



I Jornada Virtual de Estomatología 2022 *Ciego de Ávila*

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE SANTIAGO DE CUBA
FACULTAD DE ESTOMATOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BÁSICAS BIOMÉDICAS

Folleto complementario hormonas sexuales femeninas y su relación con la enfermedad periodontal

Martha Elena Fajardo Puig¹

Oscar Rodríguez Reyes²

Maritza del Carmen Berenguer Gouarnaluses³

Juan Arturo Berenguer Gouarnaluses⁴

¹Especialista de Primer Grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesora auxiliar. Disciplina Morfofisiología. Universidad de Ciencias Médicas. Facultad de Estomatología. Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas. Santiago de Cuba, Cuba.

²Máster en Atención de Urgencias Estomatológicas. Especialista de Segundo Grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesor auxiliar. Investigador agregado. Universidad de Ciencias Médicas. Facultad de Estomatología. Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas. Santiago de Cuba, Cuba.

³Máster en Urgencias Estomatológicas y Atención Primaria de Salud. Especialista de Segundo Grado en Administración en Salud. Universidad de Ciencias Médicas. Facultad de Estomatología. Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas. Santiago de Cuba, Cuba.

⁴Tecnico en Ciencias Informáticas. Universidad de Ciencias Médicas. Facultad de Estomatología. Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas. Santiago de Cuba, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: juan.berenguer@infomed.sld.cu



I Jornada Virtual de Estomatología 2022 *Ciego de Ávila*

INTRODUCCIÓN

Las variaciones hormonales que experimentan las mujeres en situaciones fisiológicas como la pubertad, la menstruación, el embarazo y la menopausia; y no fisiológicas como la terapia de reemplazo hormonal y el uso de anticonceptivos orales, producen cambios significativos en el periodonto, especialmente en presencia de inflamación gingival inducida por la placa bacteriana preexistente. Así, las modificaciones hormonales ocurren cuando el lóbulo anterior de la hipófisis secreta hormona folículo estimulante (FSH) y luteinizante (LH), que dan como resultado la maduración del ovario y la producción cíclica de estrógeno y progesterona.⁽¹⁾

Las hormonas esteroides son moléculas hidrofóbicas que se unen a proteínas receptoras intracelulares, localizadas en el citoplasma y en la membrana nuclear. La causa por la cual las hormonas sexuales esteroides femeninas afectan el periodonto, especialmente durante el embarazo, es variada. La encía humana contiene receptores para estrógeno y progesterona, de ahí que un incremento plasmático de estas hormonas conduce al aumento y acumulación de ellas en los tejidos gingivales.⁽²⁾

Muchos estudios han demostrado que en el tejido gingival existen receptores para estrógenos y progesteronas localizados en las capas basal y espinosa del epitelio gingival, en los fibroblastos del tejido conectivo, en las células endoteliales y en pericitos de la lámina propia.⁽²⁾

Existe evidencia científica que implica al periodonto como un tejido diana sobre el cual actúan las hormonas esteroideas; no obstante, la relación específica de dichas hormonas con endocrinopatías periodontales sigue siendo un enigma. La función de las hormonas en las enfermedades periodontales es poco clara; sin embargo, se han formulado diversas explicaciones en un intento por describir cómo afectan a los tejidos del periodonto.⁽¹⁾

Hasta hoy día, las definiciones se han centrado más en el efecto de estas sobre la vascularización, en células específicas del periodonto, en los microorganismos y en el sistema inmune.⁽³⁾ Es así como sus efectos en el tejido gingival son variados y tienden a ser clasificados en cuatro grandes grupos: cambios vasculares, celulares, microbiológicos e inmunológicos.⁽¹⁾ Por todo lo antes expuesto el objetivo de este trabajo es presentar un folleto complementario con el propósito de exponer los aspectos morfofuncionales y fisiopatológicos implicados en la relación hormonas sexuales femeninas-periodonto; enfatizando en la correlación básico-clínica como herramienta imprescindible para el diagnóstico y manejo terapéutico de las enfermedades periodontales.



I Jornada Virtual de Estomatología 2022 *Ciego de Ávila*

DESARROLLO

GENERALIDADES SOBRE HORMONAS SEXUALES FEMENINAS Y SU RELACIÓN CON EL PERIODONTO

Los glucocorticoides, mineralocorticoides y las hormonas sexuales constituyen las denominadas hormonas esteroideas, las cuales controlan una gama amplia de funciones fisiológicas y metabólicas, entre las que se encuentran: el control de la homeostasis de la glucosa, el control del balance electrolítico, la diferenciación sexual, la reproducción, el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, respuesta inmunitaria y control del sistema nervioso. Dichas hormonas se sintetizan a partir de un precursor común, el colesterol, el cual les confiere a todas ellas una estructura tetracíclica similar.

Las hormonas sexuales ejercen su efecto a través de receptores intracelulares, que regulan la expresión génica tras el reconocimiento y unión específica receptor-hormona. Las hormonas circulan por el torrente sanguíneo principalmente unidas a proteínas plasmáticas (98 %). La porción hormonal libre es la que puede entrar en la célula por difusión y unirse a los receptores macromoléculas, que pueden localizarse tanto en el citoplasma como en el núcleo de la célula. En el caso de las hormonas gonadales, los receptores generalmente se localizan en el núcleo. La unión de la hormona al receptor transforma al receptor en su configuración activa, uniéndose a elementos nucleares regulatorios (steroid responsive element, SRE) que provocan la activación génica y la transcripción en RNA mensajero.⁽⁴⁾

Los tejidos periodontales son modulados por estrógenos, andrógenos y progestágenos, cuya actividad es ejecutada a través de los receptores hormonales. Los receptores hormonales se localizan exclusivamente en las células sobre las que ejercen su acción, denominadas células diana.⁽⁴⁾

RECEPTORES DE HORMONAS SEXUALES EN EL PERIODONTO. ANTECEDENTES

Diversos estudios han tratado de demostrar la presencia de receptores celulares de hormonas sexuales en los tejidos orales, ya que la respuesta celular potencial depende de su expresión, aunque se observan discrepancias en los resultados observados. La presencia de receptores de estrógenos (ER) y receptores de progesterona (PR) fue evaluada inicialmente mediante técnicas de detección indirectas.^(4,5)

En una investigación se expuso la encía murínica a estradiol radiomarcado *in vivo* y constató la acumulación y retención del estradiol marcado similar al observado en útero entre 1-4 horas de la



I Jornada Virtual de Estomatología 2022 *Ciego de Ávila*

inyección subcutánea. Se ha observado que mediante radiodiagnóstico captación intranuclear de estradiol en las capas basal y espinosa del epitelio gingival, fibroblastos presentes en tejido conectivo, así como en células endoteliales y pericitos de los vasos sanguíneos de la lámina propia. Otras técnicas indirectas empleadas han sido la detección de ARNm mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se han obtenido resultados negativos pero también encontraron la presencia de ER en células del ligamento periodontal (LPD).⁽⁵⁾

Los receptores ubicados en fibroblastos gingivales, dispersos por la lámina propia (Aufdemorte and Sheridan, 1981) y presentes en el ligamento periodontal ejercen su acción sobre el periodonto. Los fibroblastos son histopatológicamente las principales células implicadas en la reparación y sobrecrecimiento tisular. En un estudio inmunohistoquímico con anticuerpos monoclonales y observaron que la expresión de receptores PR de fibroblastos incrementa durante la mitosis celular y disminuye durante la interfase y detectaron que en el ligamento periodontal el subtipo ER predominante es el receptor β frente al receptor- α . Los receptores ubicados en células osteoblásticas ejercen un mecanismo de acción directa sobre el hueso siendo la deficiencia estrogénica el factor patogénico dominante de la osteoporosis en la mujer postmenopáusica ⁽⁵⁾

HORMONAS OVÁRICAS: PROPIEDADES QUÍMICAS, BIOSÍNTESIS Y METABOLISMO ESTRÓGENOS

Los estrógenos naturales son el estradiol 17β , la estrona y el estriol. Son secretados principalmente por las células de la granulosa de los folículos ováricos, el cuerpo lúteo y la placenta. Su biosíntesis depende de la enzima aromatasa (CYP19), la cual convierte la testosterona en estradiol y la androstenediona en estrona. Esta última reacción también se produce en grasa, hígado, músculo y cerebro.

Cerca de 2 % del estradiol circulante se encuentra libre y el resto se enlaza a proteínas: 60 % a albúmina y 38 % a la misma globulina fijadora de esteroides gonadales (GBG) que se une a la testosterona.

En hígado, el estradiol, la estrona y el estriol son convertidos en glucurónido y conjugados con sulfato. Estos compuestos, con sus metabolitos, se eliminan en la orina. Una buena cantidad se descarga en la bilis y se resorbe hacia la circulación (circulación enterohepática).⁽¹⁾

I Jornada Virtual de Estomatología 2022 Ciego de Ávila

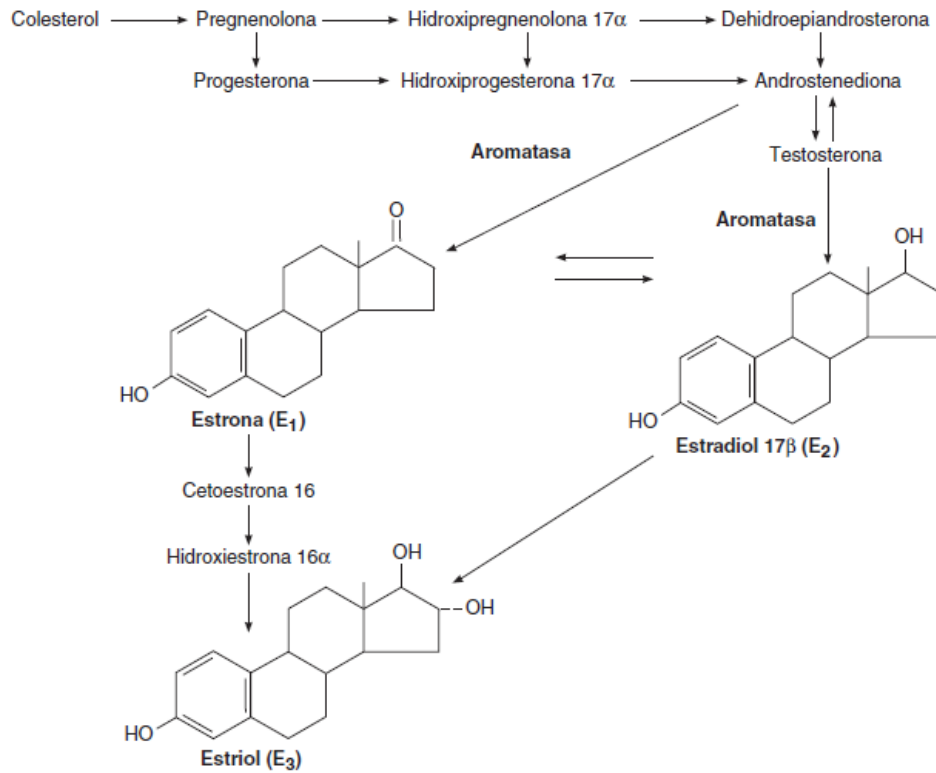


Figura 1. Biosíntesis de los estrógenos

El receptor de estrógeno hace referencia a un grupo de receptores celulares que son activados por la hormona denominada 17 β -estradiol o estrógeno. Se han descrito dos tipos de receptores de estrógeno: ER, que es un miembro de la familia de los receptores nucleares, y el receptor de estrógeno acoplado a proteínas G GPR30 (GPER), que pertenece a la familia de receptores acoplados a proteínas G. No obstante, y de forma general, cuando se habla de "receptor de estrógenos" se hace referencia a los del primer tipo, es decir, a los pertenecientes a la familia de los receptores nucleares.

La principal función del receptor de estrógeno es la de actuar como factor de transcripción que se une al ADN con el fin de regular la expresión génica. Sin embargo, el receptor de estrógeno presenta funciones adicionales independientes de la unión a ADN.⁶⁾

Existen varios estudios que demuestran la existencia de receptores estrogénicos en el complejo dentoalveolar. También diferentes cultivos celulares a partir de ligamento periodontal humano (LPH) de dientes exodonciados y analizaron la capacidad que estas células tenían para unirse de forma específica con hormonas esteroideas, además de estudiar la respuesta de crecimiento celular frente a ellas.



I Jornada Virtual de Estomatología 2022 *Ciego de Ávila*

Demostraron que las células del ligamento periodontal contenían receptores específicos con gran afinidad para varias hormonas esteroideas, entre ellas, el estradiol, llegando a la conclusión de que este influenciaba su tasa de crecimiento, inhibiéndola de manera dosis-dependiente. Estos resultados demuestran la funcionabilidad de los receptores de estrógenos en el ligamento periodontal y sugieren que el efecto inhibitorio del estradiol sobre la división de las células del ligamento podría estar relacionado con el aumento de la movilidad dentaria presente en mujeres embarazadas y en el uso de contraceptivos hormonales.⁽⁶⁾

Existen dos isoformas de receptores estrogénicos (RE): RE-alfa y RE-beta. La expresión de ambas formas ha sido demostrada tanto en células de LPH como en células madre de ligamento periodontal en ratas. Los dos juegan papeles importantes en el metabolismo óseo, aunque sus niveles de expresión no parecen estar en igual proporción.⁽⁶⁾

En el periodonto, los estrógenos han demostrado ejercer las siguientes propiedades:⁽⁶⁾

1. Incrementan la inflamación gingival sin cambios en los niveles de placa. Se ha observado mediante un estudio prospectivo que las pacientes postmenopáusicas con déficit de estrógenos presentaron mayores niveles de inflamación y una tendencia a presentar mayor frecuencia de pérdida de inserción clínica > 2 mm, sugiriendo que los mediadores inflamatorios podrían verse afectados por alteraciones en los niveles hormonales.
2. Inhiben la secreción de citoquinas proinflamatorias, tales como IL-6
3. Reducen la inflamación mediada por células T.
4. Reducen la producción de leucocitos por la médula ósea.
5. Inhiben la quimiotaxis de PMN.
6. Estimulan la fagocitosis de PMN.
7. Incrementa la proliferación de vasos sanguíneos.
8. Estimula la proliferación de fibroblastos gingivales.
9. Estimula la síntesis y maduración de tejidos conectivos gingivales.

PROGESTERONA

La progesterona es un esteroide C21 (figura 2) secretado por el cuerpo lúteo, la placenta y, en menor cantidad, el folículo. Es un intermediario importante en la biosíntesis de los esteroides en todos los tejidos



I Jornada Virtual de Estomatología 2022 Ciego de Ávila

que secretan hormonas esteroides, y al parecer una pequeña cantidad penetra en la circulación desde los testículos y la corteza de las glándulas suprarrenales. Cerca de 2 % de la progesterona circulante se encuentra libre, mientras 80 % se encuentra unida a la albúmina y 18% a la globulina fijadora de corticoesteroides. La progesterona tiene una vida media corta y se convierte en el hígado en pregnanediol, el cual se conjuga para formar ácido glucurónico y se excreta en la orina.

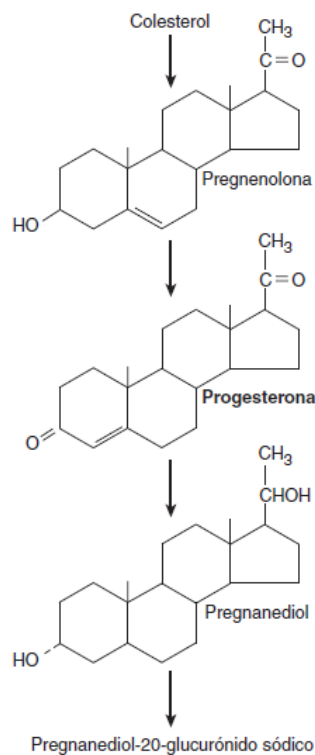


Figura 2. Biosíntesis de la progesterona

Los efectos de la progesterona, al igual que los de otros esteroides, se llevan a cabo por una actividad sobre el DNA para que inicie la síntesis de mRNA nuevo. El receptor de progesterona se une a una proteína de choque térmico en ausencia del esteroide, y el enlace con la progesterona libera la proteína de choque térmico, con lo cual expone el dominio fijador de DNA del receptor.

Hay dos isoformas del receptor de progesterona, PRA y PRB, las cuales son producidas por la transformación diferencial de un solo gen. El receptor de progesterona A es una variedad truncada, pero probablemente ambas isoformas controlan subgrupos singulares de la acción progestágena.



I Jornada Virtual de Estomatología 2022 *Ciego de Ávila*

Las sustancias que estimulan la actividad de la progesterona, en ocasiones, se denominan sustancias progestacionales, gestágenos o progestágenos. Se utilizan combinados con estrógenos sintéticos como anticonceptivos orales.⁽⁷⁾

A nivel oral, la progesterona también ha demostrado tener efectos directos sobre el periodonto:^(2,7)

1. Aumenta la producción de prostaglandinas
2. Incremento de PMN y PGE₂ en el fluido crevicular gingival
3. Reducción de los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides
4. Alteración en la síntesis de colágeno y no colágeno por los fibroblastos del LPD
5. Inhibe la proliferación de fibroblastos gingivales
6. Altera el metabolismo de los fibroblastos del ligamento periodontal, alterando la tasa y patrón de producción de colágeno, reduciendo el potencial de reparación y mantenimiento
7. Incrementa el metabolismo de folatos, necesario para el mantenimiento y reparación
8. Incrementa la dilatación vascular, incrementando la permeabilidad

RELACIÓN ESTRÓGENO/PROGESTERONA Y SUS EFECTOS EN EL PERIODONTO

Algunos autores, al evaluar la influencia de las hormonas sexuales femeninas sobre las manifestaciones clínicas en las enfermedades periodontales, concluyeron que los niveles de estrógeno y progesterona poseen un efecto modulador sobre la respuesta inflamatoria en el huésped frente a las agresiones bacterianas. Las hormonas sexuales femeninas por sí mismas no son suficientes para producir alteraciones gingivales; sin embargo, pueden alterar las respuestas de los tejidos periodontales frente a la placa bacteriana y contribuir indirectamente en la enfermedad periodontal.⁽²⁾

Cambios vasculares sobre los tejidos periodontales de la relación estrógeno-progesterona

Los altos niveles de estrógeno y progesterona aumentan tanto la permeabilidad vascular como la ocurrencia de la gingivitis durante el embarazo. Sus efectos en la vascularización gingival podrían explicar el aumento del edema, el eritema, el exudado de fluido gingival crevicular y la hemorragia de los tejidos gingivales durante el embarazo. La prostaglandina E₂ (PGE₂) es considerada un mediador inflamatorio clave en la enfermedad periodontal; asimismo, se ha observado que los altos niveles de progesterona durante el embarazo estimulan la producción de PGE₂ y generan, posiblemente, un aumento



I Jornada Virtual de Estomatología 2022 *Ciego de Ávila*

en la inflamación gingival. El estrógeno y la progesterona favorecen la proliferación vascular en el sitio primario del microtrauma.^(3,4)

Cambios celulares sobre los tejidos periodontales de la relación estrógeno-progesterona

Los altos niveles de estrógeno durante el embarazo generan cambios en la queratinización del epitelio gingival y disminuyen la efectividad de la barrera epitelial ante la infección bacteriana. Se ha mostrado que las hormonas sexuales influyen de manera directa e indirecta en la proliferación celular, así como en la diferenciación y crecimiento de ciertos tejidos, incluyendo los queratinocitos y fibroblastos de la encía. Existen 2 teorías relacionadas con la acción que pueden desempeñar las hormonas sexuales esteroides femeninas sobre estos 2 tipos celulares: a) altera la efectividad de la barrera epitelial a la invasión bacteriana; b) afecta la mantención y reparación del colágeno.⁽⁴⁾

Si bien las bacterias y sus productos son las iniciadoras de la enfermedad periodontal, las citocinas desempeñan un rol importante en la patogénesis de muchas enfermedades infecciosas. La enfermedad periodontal es un proceso inflamatorio destructivo que afecta las estructuras de soporte del diente. Las citocinas proinflamatorias como la interleucina 1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y el interferón gamma (IFN gamma) son considerados los principales mediadores de inflamación crónica, incluida la periodontitis, además de otros como las interleucinas IL-6, IL-8, la prostaglandina E2 y las metaloproteinasas, cuando aparecen en niveles elevados durante los procesos patológicos.

En cambio, el aumento de citocinas y moléculas con acción antiinflamatoria, como la IL-4 y la IL-10, así como el factor transformador de crecimiento alfa, la interleucina-1 receptor antagonista y el inhibidor tisular de las metaloproteinasas, garantizan un periodonto sano.⁽⁵⁾

Cambios microbiológicos en los tejidos periodontales de la relación estrógeno-progesterona

La inflamación gingival observada en períodos de alta concentración plasmática de hormonas esteroides, se debe a una alteración inducida en la flora microbiana del surco gingival.

Durante el segundo trimestre del embarazo, aumenta la proporción de bacterias anaerobias en relación con las aerobias y el nivel de Prevotella intermedia; asimismo, las muestras de placa subgingival presentan una cantidad significativamente mayor de estrógeno y progesterona que en otros períodos de la gestación. El estrógeno y la progesterona fueron acumulados selectivamente por la Prevotella intermedia.^(6,7)



I Jornada Virtual de Estomatología 2022 *Ciego de Ávila*

En el tercer trimestre, la inflamación gingival y el nivel de Prevotella intermedia disminuyen de forma paralela. De igual forma, las similitudes estructurales entre vitamina K, estrógeno y progesterona, sugieren la posibilidad de que las hormonas esteroideas sean capaces de sustituir los componentes de la vitamina K necesarios para el crecimiento y desarrollo de algunos microorganismos.^(6,7)

Cambios inmunológicos sobre los tejidos periodontales de la relación estrógeno-progesterona

Se han encontrado receptores para estrógenos en los timocitos y en las células epiteliales del timo. La inyección de estrógenos va seguida de la atrofia del timo y, por tanto, se reduce el número de linfocitos TCD₄ y TCD₈; también se han registrado receptores de estrógeno intracelular y de membrana en dichos linfocitos, de manera que los estrógenos reducen el número de linfocitos TCD₄⁺ y TCD₈⁺ e incrementan la actividad de los linfocitos B, así como la producción de IgM e IgG.⁽⁸⁻¹⁰⁾

En cuanto a la acción de los estrógenos sobre la actividad de los macrófagos se ha demostrado que aumentan la fagocitosis, disminuyen la secreción de IL-1 y IL-6 luego de la administración de *Escherichia coli* y tienen efectos contradictorios (aumento o ningún efecto) sobre la producción de TNF-alfa.⁽⁸⁻¹⁰⁾

Al estudiar el efecto de hormonas sexuales en la función de monocitos se ha observado que la producción de PGE₂ aumenta con estrógeno y progesterona; también se ha visto que la PGE₂ suprime la producción de IL-1 por los monocitos, por lo cual se piensa que las hormonas sexuales también podrían modificar la producción de IL-1 al regular la producción de PGE₂. Parece claro que la progesterona, especialmente en altas concentraciones durante el embarazo, disminuye la respuesta inmune en la proximidad de la placenta, con lo cual contribuyen a que el sistema inmune de la madre no rechace al feto.

CONCLUSIONES

Cualquier cambio en los niveles de estrógeno y progesterona, cuyos eventos están asociados directamente a los cambios que sufre la mujer en las diferentes etapas de la vida, altera la respuesta inflamatoria del huésped frente a las agresiones bacterianas cuando existe enfermedad periodontal.



I Jornada Virtual de Estomatología 2022 Ciego de Ávila

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Herane MA, Godoy C, Herane P. Enfermedad periodontal y embarazo. Revisión de la literatura. Rev Méd Clin Las Condes. 2014;25(6):936-43.
2. Pazmino VFC, Assem NZ, Pellizzer EP, De Almeida JM, Theodoro LH. Influencia del estrógeno en la enfermedad periodontal. Revisión de literatura. Av Periodon [Internet]. 2015 [citado 3 Mar 2016];27(2):75-8. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852015002200004
3. Canakci V, Canakci CF, Ildirim A, Ingec M, Eltas A, Erturk A. Periodontal disease increase the risk of severe pre-eclampsia among pregnant women. J Clin Periodontol. 2007;34(8):639-45.
4. Pizzo G, Guiglia R, Licata ME, Pizzo I, Davis JM, Giuliana C. Effect of hormone replacement therapy (HRT) on periodontal status of postmenopausal women. Med Sci Monit. 2011;17(4):23-7.
5. Rotemberg Wilf E, Smaisik Frydman K. Manifestaciones periodontales de los estados fisiológicos de la mujer. Odontoestomatol [Internet]. 2009 [citado 3 Mar 2016];11(13):[aprox. 9 p.]. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-93392009000200003
6. Becerik S, Ozçaka O, Nalbantsoy A, Atilla G, Celec P, Behuliak M, et al. Effects of Menstrual Cycle on Periodontal Health and Gingival Crevicular Fluid Markers. J Periodontol. 2010;81(5):673-81.
7. Vidal J. Las hormonas esteroideas y la respuesta inmune. Barcelona: Ediciones Universitat; 2006.p.9-82.
8. Yero-Mier IM, García-Rodríguez M, Rivadeneira-Obregón AM, Nazco-Barrios LD. Programa educativo sobre conocimiento de salud bucal en las embarazadas. Gac Méd Espirit [Internet]. 2013 [citado 5 Mar 2016];15(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1608-89212013000100011
9. Martínez-Abreu J, Peña-Ruiz T, García-Martínez A. Importancia de la educación en salud bucal infantil para la mujer. Rev Med Electrón [Internet]. 2011 [citado 7 Mar 2016];33(4):[aprox. 7 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242011000400012
10. Bouza-Vera M, Martínez-Abreu J, Carmenate-Rodríguez Y, Betancourt-González M, García-Nicieza M. El embarazo y la salud bucal. Rev Med Electrón [Internet]. 2016 [citado 7 Mar 2016];38(4):[aprox. 9 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242016000400013



I Jornada Virtual de Estomatología 2022 *Ciego de Ávila*

Conflictos de Intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribuciones de los autores:

Martha Elena Fajardo Puig: concepción y diseño del trabajo, revisión documental y bibliográfica, análisis e interpretación de la información, redacción del manuscrito, revisión crítica del manuscrito y aprobación de la versión final.

Oscar Rodríguez Reyes: concepción y diseño del trabajo, revisión documental y bibliográfica, análisis e interpretación de la información, revisión crítica del manuscrito y aprobación de la versión final.

Maritza del Carmen Berenguer Gouarnaluses: revisión documental y bibliográfica, análisis e interpretación de la información, revisión crítica del manuscrito, aprobación de la versión final.

Juan Arturo Berenguer Gouarnaluses: revisión documental y bibliográfica, análisis e interpretación de la información, revisión crítica del manuscrito, aprobación de la versión final.