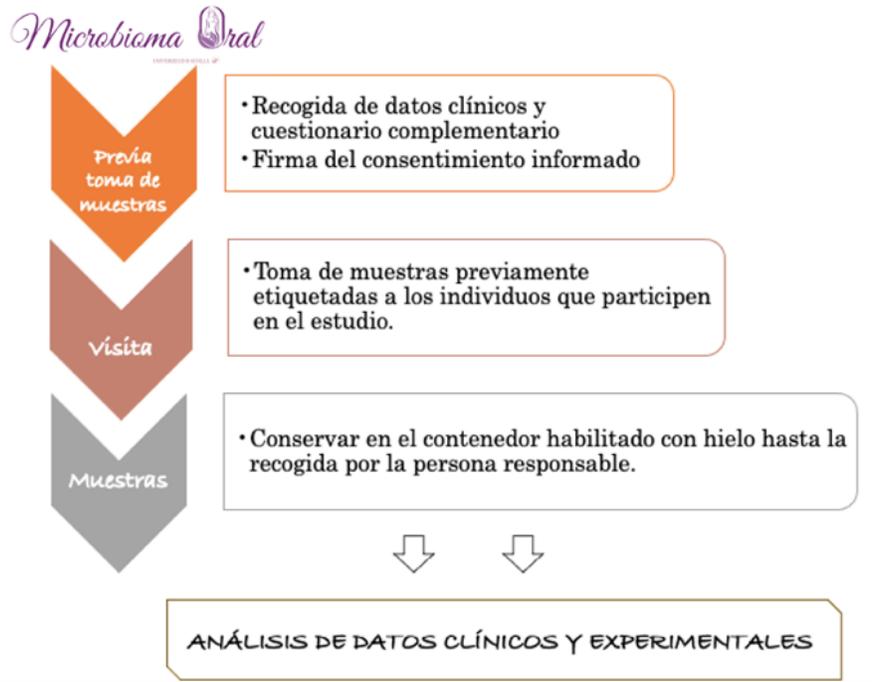
- 1) Descripción de antecedentes de interés en la población menopáusica.
- 2) Estudiar la posible relación entre la población menopáusica y el consumo de tabaco.
- 3) Observar la posible relación entre la población menopáusica y el consumo de alcohol.
- 4) Analizar la posible conexión entre la población menopáusica y padecer alergias.
- 5) Examinar a posible relación entre la población menopáusica y antecedentes de hipertensión arterial.
- 6) Detallar la posible relación entre menopáusica y antecedentes de cáncer.
- 7) Averiguar la posible relación entre la población menopáusica y la gastritis.
- 8) Deliberar la posible relación entre la población menopáusica y el consumo de antibióticos.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS.

En este estudio transversal descriptivo observacional se estudió a una población de 56 pacientes de las prácticas clínicas de asignaturas adscritas, tanto del Grado como del posgrado en Odontología, al Departamento de Odontología de la Facultad de Odontología de Sevilla, que cumplían los criterios de selección fijados en el estudio.

Los pacientes acudieron de forma rutinaria a su cita y de ellos se seleccionaron con preferencia aquellas pacientes femeninas de >40 años de edad y con antecedentes de menopausia o alteraciones del sistema inmunológico en el cuestionario de salud general de su historia clínica.

A continuación de la selección, se procedió como se muestra en la figura 3:



**Figura 3.** Esquema de diseño del estudio.

Una vez seleccionados los pacientes que iban a ser objeto de estudio y previo a la recogida de datos y muestras orales se tuvieron tener en cuenta ciertas premisas, siendo de relevante importancia la confidencialidad y protección de datos personales de acuerdo a la Ley

Organiza de Protección de datos (LOPD), el Reglamento de Medidas de Seguridad de los Ficheros Automatizados y la Ley de Investigación Biomédica, de tal forma que los ficheros que contenían datos personales de pacientes fueron dados de alta en la Agencia de Protección de Datos y cumplir todas las medidas establecidas <sup>(8)</sup> para lo cual se pidió previa actuación el consentimiento informado.

Se solicitó a estos pacientes que respondieran un cuestionario realizado a partir de datos obtenidos de la Asociación Americana de Menopausia y de la Asociación Americana de Enfermedades Autoinmunes, tales parámetros se exponen en la tabla 1. El cuestionario fue revisado por investigadores y profesores del Postgrado de Máster Oficial en Estética, Restauradora y Prótesis de la Universidad de Sevilla para la adecuación y claridad de las preguntas.

**Tabla 1. Resumen de los parámetros recogidos en el cuestionario.**

Parámetros Sociales	Parámetros Médicos	Parámetros clínicos
Edad	Antecedentes médicos	Examen extraoral
Género	Antecedentes familiares	Mucosa oral
Ejercicio	Enfermedad autoinmune	Evaluación ATM
Dieta	Menopausia	Estado de la dentición
Tabaco	Medicación	Índice periodontal
Consumo de cafeína	Covid-19	
Alcohol		
Alergias		

Para la recopilación de datos se utilizó Excel (Microsoft Corp.) describiendo los datos mediante tablas de frecuencias. Las tablas son unidades básicas de almacenamiento de datos <sup>(8)</sup>. Se estructuraron en filas y columnas donde cada fila de la tabla fué un registro que representó a un paciente y cada columna fué una variable o campo de estudio.

El valor de identificación del paciente se hizo a través de parámetros que nos permitieron identificarlos sin exponer su identidad, manteniendo la privacidad y confidencialidad. Estos parámetros fueron alfanuméricos y se definieron con las siglas ‘‘US’’ seguidas de un valor de 3 dígitos ‘‘000’’.

Dado que en estudios paralelos se recopilaban también datos clínicos y muestrales de un mismo paciente necesitábamos establecer enlaces o relaciones entre diferentes tablas como bases de datos relacionales, ya que varios registros de una tabla iban a estar relacionados con otros registros de otras tablas y compartirían información, para todo ello nos serviría el valor de identificación del paciente evitando así, la creación de duplicados de registros <sup>(8)</sup>.

Las variables utilizadas fueron las que se definieron previamente en el cuestionario. Se clasificaron en cualitativas (representan una cualidad y no son medibles) y cuantitativas (expresan una cantidad e implican magnitud) y en dependientes (son objeto de estudio) e independientes (no son parte del objeto del estudio, pero aportan información sobre la variable dependiente). Éstas debían estar claramente definidas, debían ser exhaustivas- tener en cuenta todos los casos.

**Tabla 2. Clasificación de las variables.**

<i>Cuantitativa dependiente</i>	<i>Cualitativa dependiente</i>	<i>Cuantitativa independiente</i>	<i>Cualitativa independiente</i>
Edad	Género	Frecuencia de ejercicio	Tipo de dieta
Enfermedad autoinmune	Enfermedad autoinmune	Cantidad de comidas	Azúcar en las comidas
Primera menstruación	Celiaquía	Cigarros/día	Azúcar entre comidas
Última menstruación	Cirrosis biliar primaria	Cantidad de cafeína	Fumador
	Colitis ulcerosa		Fumador previo

Dermatitis herpetiforme	Frecuencia consumo alcohol	Consumo de cafeína
Encefalitis autoinmune	Cantidad de alcohol	Consumo de alcohol
Enfermedad de Behcet	Tiempo de pérdida de gusto	Alergias
Enfermedad de Crohn		Angina de pecho
Enfermedad de Graves		AVC
Esclerodermia		Tendencia al sangrado
Esclerosis múltiple		Epilepsia
Hepatitis autoinmune		Asma
Lupus eritematoso		Problemas pulmonares
Liquen plano		Diabetes
Miastenia gravis		Enfermedad del hígado
Pancreatitis autoinmune		Úlcera
Pénfigo		Gastritis
Penfigoide		Enfermedad del riñón
Psoriasis		Cáncer/leucemia
Sarcoidosis		Infección
		Embarazo

Síndrome de Guillain-barré		Antibióticos
Síndrome de Sjogren		Antifúngicos
Tiroiditis de Hashimoto		Antisépticos
Anticonceptivos orales		Medicamentos del corazón
Trastornos de regla		Anticoagulantes
Estado menstrual		Hipo-Hipertensivos
Tipo de menopausia		Aspirina/Analgésico
Terapia hormonal		Prednisona/ corticoesteroides
		Rechazo implantes
		Enfermedad de la piel
		Enfermedades digestivas
		Cáncer
		Enfermedades sanguíneas
		Antidepresivos

		Enfermedades pulmonares
		Complejo multivitamínico
		Complejo único
		Probióticos
		Síntomas Covid <24h
		Contacto Covid <14 días
		Diagnóstico Covid
		Tipo de Covid
		Pérdida del gusto

Generalmente el nombre de las variables suele tener pocos caracteres, lo que hace que dicho nombre sea en muchos casos un acrónimo de difícil traducción para el que no lo ha escrito; por ello se suele poner una etiqueta de variable, que la identifique de una manera más precisa y que nos permita reconocerla cuando se presenten los resultados. La etiqueta de la variable se escribía directamente en la casilla correspondiente de la columna. Para las etiquetas de los valores se confeccionaron tablas adicionales donde se asignaron también etiquetas a los códigos de las variables <sup>(10)</sup>. Estas etiquetas fueron numéricas (1,2,3,4...) y se vieron especificadas en la hoja de Excel correspondiente.

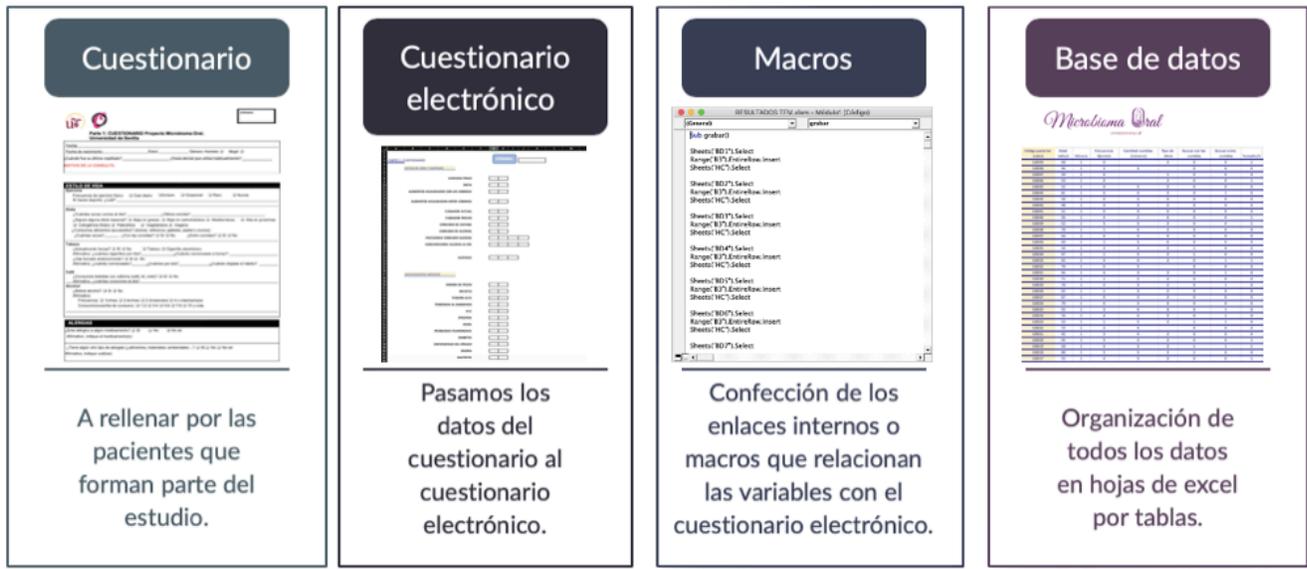
La forma más común es grabar los datos por filas, es decir, por pacientes. Para ello se colocó el cursor en la casilla más a la izquierda de una fila (de un paciente) y se introdujo el dato correspondiente a esa casilla, seguido se pulsa la tecla de flecha hacia la derecha, o pulsando la tecla **Tab** <sup>(10)</sup>.

Sin embargo, como nuestro cuestionario es muy extenso y podrían producirse errores a la hora de introducir el gran volumen de datos, recurrimos a introducir los datos de forma automática mediante programación.

Para ello simulamos en una de las hojas de Excel nuestro cuestionario de forma electrónica con todas las variables que iban a ser objeto de estudio.

Mediante enlaces internos se relacionaron cada una de las variables del cuestionario electrónico con las celdas correspondientes en cada una de las bases de datos. Estos enlaces recibieron el nombre de ‘‘macros’’ y permitieron que tras introducir los códigos de variables en el cuestionario electrónico se completaran los datos en las bases de datos de forma automática simplemente con solo pulsar el botón grabar. Además, también permitieron que se limpiara todo el cuestionario a la vez, y no hubiera que ir eliminando casilla por casilla para poder introducir al siguiente paciente, dándole al botón limpiar.

Para la recopilación de datos se utilizó Excel (Microsoft Corp.), tal como se muestra el procedimiento en anexos (figura 4). Obtuvimos la representación numérica por porcentajes teniendo en cuenta el número total de respuestas de cada consulta. Los datos se analizaron mediante estadística descriptiva y la prueba de chi-cuadrado, considerándose diferencias significativas cuando  $P < 0.05$ .



**Figura 4. Introducción de los datos mediante programación.**

#### 4. RESULTADOS DEL ESTUDIO.

##### **Participación y perfil de los encuestados.**

Obtuvimos un total de 56 encuestas. En la descripción de los encuestados observamos que la representación de las mujeres es del 100% ( $n = 56$ ), cumpliendo los criterios de inclusión. Para describir los antecedentes de interés de la población menopáusica las dividimos en dos grupos: antes de la menopausia, incluyendo pacientes premenopáusicas y perimenopáusicas llamándole grupo control y después de la menopausia, donde se incluyen las pacientes postmenopáusicas llamándole grupo casos, obteniendo una representación real de 100% con  $n = 53$  (ya que 3 pacientes no contestaron la encuesta).

La edad media de las mujeres encuestadas fue de  $58,76 \pm 12,43$  años siendo la mayor parte de encuestadas menores de 60 años (53,57%).

**Tabla 3: Descripción de los encuestados.**

<b>Género</b>	<b>N (%)</b>
Mujeres	53 (100 %)
<b>Edad</b>	58,76 ± 12,43
≤ 60 años	30 (56,60%)
> 60 años	26 (49,05 %)
<b>Etapa de la Menopausia</b>	
Pre-Perimenopausia (Controles)	17 (32,07%)
Postmenopausia (Casos)	36 (67,92%)

**Menopausia y consumo de tabaco.**

La importancia de la valoración de la asociación con el consumo de tabaco recae en que este es un factor de riesgo potencial de enfermedades infecciosas y de afecciones pulpares y periodontales que pueden manifestarse en la cavidad oral. De las pacientes que formaban parte del grupo control la mayoría eran pacientes no fumadoras (88,23%), el resto eran fumadoras (11,76%). Al igual ocurre en el grupo de casos o pacientes postmenopáusicas donde vemos que la mayoría de pacientes no fuman (72,22%).

Al comparar los diferentes estadios de menopausia y correlacionarlos con el hábito tabáquico observamos que las variables son independientes (OR=0,35 y P=0,19).

**Tabla 4: Estado menstrual relacionado con el consumo de tabaco.**

	<b>Fumadora n (%)</b>	<b>No Fumadora n (%)</b>	<b>Total n (%)</b>
<b>Pre-Perimenopausia</b>	2 (3,77%)	15 (28,3%)	17 (32,07 %)
<b>Postmenopausia</b>	10 (18,86 %)	26(49,05%)	36 (67,92 %)
<b>Total</b>	12 (22,64%)	41 (77,35 %)	53(100 %)

### Menopausia y alcohol.

Como puede observarse en la tabla 4, el número de mujeres que no consumen alcohol (58,49%) supera a las que si son consumidoras (41,50%). Así mismo, el consumo de alcohol es mayor en la población postmenopáusica (32,07%). Sin embargo, no se muestran diferencias significativas  $P= 0,22$  ni relación aparente entre las variables  $OR=0,47$ .

**Tabla 5: Estado menstrual relacionado con el consumo de alcohol.**

	Alcohol n (%)	No Alcohol n (%)	Total n (%)
<b>Pre-Perimenopausia</b>	5 (9,43%)	12 (22,64%)	17 (32,07 %)
<b>Postmenopausia</b>	17 (32,07%)	19(35,85%)	36 (67,92 %)
<b>Total</b>	22(41,50%)	31 (58,49 %)	53(100 %)

### Menopausia y alergias.

Algunas patologías relacionadas con la menopausia pueden manifestarse como trastornos en la piel, en el cabello o en las vías respiratorias, por lo que la relación entre ambas variables puede darnos información relevante sobre el estado de la mujer <sup>(16)(17)</sup>. Se registró que la presencia de alergias en pacientes menopáusicas fue mayor en el grupo de pacientes postmenopáusicas, siendo la diferencia no significativa  $P=0,58$  y  $OR= 0,69$ .

**Tabla 6: Estado menstrual relacionado con las alergias.**

	Alergias n (%)	No Alergias n (%)	Total n (%)
<b>Pre-Perimenopausia</b>	9 (16,97%)	8 (15,09%)	17 (32,07 %)
<b>Postmenopausia</b>	13 (24,52%)	8(15,09%)	21(39,62 %)
<b>Total</b>	22(41,50%)	16 (30,18 %)	53(100 %)

### Menopausia y antecedentes de HTA y Cáncer.

Al comparar los antecedentes de HTA en función del estadio de la menopausia, observamos que el número de pacientes con antecedentes de HTA y el número de pacientes que no tienen antecedentes de HTA en la familia es muy similar.

Cuando correlacionamos estas variables no se observan diferencias significativas  $P=0,68$ .

**Tabla 7: Estado menstrual relacionado con antecedentes de HTA.**

	<b>Ant. HTA n (%)</b>	<b>No Ant. HTA n (%)</b>	<b>Total n (%)</b>
<b>Pre-Perimenopausia</b>	7 (13,20%)	10 (18,86%)	17 (32,07 %)
<b>Postmenopausia</b>	17 (32,07%)	19(35,85%)	36 (67,92 %)
<b>Total</b>	24(45,28%)	29 (54,71 %)	53(100 %)

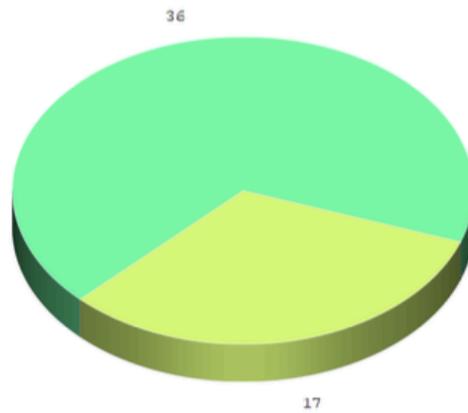
La medición de antecedente de cáncer familiar permite diagnosticar una posible relación con el riesgo de que estas pacientes desarrollen cáncer. La controversia sobre si la relación entre ambas variables existe hace interesante el estudio de la tasa de mujeres menopáusicas que presentan antecedente en la familia y tienen riesgo de desarrollarlo.

Un 67,92% de mujeres menopáusicas tienen en su familia antecedentes de cáncer, siendo mayor el porcentaje en el grupo de pacientes postmenopáusicas (52,82%). Dichos antecedentes muestran una diferencia significativa observable dentro de esta comparación  $P=0,03$  pero no se puede considerar que sea un factor de riesgo  $OR=0,25$ .

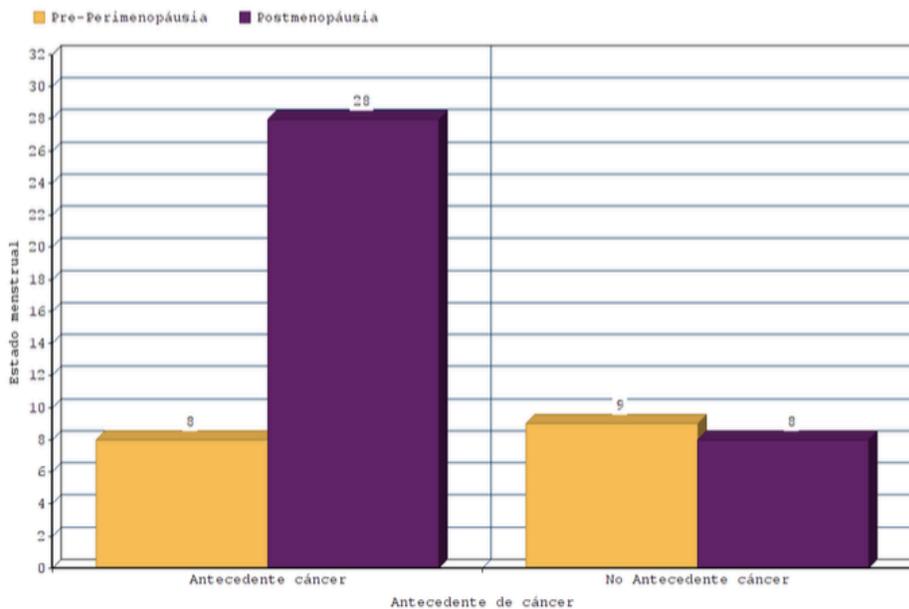
**Tabla 8: Estado menstrual relacionado con antecedentes de Cáncer.**

	Ant. Cáncer n (%)	No Ant. Cáncer n (%)	Total n (%)
<b>Pre-Perimenopausia</b>	8 (15,09%)	9(16,97%)	17 (32,07 %)
<b>Postmenopausia</b>	28 (52,82%)	8(15,09%)	36 (67,92 %)
<b>Total</b>	36(67,92%)	17(32,07%)	53(100 %)

■ Antecedente Cáncer ■ No Antecedente Cáncer



**Figura 5.**  
Número de mujeres según antecedente/no antecedente de cáncer.



**Figura 6.**  
Representación del estado menstrual en relación a antecedente de cáncer.

### Menopausia y Gastritis.

Según los resultados expuestos en la tabla 8 se puede concluir que dentro de estos parámetros las diferencias entre los diferentes grupos estudiados no son significativas  $P=0,10$ .

**Tabla 9: Estado menstrual relacionado con gastritis.**

	<b>Gastritis n (%)</b>	<b>No Gastritis n (%)</b>	<b>Total n (%)</b>
<b>Pre-Perimenopausia</b>	1 (6,8%)	16(11,93%)	17 (32,07 %)
<b>Postmenopausia</b>	9 (61,12%)	27(20,14%)	36 (67,92 %)
<b>Total</b>	10(67,92%)	43(32,07%)	53(100 %)

### Menopausia y ATB.

En relación al consumo de ATB, 9 mujeres del grupo de postmenopáusicas declararon estar tomando antibióticos, frente al grupo de pre-perimenopáusicas donde 5 mujeres manifestaron que los consumía, obteniéndose que no hay relación significativa entre ambas variables  $P=0,73$ .

**Tabla 10: Estado menstrual relacionado con el consumo de ATB.**

	<b>ATB n (%)</b>	<b>No ATB n (%)</b>	<b>Total n (%)</b>
<b>Pre-Perimenopausia</b>	5 (9,43%)	12(22,64%)	17 (32,07 %)
<b>Postmenopausia</b>	9 (16,98%)	27(50,94%)	36 (67,92 %)
<b>Total</b>	14(26,41%)	39(73,58%)	53(100 %)

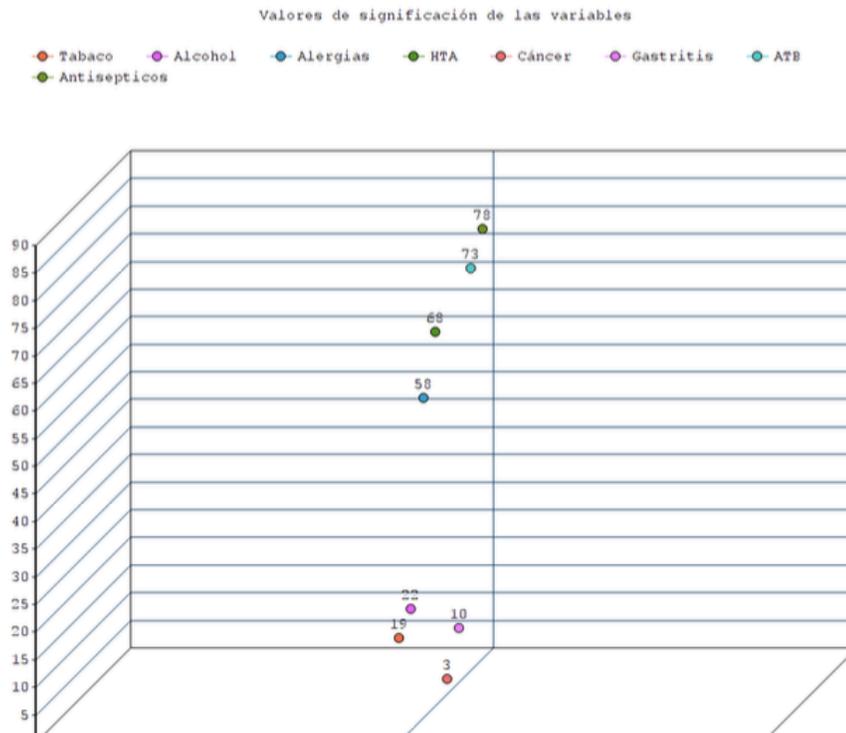
**Menopausia y consumo de antisépticos.**

El mayor porcentaje se observo en el grupo de mujeres postmenopáusicas que consumían antisépticos (45,28%) como podemos observar en la tabla 4.

Teniendo en cuenta ambas variables y comparándolas no obtenemos diferencias significativas entre ambos grupos  $P=0,78$ .

**Tabla 11: Estado menstrual relacionado con el consumo de antisépticos.**

	Antisépticos n (%)	No Antisépticos n (%)	Total n (%)
<b>Pre-Perimenopausia</b>	12 (22,64%)	5 (9,34%)	17 (32,07 %)
<b>Postmenopausia</b>	24 (45,28%)	12(22,63%)	36 (67,92 %)
<b>Total</b>	36 (67,92)	17(32,07%)	53(100 %)



**Figura 7. Valores de significación (p) de las variables estudiadas.**

## 5. DISCUSIÓN.

El objetivo de este estudio fue la caracterización clínica de los pacientes en Odontología en lo referente a demografía, estilo de vida y condición médica del paciente incluyendo la recopilación de datos de forma integral y la confección de una base de datos para su procesamiento. Gracias a la recopilación de las encuestas y a la confección de la base de datos hemos podido obtener información sobre los tipos de variables que pueden y no influir en los estadios de la menopausia y la relación que presentan cada uno de ellos.

La mayor parte de las respuestas obtenidas de nuestra encuesta sitúan a la población postmenopáusica (n=36) por encima del resto (n=17), siendo la población total de estudio de n=56, de las cuales, estudiamos una muestra representativa de n=53 mujeres menopáusicas con una tasa de respuesta alta (94,64%). Mientras que el 5,36% (n=3) de la población no contestaron en el cuestionario sobre etapa en la que se encontraban.

La edad media de estas mujeres fue de  $58,76 \pm 12,43$  años siendo la mayor parte de encuestadas menores de 60 años (53,57%). Sin embargo, para realizar nuestro análisis dividimos la muestra en dos grupos en función del estadio de la menopausia en que se encuentren representado en el primer grupo: mujeres en etapas premenopáusicas y perimenopáusicas n=17 (32,07%) y en el segundo grupo: mujeres postmenopáusicas n= 36 (67,92%).

En cuanto a la relación observada entre estas etapas y el consumo de tabaco no encontramos relación ni diferencias significativas. En contraposición Nancy E. y cols. exponen en un estudio llevado a cabo en 2018 que tanto, el tabaquismo activo como la exposición pasiva al humo, están relacionados con una mayor probabilidad de padecer síntomas vasomotores sello distintivo de la transición menopáusica<sup>(13)</sup>. Así mismo, Verónica y cols exponen qué, aunque no esta claro que los factores del estilo de vida pueden ayudar a mantener y mejorar la salud

cardiovascular de las mujeres después de la transición a menopausia, si que se ha visto que el tabaquismo se asocia con un mayor riesgo de enfermedad <sup>(14)</sup>.

Al igual ocurre con el consumo de alcohol donde tampoco hay diferencias significativas. Resultado que puede verse influenciado porque el número de mujeres que no consumen alcohol supera a las que si lo consumen. Además, de porque tenemos una muestra relativamente pequeña. Petek Eylül Taneri y cols analizan esta relación en vista de los diferentes riesgos para la salud de la menopausia temprana y las tendencias crecientes en el consumo de alcohol en las mujeres e indican que el consumo de alcohol, particularmente el consumo bajo y moderado de alcohol, podría estar asociado con el inicio tardío de la menopausia, aunque la magnitud de la asociación es baja <sup>(15)</sup>.

En cuanto a las alergias tampoco se encuentran valores significativos que nos muestren relación con el objeto de estudio. Autores como C Taillé y cols dan a entender que podría existir cierta asociación, ya que han visto que cambios de las hormonas sexuales tienen influencia en las vías respiratorias dándose cambios en la función pulmonar y aumentando la prevalencia de asma en la menopausia. Partiendo de esta premisa se plantea una terapia hormonal dirigida al asma en pacientes menopáusicas, sin embargo, no se puede considerar como un factor protector <sup>(16)</sup>. Además, Ulrike Blume-Peytavi y cols en 2012 defiende en su estudio que la reducción de las hormonas ováricas y el aumento de los niveles de andrógenos pueden manifestarse como trastornos del cabello y de la piel <sup>(17)</sup>.

En el caso de los antecedentes familiares, aunque tengamos un equilibrio aproximado entre el número de pacientes con antecedentes de hipertensión y no hipertensión, no hay diferencias significativas. Jacques Blacher y cols muestran, en su estudio sobre una población de hombres y mujeres de entre 50 y 70 años, que el análisis de la literatura no permite determinar si existe un efecto protector de los estrógenos endógenos sobre el riesgo de hipertensión arterial, a diferencias genéticas o inmunoenzimáticas ligadas al sexo, pero de origen hormonal o incluso con un gran número de variables. Después de la menopausia el riesgo de HTA aumenta por una deficiencia de estrógenos, aunque no se ha demostrado claramente ya

que el origen es multifactorial <sup>(18)</sup>. Esto puede explicar porque no hay una asociación entre los antecedentes de HTA familiar y la etapa de la menopausia, ya que el hecho de tener antecedentes en la familia no implica que esa persona padezca HTA y, aunque así fuera, todavía habría muchos factores ambientales que valorar para explicar la significación.

En cambio, en el caso de antecedentes de cáncer si vemos una relación de ambas variables  $P=0,03$ , aunque no se considera un factor de riesgo como tal  $OR=0,25$ . Algunos estudios defienden que los cambios hormonales condicionan el desarrollo de ciertos tipos de cáncer. El caso del cáncer de mama, el cual depende de las hormonas, aumenta la propensión el uso de terapias hormonales, embarazos >25 años. Además, el inicio menopausia a edades más tempranas también supone una mayor probabilidad de desarrollar este tipo de cáncer <sup>(19)</sup>.

El hecho de que haya más probabilidad de desarrollar cáncer cuando se inicia la menopausia en edades más tempranas puede deberse a que estas mujeres están durante más años de su vida con estados hormonales alterados, y que esos cambios, son los principales responsables <sup>(19)</sup>. Es posible, por tanto, explicar que este nivel de significación haya salido positivo, ya que nuestra población de estudio son todos mujeres > 40 años y por tanto llevan más años expuestas a dichas hormonas. Así mismo, y por el mismo motivo, que haya diferencias significativas podría estar explicado porque en nuestros resultados es mayor el número de mujeres postmenopáusicas 67,92%, estas mujeres suelen presentar una mayor edad y esto permite que puedan conocer si existen antecedentes dentro de su núcleo familiar.

Caroline E. McCarthy y cols consideran en 2017 que prolongar el tiempo de menstruación en las mujeres premenopáusicas es una posible forma de reducir el riesgo de cáncer esofágico, este hecho se ha explorado en otros tipos de cáncer encontrándose los mismos resultados <sup>(20)</sup>.

El estrógeno promueve el cáncer en los tejidos que responden al estrógeno <sup>(20)</sup>. Sin embargo, se ha demostrado que también presenta la capacidad de inhibir el crecimiento de algunas

células cancerosas, considerándose la deficiencia de estrógeno un factor de riesgo para ciertos cánceres. Por ello parece tener propiedades tanto tumorigénicas como antitumorales según el tejido y la presencia de receptores de estrógeno <sup>(20)</sup>. Apoyando que las fluctuaciones en los niveles de estrógenos se han asociado con el momento del inicio de la menopausia natural, la presencia de síntomas vasomotores y posible desarrollo de cáncer como el de ovario, endometrio y/o mama <sup>(21)</sup>.

En cuanto a la relación con la gastritis, no ha sido demostrada y apenas hay estudios que valoren esta asociación, aunque algunos mencionan que las mujeres postmenopáusicas pueden tener síntomas menos graves a la hora de padecer enfermedades digestivas porque la progesterona puede producir efecto inhibitor sobre el músculo liso del estómago, encontrando diferencias en la motilidad intestinal <sup>(22)</sup>. Finalmente, no se encuentran resultados significativos con el consumo de antibióticos ni con el consumo de antisépticos, ni hay estudios que analicen la asociación de estas variables.

El presente estudio transversal contempla el estado menstrual de mujeres >40 años y la influencia del consumo de tabaco, alcohol, presencia de alergias, antecedentes de hipertensión y cáncer, presencia de gastritis y del consumo de antibióticos y antisépticos. Esto nos permite establecer estrategias de prevención en esta etapa de la vida de la mujer y poder alcanzar un diagnóstico y plan de tratamiento individualizado según la exposición a los factores analizados.

## 6. CONCLUSIONES.

- 1) Los estadios de la menopausia no se ven condicionados por ciertos factores del estilo de vida.
- 2) Existe relación significativa entre antecedentes de cáncer y las etapas de la menopausia ( $P=0,03$ ).
- 3) Cambios hormonales mayores o de mayor duración en el tiempo suponen mayor probabilidad de desarrollo de cáncer.
- 4) Las mujeres postmenopáusicas pertenecen a un grupo de mujeres con mayor edad, motivo que explica, la mayor exposición a cambios hormonales y el mayor conocimiento de antecedente de cáncer en la familia.
- 5) La relación de los estadios con la gastritis no ha presentado resultados significativos.
- 6) No se encuentran estudios en lo referente al consumo de antibióticos y antisépticos.
- 7) Futuros estudios son necesarios para demostrar relación entre de las variables estudiadas con resultados no significativos.

## 7. BIBLIOGRAFÍA.

1. *Mariantonia Di Sanzo, Luigi Cipolloni, Marina Borro et cols.* Clinical Applications of Personalized Medicine: A New Paradigm and Challenge. *Current Pharmaceutical Biotechnology.*2017;18.
2. *M Laura H. Goetz, Nichola J. Schork.* Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. *Fertil Steril.*2018; 109(6)
3. *Sandra Margarita Cruz Quintana, Pedro Díaz Sjostrom, Dunier Arias Socarras et cols.* Microbiota de los ecosistemas de la cavidad bucal. *Revista Cubana Estomatología.* 2017;54: 84-99.
4. *Chen-Zi Zhang, Xing-Qun Cheng, Ji-Yao Li et cols.* Saliva in the diagnosis of diseases. *International Journal of Oral Science.*2016;8(14): 133-137.
5. *Sylwia Chojnowska, Tomasz Baran, Iwona Wilinska et cols.* Human saliva as a diagnostic material. Elsevier. 2018;63:185-191.
6. *Egija Zaura, Vincent Y. Pappalardo, Mark J. Buijs et cols.* Optimizing the quality of clinical studies on oral microbiome: A practical guide for planning, performing and reporting. *Periodontology 2000.* 2021;85:210–236
7. *B.Sampaio-Maia, I.M.Caldas, M.L.Pereira et cols.* The oral microbiome in health and its implication in oral and systemic diseases. *Advances in Applied Microbiology.* Elsevier. 2016;97:171- 210.
8. *Georgios N. Belibasakis, Nagihan Bostanci, Philip D. Marsh et cols.* Applications of the oral microbiome in personalized dentistry. Elsevier. 2019;104: 7-12.
9. *G. Terry Sharrer.* Personalized medicine: Ethical Aspects. *Molecular Profiling: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology.*2017;1606:37-50.
10. *Serrano Peris F.* Diseño e implementación de una base de datos reaccionar para la gestión sanitaria [Proyecto Fin de Grado]. Universidad Oberta de Catalunya; 2013.
11. *Añover López JM.* Curso bases metodológicas de la investigación biomédica [Internet]. 19.ª ed. Madrid: Julian Manuel Añover López; 2010 [citado 1 enero 2020]. Disponible en: <http://www.epidemiologíaclinica.es>

12. El análisis de datos mediante procedimientos informáticos. Introducción al SPSS. Universidad de Cordoba. Métodos de investigación en Educación Especial. 1º Psicopedagogía. INVADIV. 2009-2010.
13. *Nancy E. Avis, Sybil L. Crawford, Robin Green.* Vasomotor symptoms across the menopause transition: differences among women. HHS Public Access: Obstet Gynecol Clin North Am. 2018;45(4):629-640.
14. *Verónica Colpani, Cristina P. Baena, Loes Jasper et cols.* Lifestyle factors, cardiovascular disease and all-cause mortality in middle-aged and elderly women: a systematic review and metaanalysis. European Journal of Epidemiology. 2018;33(9):831-845.
15. *Petek Eylul Taneri. Jessica C. Kieft-de Jong. Wichor M. Bramer et cols.* Association of alcohol consumption with the onset of natural menopause: a systematic review and meta-analysis. Human reproduction update. 2016;22(4):516-28.
16. *C. Tailé. C. Raheison. A. Sobaszek et cols.* Features of asthma in women: what is the relationship with hormonal status?. 2014;31(6):469-77.
17. *Ultike Blume-Peytavi. Stephen Atkin. Uwe Gieler. Ramón Grimalt.* Skin academy: hair, skin, hormones and menopause-current status/knowledge on the management of hair disorders in menopausal women. 2012;22(3):310-18.
18. *Jacques Blacher. Sandrine Kretz. Emmanue Sorbets et cols.* Epidemiology of hypertension: differences between women and men. La presse Médicale: dossier thématique. 2019;48(11): 1240-1243.
19. *Anne Gompel.* Hormone and breast cancer. 2019;48(10):1085-1091.
20. *Caroline E. McCarthy. John K Field. Michael W Marcus.* Age are menopause and hormone replacement therapy as risk factors for head and neck and esophageal cancer (review). 2017;38(4):1915-1922.
21. *Yashvee Dunneram. Darren C Greenwood. Janet E Cade.* Diet, menopause and the risk of ovarian, endometrial and breast cancer. 2019;78(3):438-448.
22. *Jasmine K Zia. Margaret M Heitkemper.* Upper gastrointestinal tract motility disorders in women, gastroparesis, and gastroesophageal reflux disease. Gastroenterol Clin N Am. 2016; 45(2): 239-251.