

31  
2 eje.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

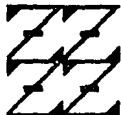
UNIDAD UNIVERSITARIA DE INVESTIGACION  
EN CARIOLOGIA

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA ELIMINACION DE  
FLUORURO POR VIA URINARIA EN MUJERES QUE  
UTILIZAN ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
P R E S E N T A N :  
JIMENEZ VARGAS ROBERTO  
TORRES CERVANTES MIGUEL ANGEL

U N A M  
F E S  
Z A R A G O Z A



LO HUMANO ES  
DE NUESTRA REALIDAD

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

DICIEMBRE 1994



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**EL PRESENTE TRABAJO SE LLEVO A CABO EN:**

**UNIDAD UNIVERSITARIA DE INVESTIGACION EN CARIOLOGIA**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"**

**U N A M**

**CENTRO DE SALUD URBANO "DR. MANUEL PESQUEIRA"**

## **JURADO**

**PRESIDENTE:** M. en C. GLORIA VELAZQUEZ VAQUERO.

**VOCAL:** M.O. DOLORES DE LA CRUZ CARDOSO.

**SECRETARIO:** Q.F.B. FELIPE A. PEREZ VEGA.

**SUPLENTE:** Q.F.I. ESTELA VALENCIA PLATA.

**SUPLENTE:** Q.F.I. MARIA DEL CARMEN NIÑO DE RIVERA.

## **AGRADECIMIENTOS**

**A NUESTROS ASESORES:**

**M.O. DOLORES DE LA CRUZ CARDOSO**

**M. en C. GLORIA VELAZQUEZ VAQUERO**

**POR LA CONFIANZA, APOYO Y SABIOS CONSEJOS QUE  
CULMINARON CON LA REALIZACION DE UNA DE NUESTRAS PRINCIPALES  
METAS.**

**ROBERTO Y MIGUEL ANGEL**

# **DEDICATORIAS**

**A MIS PADRES:**

**ROBERTO Y FLORENCIA**

GRACIAS POR EL APOYO, AMOR Y COMPRESION QUE ME HAN BRINDADO DURANTE ESTOS AÑOS DE ESTUDIO.

PERO GRACIAS PRINCIPALMENTE, POR TENER EN USTEDES A MIS MEJORES AMIGOS, CON LO CUAL, HE PODIDO REALIZAR UNA DE MIS METAS.

**A MIS HERMANOS:**

POR QUE A PESAR DE NUESTRAS DIFERENCIAS, MUY A SU MANERA, HAN SABIDO ENTENDERME Y APOYARME.

**ROBERTO**

**A SILVIA:**

**COMO UN TESTIMONIO DE CARÍÑO Y ETERNO AGRADECIMIENTO,  
POR EL APOYO MORAL Y ESTIMULOS BRINDADOS CON INFINITO AMOR Y  
CONFIANZA.**

**A MI MAESTRA REFUGIO:**

**POR INFUNDIR EN MI, ESE CAMINO QUE INICIO CON TODA LA  
RESPONSABILIDAD QUE REPRESENTA EL TERMINO DE MI CARRERA  
PROFESIONAL.**

**A MIS ABUELOS, TIOS Y PRIMOS:**

**POR SU APOYO Y SABIOS CONSEJOS, MI MAS SINCERO Y ETERNO  
AGRADECIMIENTO.**

**ROBERTO**

## **DEDICATORIAS**

**A MIS PADRES:**

**ROMAN Y SARA**

**POR SU GRAN APOYO MORAL Y ECONOMICO, Y GRACIAS A SUS  
SABIOS CONSEJOS Y PALABRAS ALENTADORAS QUE CONSIGUIERON QUE  
ALCANZARA UNA DE LAS PRIMERAS Y MAS IMPORTANTES METAS  
PROPUESTAS EN MI VIDA.**

**POR QUE ESTE PEQUEÑO TRIUNFO DEL QUE HOY DISFRUTO, NO ES  
DE NADIE MAS, SINO SUYO.**

**MIGUEL ANGEL**



**A MIS HERMANOS:**

**POR SU MOTIVACION, APOYO Y COMPRESION QUE EN ALGUN MOMENTO ME HAN BRINDADO PARA SEGUIR ADELANTE Y ALCANZAR MIS METAS PROPUESTAS.**

**PRINCIPALMENTE POR SER MIS MEJORES AMIGOS A PESAR DE NUESTRAS PEQUEÑAS DIFERENCIAS.**

**A TODOS AQUELLOS QUE EN ALGUN MOMENTO Y EN ALGUN LUGAR COMPARTIERON CONMIGO LA EXPERIENCIA DE LA AMISTAD.**

**MIGUEL ANGEL**

# INDICE

I. INTRODUCCION.....	1
II. FUNDAMENTACION.....	3
A. FLUORURO.....	3
1. GENERALIDADES.....	3
2. FARMACOCINETICA.....	5
2.1. ABSORCION.....	5
2.2. DISTRIBUCION.....	7
2.3. EXCRECION.....	9
B. ANTICONCEPTIVOS.....	13
1. GENERALIDADES.....	13
2. MECANISMO DE ACCION.....	14
3. VENTAJAS.....	15
4. DESVENTAJAS Y EFECTOS COLATERALES.....	16
5. RESULTADOS REPORTADOS EN VARIOS ESTUDIOS.....	17
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	21
IV. OBJETIVOS.....	22
A. OBJETIVO GENERAL.....	22
B. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	22
V. HIPOTESIS.....	23
VI. MATERIAL Y EQUIPO.....	24
A. MATERIAL.....	24
1. MATERIAL DE VIDRIO.....	24
2. MATERIAL DE POLIETILENO.....	24
3. MATERIAL DIVERSO.....	24
4. MATERIAL BIOLÓGICO.....	24
B. EQUIPO.....	25
C. REACTIVOS Y SOLUCIONES.....	25
1. REACTIVOS.....	25
2. SOLUCIONES.....	25
VII. DESARROLLO EXPERIMENTAL.....	26
A. SELECCION DE LA POBLACION.....	26
1. ORIGEN Y TAMAÑO DE LA POBLACION.....	26
B. CRITERIOS DE SELECCION DE DONADORAS.....	26
1. CRITERIOS DE INCLUSION, EXCLUSION Y ELIMINACION.....	26
1.1. POBLACIONES PROBLEMA.....	26
1.2. POBLACION CONTROL.....	27
C. TRATAMIENTO DEL MATERIAL.....	27
1. LAVADO DE MATERIAL.....	27
2. ACONDICIONAMIENTO DE LOS COLECTORES DE ORINA.....	28
D. FASE DE RECOLECCION.....	28
E. ANALISIS QUIMICO.....	28
1. PREPARACION DE LAS MUESTRAS.....	28
2. DETERMINACION DE FLUORURO.....	29
2.1 PREPARACION DE LA CURVA DE CALIBRACION.....	29
2.2 PREPARACION DEL BLANCO.....	29
2.3 LECTURA DE LAS MUESTRAS.....	29
F. CALCULO DE LA VELOCIDAD DE EXCRECION DE FLUORURO.....	30

VIII. RESULTADOS.....	34
A. GENERALIDADES.....	34
B. ANALISIS ESTADISTICO.....	34
1. VELOCIDAD DE EXCRECION DE FLUORURO POR TIPO DE ANTICONCEPTIVO.....	34
2. VELOCIDAD DE EXCRECION DE FLUORURO EN FUNCION DE LAS DIFERENTES VARIABLES CONSIDERADAS PARA ESTE ESTUDIO.....	36
IX. DISCUSION DE RESULTADOS.....	61
X. CONCLUSIONES.....	64
XI. RECOMENDACIONES.....	65
XII. ANEXOS.....	66
A. ANEXO 1. FORMATO PARA RECOLECCION DE MUESTRAS.....	67
B. ANEXO 2. FACTORES QUE INTERFIEREN EN EL ANALISIS CON ELECTRODO ION SELECTIVO PARA FLUORURO. ....	70
C. ANEXO 3. TOXICIDAD DE FLUORURO.....	74
XIII. BIBLIOGRAFIA.....	76

# **ESTUDIO COMPARATIVO DE LA ELIMINACION DE FLUORURO POR VIA URINARIA EN MUJERES QUE UTILIZAN ANTICONCEPTIVOS HORMONALES**

## **I. INTRODUCCION**

A pesar de la amplia presencia de fluoruros en la naturaleza no es un elemento que esté fácilmente disponible para la población humana. Este ión reviste una gran importancia en la formación y endurecimiento de tejidos calcificados, ya que a partir de su ingesta en concentraciones óptimas se fortalece la estructura cristalina del desarrollo de los dientes y huesos.

Debido a que no existe en la literatura información que relacione la influencia de los anticonceptivos sobre el metabolismo de fluoruro; en este estudio clínico descriptivo se tuvo que partir de sus bases biológicas, con la finalidad de proveer la primera investigación de frontera mediante la cual se inicie la información sobre dicho tóxico.

Por ello, esta investigación tuvo el propósito de determinar la influencia que tienen los anticonceptivos orales (etinilestradiol-norgestrel), inyectables (enantato de noretisterona) y dispositivo intrauterino (DIU TCu380A), empleados por el sector salud, sobre la velocidad de excreción de fluoruro, los cuales se compararon contra un grupo control que no utilizó ningún tipo de anticonceptivo, considerandose el efecto que tienen las siguientes variables sobre su excreción: edad del individuo, pH urinario, tipo de alimento ingerido y tiempo de uso de los diferentes anticonceptivos.

Este estudio se llevó a cabo en una población de 53 mujeres en edad fértil, agrupadas de acuerdo al tipo de anticonceptivo empleado, el fluoruro se cuantificó en orina mediante un método potenciométrico utilizando un electrodo selectivo para fluoruro.

Los resultados obtenidos muestran un aumento en la velocidad de excreción del citado elemento: anticonceptivo oral 1.1243 mg/día, anticonceptivo inyectable 1.1529 mg/día, dispositivo intrauterino (DIU) 1.4202 mg/día, grupo control 0.9758 mg/día.

De acuerdo con los resultados anteriores podemos concluir, que tanto los anticonceptivos hormonales como el dispositivo intrauterino provocan un aumento

sensible en la velocidad de excreción de fluoruro urinario, siendo éste último, el que presenta una diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo control. Esto se discute en terminos de la influencia de las variables consideradas para este estudio.

Originalmente el presente estudio sólo pretendió abarcar el efecto de los anticonceptivos hormonales (oral e inyectable), comparados contra un grupo control (grupo que utilizó DIU). Sin embargo, los resultados obtenidos demostraron una mayor velocidad de excreción urinaria de fluoruro en éste último grupo, por lo que fue necesario incluir un nuevo grupo control, con mujeres que no utilizaron ningún tipo de anticonceptivo, de tal manera que el grupo que utilizó DIU se consideró como grupo problema al igual que los grupos que utilizaron anticonceptivos hormonales.

## II. FUNDAMENTACION

### A. FLUORURO

#### 1. GENERALIDADES

El fluoruro es la forma iónica del elemento flúor, el cual tiene número atómico 9 y por lo tanto está dentro de los halógenos. El flúor se encuentra en varias formas químicas, es el trigésimo elemento más abundante en la tierra. Debido a su marcada electronegatividad y reactividad, el flúor no aparece libre en la naturaleza, el compuesto químico natural más común que lo contiene es el fluorospar o fluorita ( $\text{CaF}_2$ ). Otras fuentes de aparición natural importantes de fluoruro son la criolita ( $\text{Na}_3\text{AlF}_6$ ) y la fluorapatita [ $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ ]. A veces se prefiere la criolita como fuente industrial de flúor debido a su bajo punto de fusión y baja temperatura de descomposición. La fluorapatita es el principal componente de los fosfatos de las rocas que se emplean en fertilizantes agrícolas. El fluoruro es el único halógeno que se enlaza fuertemente con el hidrógeno para formar ácido fluorhídrico (HF), un ácido débil con un pKa de 3.4. De esta forma cuando el pH de una solución acuosa es de 3.4, el 50% del fluoruro existe como HF y el restante existe como fluoruro ( $\text{F}^-$ ). A bajos valores de pH, más del 50% existe como HF y viceversa. Evidencias recientes indican que varias características del comportamiento de los fluoruros en sistemas vivos son dependientes de las cantidades relativas de HF en solución. (28,36)

Los hombres han hecho fuentes en el agua, aire, alimentos y forraje, por lo tanto, el fluoruro existe en combinación orgánica o covalente en muchos materiales comunes tales como el tygon, gases refrigerantes como el freón, pesticidas, propelentes, así como en fármacos usados en medicina como los esteroides que contienen fluoruro y anestésicos volátiles fluorurados como el metoxifluorano y halotano. Biológicamente, el fluoruro es rápidamente excretado por el riñón; se acumula en huesos, dientes y otros tejidos calcificados; penetra fácilmente la membrana de muchas células y aparece en fluidos intracelulares y a diferencia del yoduro no se acumula en la glándula tiroides, su deficiencia predispone la caries dental y facilita la osteoporosis. Cuando se ingiere regularmente y en pequeñas cantidades, tal como ocurre cuando el agua potable contiene al ión en 1.0 ppm, el fluoruro provee una reducción importante en la incidencia de caries dental. A niveles ligeramente altos de ingestión de fluoruro, existe evidencia que sugiere que la calidad del esqueleto aumenta. (26,36,50,55)

La dieta provee la mejor fuente de ingesta de fluoruro, sin embargo inadvertida o intencionalmente son deglutidos productos dentales que contienen fluoruro, además del

fluoruro presente en el aire y ciertos fármacos (complementos); y estos pueden contribuir sustancialmente a las dosis diarias de fluoruro recomendadas, que varían entre 0.9 y 2.9 mg/día, dando un total de fluoruro ingerido mucho mayor que el recomendado para la prevención de caries dental. (14,36,54)

Aproximadamente el 5% de la cantidad diaria ingerida de fluoruro puede ser recobrada en las heces. El fluoruro fecal es aquel que no fue absorbido. No hay evidencia de un mecanismo de secreción que provea un transporte total del ión desde los fluidos corporales circulantes dentro del lumen del tracto gastrointestinal, el fluoruro que es absorbido será depositado en el esqueleto y otros tejidos calcificados incluyendo los dientes y el restante, que es aproximadamente del 50%, será excretado en la orina, en las siguientes 24 horas. El fluoruro asociado con tejidos calcificados es fuerte, pero no irreversible, los enlaces son principalmente en la red cristalina llamada fluorapatita. Más del 95% del fluoruro en el cuerpo está localizado en tejidos calcificados. El fluoruro se presenta normalmente en concentraciones relativamente bajas en la sangre y en los fluidos de tejidos blandos. Con excepción de los tejidos blandos que contienen calcificaciones ectópicas, éstas pueden ser encontradas en la aorta y otras vesículas sanguíneas o en los límites cercanos a la placenta, los niveles de fluoruro en el tejido blando son más bajos que en el plasma. Esto indica que el ión no se acumula en tejidos blandos normales. (12,36,50)

Aunque es generalmente reconocido que el agua potable fluorurada es la mejor fuente de ingestión de fluoruro, los alimentos pueden hacer una contribución importante para la cantidad total ingerida de éste ión, cuando son preparados con éste tipo de agua, especialmente para poblaciones jóvenes, ya que la concentración de éste elemento en alimentos sólidos va de 0.01 ppm a 1.0 ppm. La mejor excepción de esto son los pescados tales como la macarela, sardina y salmón, que tienen niveles de aproximadamente 20 ppm en base a peso seco. Los téis de hojas contienen altos niveles; las frutas tienen una menor concentración de fluoruro (0.02 - 0.08 ppm), las bebidas también tienen en promedio un nivel alto de fluoruro (0.76 ppm) y un amplio rango de concentración (0.02 - 2.74 ppm), (Ver TABLA I). Los complementos de fluoruro tales como gotas o tabletas ( $\text{NaF}$ ,  $\text{Na}_2\text{FPO}_4$ ) se requieren sólo donde el agua potable contiene menos de 0.3 ppm. El exceso de fluoruro en el agua de beber o el aire (insecticidas o contaminantes industriales) mancha el esmalte dental (fluorosis dental) en forma irreversible. (4,8,33,35,36,46)

**TABLA I**

**CONCENTRACION DE FLUORURO EN LOS ALIMENTOS**

TIPO DE ALIMENTO	CONCENTRACION DE FLUORURO (ppm)		
	PROMEDIO	DESVIACION ESTANDAR	RANGO
PRODUCTOS LACTEOS	0.25	0.38	0.02-0.82
CARNE, PESCADO, POLLO	0.22	0.15	0.04-0.51
GRANOS Y CEREALES	0.42	0.40	0.08-2.01
PAPAS	0.49	0.26	0.21-0.84
HOJAS DE VEGETALES	0.27	0.25	0.08-0.70
LEGUMBRES	0.33	0.05	0.49-0.57
RAIZ DE VEGETALES	0.38	0.11	0.27-0.48
FRUTAS	0.06	0.03	0.02-0.08
ACEITES Y GRASAS	0.25	0.15	0.02-0.44
AZUCAR Y DERIVADOS	0.28	0.27	0.02-0.78
DEBIDAS	0.76	0.83	0.02-2.74
NO CLASIFICADOS	0.59	0.19	0.29-0.87

Nota: Cuando las preparaciones requirieron el uso de agua (algunos jugos, vegetales hervidos, etc) el agua local usada contenía 1 ppm de fluoruro. Los alimentos no clasificados incluyen ciertas sopas, pudines, entre otros. Fuente: Taves 1983. (53)

**2. FARMACOCINETICA**

**2.1. ABSORCION**

La absorción puede ser definida como el transporte de materiales del lumen del tracto gastrointestinal dentro de capilares vasculares y linfáticos por medio de los cuales se distribuyen a través del cuerpo. La farmacocinética del fluoruro implica la absorción, distribución y excreción del ión, en niños el fluoruro puede ser depositado en el esqueleto y otros tejidos calcificados y una mínima parte es excretado en la orina, con el incremento de la edad, una pequeña parte del fluoruro es depositado en el esqueleto y la mayor parte se excreta en la orina. (36.50.56)

Los fluoruros son absorbidos a través de las paredes del tracto gastrointestinal, pasan a la sangre y son distribuidos eventualmente por los otros fluidos del cuerpo y



tejidos por difusión simple y directa, más bien que por transporte activo, que requeriría una fuente de energía y los correspondientes procesos enzimáticos. Existen pruebas que han conducido a comprender mejor la absorción de los fluoruros a través del estómago y está en relación con la acidez gástrica, ya que el fluoruro se absorbe en forma de ácido fluorhídrico débil no disociado que tiene un pKa de 3.4. El fluoruro ( $F^-$ ) en el ambiente ácido del estómago se convierte en HF (ácido fluorhídrico) que atraviesa las barreras biológicas. A valores de pH alcalinos de los fluidos intestinales es probable que el fluoruro se absorba como ión. (11,36)

Se ha demostrado que del 80 - 90% de los fluoruros solubles pueden ser absorbidos en 90 minutos después de la ingestión. En relación con este último dato, la cantidad de fluoruro ingerido y su velocidad de absorción dependerá de las características físico-químicas de los compuestos utilizados y de su solubilidad. Los compuestos como el fluoruro de sodio (NaF), serán casi absorbidos completamente, pero eso no ocurrirá con compuestos de menor grado de solubilidad, como fluoruro de calcio ( $CaF_2$ ) y fluoruro de aluminio ( $AlF_3$ ) como ejemplos más comunes. Los elevados valores de pH del fluido gástrico pueden ser causados por factores que inhiben la secreción de ácido gástrico (ciertos fármacos, edad avanzada, ayuno), o por ingestión de soluciones alcalinas, por otro lado, una alta concentración de proteínas en la dieta incrementa la acidez gástrica, lo cual provoca un incremento en la absorción de fluoruro en el estómago. (4,11,13,19,36,50)

Se sabe que el fluoruro tiene la función de fortalecer la estructura cristalina del desarrollo de los dientes y huesos. El depósito de fluoruro en el hueso aumenta la retención de calcio, disminuyendo la fragilidad ósea. Esta acción ha permitido su uso en la osteoporosis, la osteogénesis imperfecta, la enfermedad de Paget y el mieloma múltiple. Es importante identificar los factores alimenticios que influyen en la biodisponibilidad del fluoruro de los alimentos. Un componente alimenticio que ha sido sugerido como un factor que influencia la biodisponibilidad del fluoruro de los alimentos son las proteínas. En un estudio llevado a cabo con ratas alimentadas con dietas seleccionadas para determinar la influencia del tipo de proteína de la dieta y los niveles de proteínas sobre la biodisponibilidad del fluoruro, se encontró que las ratas alimentadas con dietas que son altas en proteínas ganan significativamente más peso que ratas que se alimentan con dietas bajas en proteínas. Las ratas con dietas altas en proteínas absorben significativamente más fluoruro que las ratas que se alimentan con dietas bajas en proteínas. Además de que los niveles de fluoruro absorbido no dependen del tipo de proteína de la dieta. La fracción del fluoruro absorbido y que realmente se retiene es significativamente reducido por altas cantidades de proteínas, sin importar el tipo de éstas. (4,15,37,46,47,48,49,55)

El fluoruro de los alimentos así como la forma de prepararlos con sal fluorurada puede ser mayor en cuanto a su absorción y menor en su retención, para individuos que ingieren dietas altas en proteínas que para personas con dietas bajas en éstas. (4)

Otros estudios realizados en ratas y ratones sugieren que el fluoruro es un nutriente esencial y puede influir en la hemopoyesis, fertilidad y crecimiento. Una vez

absorbido el fluoruro aportado por las diferentes rutas de ingesta, (pulmones y aparato digestivo, principalmente) dos mecanismos disminuyen la concentración del fluoruro en los fluidos circulantes del cuerpo: 1) distribución en el esqueleto, dientes y tejidos blandos. 2) excreción en la orina. (11)

## 2.2. DISTRIBUCION

La cantidad total de fluoruro que existe en el cuerpo humano es de alrededor de 2.6 gr. Algunas cifras que orientan la distribución de fluoruro en los fluidos del cuerpo, en los tejidos blandos y en las estructuras mineralizadas, se reportan a continuación:

HUESO	{	500 ppm.	Huesos Fetales:	{	20 ppm
-------	---	----------	-----------------	---	--------

DIENTES	{	Esmalte:	100 ppm
		Dentina:	300 ppm
		Cemento:	1000 ppm
		Pulpa:	680 ppm
		Placa Bacteriana:	67 ppm

CARTILAGO	{	30 ppm
-----------	---	--------

Los fluoruros absorbidos se distribuyen rápidamente en el agua extracelular del cuerpo. El patrón de distribución en los tejidos blandos se parece al de los cloruros, tomando el tejido cerebral relativamente poco fluoruro en comparación con el músculo, el hígado, y el tendón. El principal patrón de distribución es su depósito en el hueso o la excreción a través del riñón. Ambos procesos pueden ocurrir con bastante rapidez. El almacenamiento en el hueso es prolongado, pudiendo requerirse más de dos años para la completa movilización del ión después de que se deposita. La aorta es uno de los pocos tejidos blandos que muestran apreciables concentraciones de este ión, el contenido puede

relacionarse con la edad. Probablemente, esto muestra una tendencia del fluoruro a fijarse por los procesos de calcificación que se desarrollan en este vas o con la edad. (11,13)

Existen dos formas generales de fluoruro del plasma: una es fluoruro iónico, el cual es la forma de interés en odontología, medicina y salud pública. El fluoruro iónico no se enlaza a las proteínas del plasma. La otra forma general incluye una variedad de moléculas orgánicas que contienen fluoruro las cuales tienen fuertes enlaces covalentes fluorocarbonados. Estas moléculas son enlazadas a las proteínas del plasma. Sólo una de las moléculas ha sido positivamente identificada, llamada, ácido perfluoro-octanoico. Este es un ácido octanoico totalmente sustituido con 15 átomos de fluoruro, la fuente precisa de esta inusual molécula es desconocida, pero se sabe que es un contaminante industrial de la cadena alimenticia. El destino metabólico y el significado biológico de los compuestos de fluoruro orgánico no se conocen. Una considerable cantidad de datos experimentales indican que el mecanismo para el movimiento transmembranal del fluoruro es la difusión de HF. (36)

La concentración del ión fluoruro en la orina es muchas veces más alta que en el plasma como es el caso de algunos constituyentes urinarios. Puede variar ampliamente (de menos de 10 a varios cientos de micromoles) dependiendo del grado de flujo urinario y del pH urinario (Ver TABLA II). (36)

**TABLA II**

**CONCENTRACIONES APROXIMADAS DE FLUORURO EN FLUIDOS  
ESPECIALIZADOS DEL CUERPO**

FLUIDO	MICROMOLES	ppm
LECHE	0.2	0.004
FLUIDO CEREBROESPINAL	0.2	0.004
BILIS	1.0	0.019
SUDOR	1.0	0.019
ORINA	50.0	0.950
GLANDULA SALIVAL, PAROTIDA	0.8	0.015
GLANDULA SALIVAL, SUBMANDIBULAR	0.9	0.017
SALIVA TOTAL	5.0	0.095
FLUIDO GINGIVAL	1.1	0.021

Nota: Las concentraciones mostradas existen cuando los niveles del plasma son 1.0  $\mu$ moles (0.019 ppm). Fuente: newbrum 1986. (36)

Alrededor de un 5% de fluoruro ingerido permanece sin ser absorbido y es excretado por las heces. El fluoruro absorbido aparece en bajas concentraciones (alrededor de 0.15 ppm, o menos) en los líquidos circulantes del organismo, en los que está en equilibrio con los distintos tejidos blandos. El fluoruro presente en los líquidos orgánicos circulantes se deposita en los tejidos duros o es excretado por la orina (Ver FIGURA 1), cada uno de estos posibles destinos metabólicos del fluoruro es influido por una enorme cantidad de variables biológicas. (28,36)

Los factores que afectan la deposición del fluoruro se relacionan con parámetros biológicos muy concretos, que enunciaremos a continuación. La edad es sin duda un factor limitante que va a poner barreras a la deposición del fluoruro en huesos y dientes, de manera que la concentración de fluoruro en dientes y huesos y la edad de los sujetos, varía en función de múltiples circunstancias, básicamente, la concentración de fluoruro en el agua de abastecimiento público en las diferentes estructuras sociales. Por tanto, huesos y dientes se ven afectados en su capacidad de captación de fluoruros con la edad, por lo que se puede pensar que existen factores limitadores de la deposición con la evolución cronológica de los seres humanos. La dieta es un factor a tener muy en cuenta, ya que la ingestión de compuestos fluorurados muy solubles, conduce a una completa absorción, mientras que compuestos con bajas solubilidades son absorbidos incompletamente. Otro factor que no debe olvidarse es el incremento lógico de la concentración de fluoruro cuando aumenta la vascularización, o cuando el hueso experimenta un proceso de transferencia o cambios rápidos. Han sido descritas también modificaciones de la concentración de fluoruro en ciertas alteraciones de procesos fisiopatológicos, como raquitismo, la diabetes y en casos de enfermos renales. Las hormonas que afectan la disolución o formación del hueso también pueden influenciar la concentración de fluoruro. Los niveles de fluoruro en el plasma se incrementan cuando se administra una hormona paratiroidea y disminuyen cuando es administrada la calcitonina, la cual promueve la formación del hueso. (11,36)

### 2.3. EXCRECION

La excreción de los fluoruros se realiza por tres vías principales, la orina, las heces y la transpiración, ya que una posible cuarta vía, la saliva se traga y de hecho el fluoruro es reciclado; la leche no constituye una vía excretora significativa, pues existe una limitación en la transferencia del fluoruro del plasma a la leche. (11,16,25)

El riñón representa la mejor ruta por la cual se remueve el fluoruro del cuerpo. Debido a que el fluoruro iónico no se enlaza a las proteínas del plasma, la concentración del ión en el plasma es lógicamente, la que se encuentra en cuanto a su concentración en el filtrado glomerular; pero parte de él será reabsorbido en los túbulos renales y retornará al sistema circulatorio; el resto se excretará en la orina. El grado promedio del aclaramiento renal del fluoruro, el cual representa el volumen de plasma de donde el fluoruro es removido cada minuto por el riñón, en adultos es 50 ml/min. El fluoruro es de

## DESTINO METABOLICO DEL FLUORURO EN HUMANOS

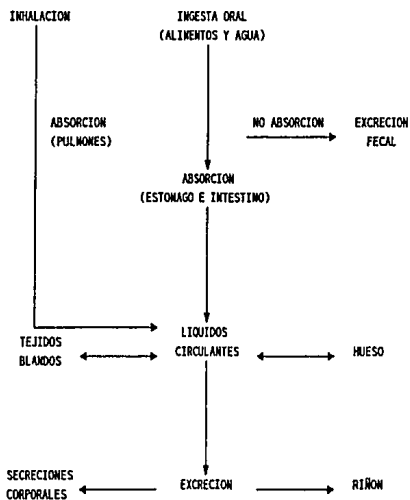


FIGURA 1

un grado de aclaramiento rápido comparado con otros halógenos. Por ejemplo, el grado de aclaramiento normal para el cloruro es menor a 1 ml/min. El factor más importante que determina como un riñón normal remueve eficientemente el fluoruro del cuerpo es el pH urinario. El grado de aclaramiento es directamente proporcional al pH que es reducido cuando el pH es bajo y se incrementa a pH elevados. También se relaciona directamente a la tasa de flujo urinario, así el incremento en esta variable también eleva el pH urinario, por lo que esta relación puede ser secundaria y no causal. (11.36)

Para relacionar la dependencia del pH en el manejo de fluoruro renal se ha hipotetizado que el ión es reabsorbido en el túbulo renal como HF. La suposición básica es que las células del túbulo renal son extremadamente permeables para ácidos no disociados (HF), y éstas son virtualmente impermeables para fluoruros iónicos. Cuando el fluido tubular es ligeramente alcalino la mayor parte del fluoruro existe en forma iónica la cual permanecerá dentro del túbulo para ser excretada; de ésta forma la tasa de aclaramiento renal puede ser alta. Cuando el fluido tubular es relativamente ácido (el rango fisiológico para pH urinario de mamíferos es de 4.0 a 8.0), proporcionalmente la mayor parte del fluoruro en solución existe como HF; de ésta manera el gradiente de concentración a través de las células tubulares es incrementado y el fluoruro, como HF, se difunde del túbulo al fluido intersticial circulante, donde, debido a que el pH es aproximadamente 7.0, la molécula se disocia para liberar fluoruro ( $F^-$ ). El fluoruro se difunde relativamente dentro de los capilares permeables circulantes a los túbulos y es devuelto a la circulación general. Bajo estas condiciones se excreta menos fluoruro en la orina y la tasa de aclaramiento renal es reducida (Ver FIGURA 2). (11.36)

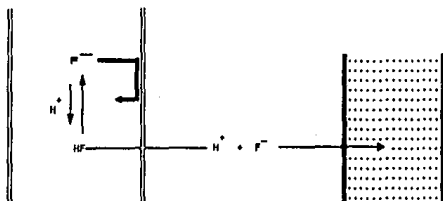
Una variedad de factores pueden influenciar el pH de la orina. Estos incluyen: la altitud del lugar de residencia, ciertos fármacos, varias enfermedades metabólicas y respiratorias. Pero, para la mayoría de las personas, el mejor factor determinante del pH urinario es la dieta; por ejemplo, con una dieta vegetariana el pH urinario se incrementa a un valor cercano o mayor de 7.0. En contraste, una dieta rica en carne produce un pH urinario que es claramente ácido, tal vez menor a 5.0. (11.36)

La excreción de fluoruros aumenta a medida que se aumenta la concentración en los huesos. Cuando se administra fluoruro durante varios meses, se establece finalmente un "estado de equilibrio" en el cual gran parte del fluoruro absorbido se excreta con la orina. Sin embargo dicha excreción puede ser modificada por ciertos factores, tales como: la cantidad total de fluoruro ingerida, la edad, las exposiciones previas a los fluoruros, el estado funcional renal, la cantidad de orina excretada y sobre todo el pH de la orina. (11.33)

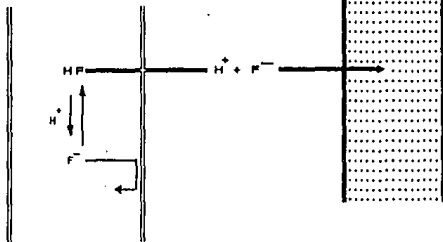
La edad es un factor que influencia la captación de fluoruro por el tejido óseo, ya que éste, fija fluoruro a través de los tejidos calcificados según su etapa de desarrollo, entendiéndose con esto que se excreta más fluoruro conforme aumenta la edad. Sin embargo el metabolismo de fluoruro varía de persona a persona e incluso en una persona hay variaciones durante el transcurso del día. (36)

## ACLARAMIENTO RENAL DEL FLUORURO

ORINA ALCALINA



ORINA ACIDA



TUBULO

INTERSTICIO

SANGRE

FIGURA 2

## B. ANTICONCEPTIVOS

### 1. GENERALIDADES

La práctica del control de la natalidad (anticoncepción) puede ser deseable por múltiples razones, que comprenden desde contraindicaciones médicas hasta un deseo personal para no tener hijos o no tenerlos aún (o ya no tener más prole), hasta los problemas mundiales del aumento de población. Las consecuencias socioeconómicas y ambientales de la densidad de población son de importancia directa e indirecta para todos. (39)

Los métodos actualmente disponibles de anticoncepción pueden clasificarse como: 1) métodos populares: coito interrumpido, ducha posterior al coito, prolongación de la lactancia; 2) métodos tradicionales: condón, diafragma vaginal, espermaticidas (espumas, cremas, geles, jaleas, supositorios) y el ritmo; 3) métodos modernos: anticonceptivos orales, inyecciones repetidas de esteroides progestacionales, dispositivos intrauterinos y esterilización quirúrgica. (39)

Nuestro estudio abarcó los efectos de los anticonceptivos orales, inyectables y mecánicos (DIU) sobre la velocidad de excreción urinaria de fluoruro, por lo cual únicamente explicamos el funcionamiento de dichos anticonceptivos.

Los anticonceptivos orales de uso general son esteroides sintéticos semejantes a las hormonas sexuales de la mujer: los estrógenos y los progestágenos. Estos esteroides se usan en dosis y combinaciones que proporcionan anticoncepción al inhibir la ovulación. Los anticonceptivos orales pueden dividirse en dos categorías principales: a) tratamiento combinado con esteroides que consiste en una píldora con estrógenos y progestágenos todos los días durante 20 a 21 días, b) tratamiento con progestágenos, que consta de dosis bajas de progesterona continua sin añadir estrógenos. Los anticonceptivos de tipo secuencial constaban de un esquema de estrógenos sólo durante cerca de dos semanas, seguido de una semana de estrógenos y progestágenos combinados, pero ya no existen en el mercado. Actualmente se utiliza una preparación bifásica que contiene una dosis constante de 35 µg de estrógenos combinada con una dosis baja de progestágenos por 10 días y una mayor de éstos en los 11 siguientes. Hace poco se elaboraron preparaciones trifásicas, dos de las cuales contienen una dosis constante de estrógenos con distintas cantidades de progestágenos y la tercera tiene distintas dosis de ambos. (27,39)

Los estrógenos que se utilizan con mayor frecuencia son el mestranol y etinilestradiol. Los fármacos progestacionales son derivados primarios de la 19-nortestosterona; antes se utilizaban derivados de la 17- $\alpha$ -acetoxiprogesterona, que consiste en esteroides como acetato de megestrol y acetato de medroxiprogesterona. No



es posible comparar las distintas modificaciones y estructuras químicas de los diferentes progestágenos y estrógenos sintéticos con respecto a su actividad biológica y sus actividades farmacológicas. En general se considera que el norgestrel tiene la mayor actividad progestágena biológica relativa. Los compuestos estrogénicos presentan una actividad biológica distinta. El mestranol debe ser desmetilado hasta etinilestradiol, ya que el mestranol no se une a los receptores estrogénicos del citosol y por lo tanto es inactivo. (27)

Las hormonas esteroideas sexuales pueden inyectarse por vía intramuscular para proporcionar un depósito que, dependiendo del medicamento, dosis y formulación pueda proporcionar anticoncepción por un mes, seis meses o inclusive hasta un año. Puede emplearse progestágeno sólo, o la inyección puede consistir en una inyección de progestágeno con un estrógeno. La mayor parte de estos regímenes impiden la ovulación al suprimir la función de la adenohipófisis. (39)

Los dispositivos intrauterinos pueden clasificarse en las siguientes categorías: 1) no medicados o inertes, y 2) medicados, esto es, con cobre o liberadores de hormona.

La TCu380A es uno de los métodos anticonceptivos más eficaces que se hayan creado. Es un modelo de polietileno al que se le agrega sulfato de bario para darle visibilidad con rayos X. Esta formado de 380 mm<sup>2</sup> de superficie total de cobre, distribuidos 314 mm<sup>2</sup> de filamento de cobre en el brazo vertical así como un manguito de cobre sólido de 33 mm<sup>2</sup> en cada uno de los brazos transversales de la T, desde donde el cobre llega con mayor eficacia al fondo uterino y donde permanece por más tiempo. (43,44)

## 2. MECANISMO DE ACCION

Los anticonceptivos orales combinados interfieren en la curva de gonadotropinas a la mitad del ciclo y previenen la ovulación, casi con certeza producida por supresión de la liberación de factores hipotálamicos. La actividad ocurre a nivel del hipotálamo por inhibición de la hormona liberadora hipotálamica (GnRH), y de ésta manera se bloquea la actividad hipofisaria de las gonadotropinas y se produce supresión ovárica secundaria. Sin embargo, en las mujeres que toman anticonceptivos orales la liberación de hormona estimulante de los foliculos (FSH) y de la luteinizante (LH) por estimulación de GnRH desaparece, lo que indica que también tiene función a nivel hipofisario. Los fármacos progestágenos inhiben la secreción súbita preovulatoria de LH, con un efecto menor sobre la función de FSH. Por otro lado, el elemento estrogénico inhibe de preferencia a ésta y depende de la dosis. La combinación estrógenos y progesterona influye produciendo un endometrio delgado y no estimulado, que provoca una menstruación escasa e incluso falta de periodos menstruales, que lo llevan a una situación no adecuada para que ocurra una buena implantación si el blastocisto va a desarrollarse, y la producción de un moco cervical hostil a la penetración del esperma. No está claro el posible papel, en caso de que exista, de la alteración de la motilidad tubal y uterina

inducida por las hormonas. (23,27)

Los mecanismos de acción de los anticonceptivos inyectables parecen ser múltiples, e incluyen una inhibición de la ovulación, un aumento en la viscosidad del moco cervical y la creación de un endometrio desfavorable para la implantación del óvulo. Además de que existe un bloqueo de la producción de la hormona luteinizante a mitad del ciclo menstrual, suprimiendo la ovulación, aunque pueden producirse pequeñas cantidades de FSH y puede haber algo de desarrollo del folículo ovárico. (23,27)

Existen varias teorías acerca del mecanismo de acción de los DIU en la prevención del embarazo. Desde hace años se sostenía la teoría de que las alteraciones bioquímicas producidas en el útero por el DIU destruían el óvulo fecundado o impedían su implantación. Sin embargo los nuevos estudios indican que el DIU actúa en una etapa anterior del proceso reproductivo y realmente impide que los espermatozoides fecunden a los óvulos. (44)

El DIU actúa sobre los óvulos y los espermatozoides de varias maneras. Estimula una reacción inflamatoria pronunciada en el útero ante la presencia de un cuerpo extraño, provocando retraso en el ciclo hormonal normal, creando de éste modo un endometrio inhóspito para la implantación. La concentración de diversos tipos de leucocitos, prostaglandinas y enzimas en los fluidos uterinos y tubáricos aumenta considerablemente. Estas alteraciones pueden interferir con el transporte de espermatozoides en el aparato genital y pueden dañar a los espermatozoides y los óvulos impidiendo así la fecundación. En la mayoría de los estudios se ha encontrado que las usuarias de DIU tienen menos espermatozoides en la trompas de Falopio, donde se supone que tiene lugar la fecundación que las no usuarias. Es probable que muchos espermatozoides sean consumidos en el útero por distintos tipos de leucocitos. Puede que otros espermatozoides sufran daños y no puedan trasladarse a las trompas de Falopio. (43,44)

### 3. VENTAJAS

Usuarias de los anticonceptivos orales combinados tienen sólo la mitad del riesgo de presentar cáncer endometrial que las no usuarias. Esta protección se presenta después de 1 año de usar los anticonceptivos orales. En muchos otros estudios se confirma que las usuarias de la píldora tienen una tasa de cáncer ovárico que corresponde al 60% de las no usuarias, estos efectos protectores persisten hasta durante 10 años después de suspender los anticonceptivos orales. Entre otros beneficios para la salud, se incluyen una disminución en la pérdida de sangre menstrual; reducción en la frecuencia de dismenorrea; posible protección contra infecciones pélvicas ascendentes; un 25% de disminución en el riesgo del síndrome de choque tóxico; y protección contra osteoporosis. Además para prevenir la disminución del hueso, y estimular la formación de nuevos huesos se han utilizado esteroides anabólicos o fluoruros que pueden incrementar la cantidad total del hueso formado. (39,52)

Las ventajas de los anticonceptivos inyectables son una actividad contraceptiva comparable a la de los anticonceptivos orales combinados, una acción de larga duración con un requerimiento de inyecciones solamente de 2 a 4 veces al año y una tendencia a que no exista una alteración de la lactación. (23)

El uso de un dispositivo intrauterino presenta varias veces menos riesgo de embarazo y resulta más eficaz para evitar el embarazo que los anticonceptivos orales, los condones, los espermaticidas, cualquier método de barrera o la planificación familiar por métodos naturales. (44)

#### 4. DESVENTAJAS Y EFECTOS COLATERALES

Se ha prestado mucha atención a alguna posible relación entre el uso de anticonceptivos orales y la frecuencia de enfermedad tromboembólica, incluyendo embolia pulmonar y trombosis cerebral. Estudios recientes han indicado que las mujeres que usan anticonceptivos orales tienen un riesgo considerablemente mayor de desarrollar trombosis coronaria que las que no los usan. Una revisión de todas las experiencias adversas, reveló, que éstas son características que ocurren en mujeres que utilizan anticonceptivos orales. Estos efectos adversos incluyen, dolor de cabeza, náusea, mastodinia, dismenorrea, mastalgia, acné y sangrado; todas éstas fueron transitorias y no fueron inesperadas o de reacciones adversas serias. Existen anticonceptivos orales que han sido contraindicados para mujeres en peligro de diabetes hereditaria, debido a que hay evidencia de que la progestina androgénica especialmente a dosis altas puede causar insulinoresistencia, incremento de la glucosa en plasma e incremento de los niveles de insulina. (5,24,34,39,57)

Las desventajas de los anticonceptivos inyectables son, una amenorrea prolongada o hemorragia uterina, o bien ambas, durante su empleo y después de él, y una anovulación prolongada después de interrumpir su administración. Así como el retraso considerable en el reestablecimiento de la ovulación regular y la correspondiente hemorragia menstrual verdadera. El riesgo de trombosis venosa y de tromboembolismo parece encontrarse aumentado. No se puede predecir el retorno de la fertilidad; pero los periodos ovulatorios por lo regular empiezan 6 a 12 meses después de la última inyección. (23,39)

Los problemas básicos que plantea el uso del DIU son:

- Menstruaciones más abundantes o pequeña mancha o pérdida intermenstrual.
- Expulsión rápida después de su inserción.
- Infecciones pélvicas con mayor frecuencia.

Embarazos indeseados, que tienen mayores probabilidades de ser ectópicos o que conduzcan a un aborto séptico del segundo trimestre que en el caso de embarazos en no usuarias.

No se sabe con certeza, si los DIU contribuyen o no a aumentar los riesgos de anemia. Algunos estudios sobre 1 y 2 años de duración muestran una disminución considerable de la ferritina sérica, con la cual se miden los primeros estadios y del agotamiento de hierro, y de la hemoglobina, con la cual se miden solo los estadios más tardíos.

No hay indicios de que los DIU causen ningún tipo de cáncer. Sin embargo, a diferencia de los anticonceptivos orales los DIU no confieren protección contra el cáncer de endometrio o el ovárico y, a diferencia de los métodos de barrera, no confieren protección contra el cáncer del cuello uterino. (43,44)

## **5. RESULTADOS REPORTADOS EN VARIOS ESTUDIOS**

En estudios recientes se ha encontrado que la preferencia de progestina es cada vez más correctamente reconocida como importante para la selección de agentes anticonceptivos orales. La progestina influye sobre las consecuencias de salud, tales como el metabolismo de lípidos. (2,20,41)

Algunas progesteronas como el norgestimato tienen poca afinidad para la marcada androgenicidad. La hormona sexual enlazada a la globulina (SHBG), que es una proteína del suero que se enlaza a los andrógenos volviendolos inactivos. En mujeres que utilizan norgestimato en una combinación con anticonceptivos orales conteniendo etinilestradiol los niveles de SHBG en el suero se elevan indicando una disminución en la potencia androgénica. (2,3,7,9,42)

Estudios relacionados con lo anterior, muestran que el norgestimato/etinilestradiol influyen a los lípidos del suero de manera benéfica, elevando los niveles en el suero de lipoproteínas de alta densidad (HDL), mientras que disminuye la proporción de lipoproteínas de baja densidad a HDL (Ver TABLA III). (2,3,7,9,42,45)

**TABLA III**

**COMPOSICION DE LAS LIPOPROTEINAS**

VARIABLE	QUILOMICRONES (%)	VLDL (%)	LDL (%)	HDL (%)
TRIGLICERIDOS	85	51	10	4
FOSFOLIPIDOS	9	19	20	24
ESTERES COLESTERILICOS	3	12	37	15
PROTEINAS	2	10	23	55
COLESTEROL	1	8	8	2

Nota: VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad. LDL: Lipoproteínas de baja densidad. HDL Lipoproteínas de alta densidad. Fuente: Ramos 1983. (45)

Los niveles de SHBG en suero son un parámetro establecido del balance andrógeno-estrógeno, variando inversamente con la actividad androgénica. Durante el uso de anticonceptivos orales los niveles de SHBG en suero se incrementan bajo una estimulación estrogénica, a menos que este incremento sea prevenido por una progestina androgénica. Estos altos niveles de SHBG se igualan con la baja androgenicidad en un anticonceptivo oral combinado. El componente estrógeno de un anticonceptivo oral induce la elevación del SHBG, una proteína que se enlaza a la testosterona, que efectivamente reduce la cantidad de agente bioactivo y disminuye el potencial de actividad androgénica. Una fuerte progestina androgénica puede inhibir esta acción por desplazamiento competitivo de la testosterona de la SHBG permitiendo una actividad libremente mayor de la testosterona para producir sus activos efectos androgénicos así como por bloqueo del estrógeno inducido. (1,31,32)

La progesterona es el antagonista natural más activo de los andrógenos, y algunos de los antagonistas más potentes son derivados muy activos de los progestágenos. Los antiandrógenos antagonizan los efectos de la testosterona o de la dihidrotestosterona compitiendo por los sitios receptores en los tejidos andrógeno-dependientes. Sin embargo, no todos los progestágenos son antagonistas de los andrógenos. La adición del grupo etnil en la posición 17 de la progesterona le confiere actividad oral. La remoción del carbono 19 cambia los efectos hormonales más importantes de los de un andrógeno (noretisterona) a los de un agente progestacional (enantato de noretisterona). Estos derivados progestacionales que se derivan de la progesterona se designan como 19-nortestosteronas (lo cual hace notar la pérdida del carbono 19). Las propiedades androgénicas de estos compuestos no se eliminan del todo. La noretindrona es el

prototipo de los agentes progestacionales de la familia 19-nortestosterona. La adición del grupo etínico le proporciona actividad anticonceptiva. (18)

En estudios de la liberación de cobre de los DIU, se encontró que menos del 20% del cobre total puede ser liberado a lo largo de un periodo de 8 años de uso. Aunque existe una gran variabilidad en cuanto al promedio de cobre liberado, por ejemplo, para una TCu-200, (la cual tiene una área superficial de 200 mm<sup>2</sup> de cobre y un contenido total del metal de aproximadamente 95 mg) va desde 45 µg/día hasta 82.6 ± 6.4 µg/día. Se ha encontrado que la inserción de un DIU de cobre en forma de T, fue seguida por un aumento en la concentración de cobre en fluidos uterinos, así como en el endometrio; presentándose una tasa de liberación constante en útero y en secreciones úterinas desde los 2 meses hasta los 4 años de uso. En contraste algunos investigadores reportan una disminución en la liberación del cobre a través de 5 años. El destino eventual de los iones cobre liberados en el útero es desconocido, el 50% del cobre liberado de un DIU es contenido en el fluido menstrual y la parte restante, que se supone se absorbe al sistema circulatorio es menor al 5% del cobre absorbido de la dieta ingerida. (17,29,30,38)

Se ha estimado que de 2 - 5 mg de cobre son ingeridos diariamente por un hombre, en el adulto el 56% del cobre ingerido es absorbido. Normalmente la vía de excreción es el intestino. La mayor proporción del cobre absorbido es excretado en la bilis y menos de 50 µg/día, en la orina. El mecanismo de absorción del cobre no se conoce bien aún. El cobre se absorbe principalmente del duodeno en el hombre. La absorción y retención depende de las formas químicas en las cuales se ingiere el metal, de los niveles dietéticos de otros varios minerales y sustancias orgánicas, y de la acidez del contenido intestinal en el tracto absorbente. La absorción de cobre es inhibida por fitato, pH alcalino, sulfuro ferroso, zinc, molibdeno y cadmio. Aproximadamente el 10% de cobre plasmático está ligado reversiblemente a albúmina sérica y forma el pool pequeño de reacción directa de cobre plasmático que se distribuye ampliamente en los tejidos. Aproximadamente el 90% del cobre plasmático total está unido firmemente a la α<sub>2</sub>-globulina ceruloplasmina y no parece estar tan fácilmente disponible para intercambios o transferencias. Una pequeña fracción de cobre sérico es ultrafiltrable y consiste en cobre libre y otra pequeña fracción unida a los aminoácidos. El intervalo de los niveles de cobre en las mujeres es de 0.80 - 1.55 ppm. Los niveles de cobre elevados superiores a 2 ppm pueden deberse al uso de anticonceptivos orales y a la terapia con estrógenos, además son comunes en el tercer trimestre del embarazo. Los niveles bajos de cobre se encuentran en algunas anemias por deficiencia de hierro, en desnutrición proteica. El cobre en estado divalente (Cu<sup>+2</sup>) tiene la capacidad de formar complejos con muchas proteínas. En los mamíferos forma parte de la molécula de numerosas cuproproteínas y en consecuencia está presente en proporción fija en la estructura molecular. Estas metaloproteínas constituyen un grupo importante de enzimas que incluyen ceruloplasmina (ferroxidasa), superóxido dismutasa, citocromo oxidasa, lisil oxidasa, dopamina β-hidroxilasa y tirosinasa. El cobre también forma fácilmente complejos con los L-aminoácidos, lo cual contribuye a su absorción en el estómago y el duodeno. La unión cruzada de colágeno óseo se deteriora en la deficiencia de cobre, y este defecto es

probablemente la base de las anomalías óseas que se observan comúnmente. Las fracturas espontáneas de huesos se han observado en animales deficientes de cobre. (40,51)

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El metabolismo del fluoruro es uno de los tópicos más ampliamente estudiados en la literatura científica. La farmacocinética de este elemento comprende las fases de absorción, distribución y excreción. Específicamente a respecto de la fase de excreción urinaria, ésta ha sido considerada como el parámetro más confiable para determinar las cantidades fijadas en el organismo, ya que aproximadamente el 5% de la cantidad ingerida diariamente puede ser recuperado en las heces fecales, mientras que por excreción urinaria se recupera un 50% y un 45% es depositado en el esqueleto y tejidos calcificados.

Existen pruebas que han conducido a comprender mejor la absorción de los fluoruros a través del estómago y está en relación con la acidez gástrica, ya que el fluoruro se absorbe en forma de ácido fluorhídrico débil no disociado que tiene un pKa de 3.4. El fluoruro ( $F^-$ ) en el ambiente ácido del estómago se convierte en HF (ácido fluorhídrico) que atraviesa las barreras biológicas. A valores de pH alcalinos de los fluidos intestinales es probable que el  $F^-$  se absorba como ión. Se considera que la absorción ocurre por difusión a través de las células mucosas más que por transporte activo. Por lo general, la absorción es rápida y casi completa (80 - 90%) si el fluoruro está en solución. Se ha visto que el fluoruro tiene una única función entre los elementos traza que es la de fortalecer la estructura cristalina del desarrollo de los dientes y huesos. Se sabe que el fluoruro se absorbe mejor en presencia de proteínas (sin importar su tipo), pero al aumentar también la concentración de éstas, el fluoruro es excretado en mayor cantidad. Así también se ha visto que las hormonas anticonceptivas se unen a proteínas plasmáticas (globulina). Estudios relacionados con lo anterior muestran que los anticonceptivos influyen sobre los lípidos del suero de manera benéfica, elevando los niveles en suero de lipoproteínas de alta densidad. En tanto que el cobre de los dispositivos intrauterinos favorece la presencia de metaloproteínas en la sangre. Por lo cual, hipotéticamente se supone que los anticonceptivos hormonales y mecánicos aumentan la excreción de fluoruro, lo que podría provocar una remoción de este ión a nivel óseo, llevando con esto a una posible osteoporosis y/o disminución en la densidad ósea.

Debido a que no existe en la literatura información que relacione la influencia de los anticonceptivos hormonales y mecánicos sobre el metabolismo de fluoruro; en este estudio se tuvo que partir de las bases biológicas, con la finalidad de proveer la primera investigación de frontera mediante la cual se inicie la información sobre dicho tópico. Es por esto que en este estudio clínico descriptivo, se tuvo el propósito de determinar la influencia que tienen los anticonceptivos orales, inyectables y dispositivo intrauterino (de gran uso en nuestro país) sobre la velocidad de excreción de fluoruro por vía urinaria.



## **IV. OBJETIVOS**

### **A. OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la influencia que tienen los anticonceptivos orales (etinilestradiol-norgestrel), inyectables (enantato de noretisterona) y mecánicos (DIU TCu380A), sobre la velocidad de excreción de fluoruro por vía urinaria, en una población de mujeres en edad fértil que los utilizan en comparación con un grupo control.

### **B. OBJETIVOS ESPECIFICOS**

\* Caracterizar a la población en cuanto a tipo de anticonceptivo utilizado, edad, tiempo de uso del anticonceptivo y alimentos ingeridos con mayor frecuencia.

\* Analizar y comparar los resultados obtenidos de las cuatro poblaciones estudiadas en base a: tipo de anticonceptivo utilizado, pH urinario, edad, tiempo de uso del anticonceptivo empleado y tipo de alimentación.

\* Evaluar la influencia del anticonceptivo oral, inyectable y mecánico sobre la velocidad de excreción de fluoruro.

\* Establecer si existe o no diferencia estadísticamente significativa, en la velocidad de excreción de fluoruro, al utilizar anticonceptivos orales, inyectables y mecánicos.

## **V. HIPOTESIS**

Las mujeres que utilizan anticonceptivos, ya sean hormonales (orales e inyectables) o mecánicos (DIU) presentarán un incremento en la velocidad de excreción de fluoruro por vía urinaria comparado con un grupo control.

## **VI. MATERIAL Y EQUIPO**

### **A. MATERIAL**

#### **1. MATERIAL DE VIDRIO**

- Matraces Volumétricos de 10 y 1000 ml. PYREX.
- Pipetas Volumétricas de 1 y 2 ml. PYREX.
- Probetas Graduadas de 100 y 500 ml. PYREX.
- Vasos de Precipitados de 100, 250 y 1000 ml. PYREX.
- Agitador de vidrio.

#### **2. MATERIAL DE POLIETILENO**

- Contenedores de orina con tapa plástica de cierre hermético y de boca ancha de 1000 ml.
- Viales con capacidad para 20 ml con tapa hermética.

#### **3. MATERIAL DIVERSO**

- Embudo de plástico de talle largo.
- Perilla de seguridad.
- Agitador Magnético.
- Microespatula de acero inoxidable.
- Espatula de acero inoxidable.
- Papel glassine.
- Picetas de 250 y 500 ml.
- Papel parafilm.

#### **4. MATERIAL BIOLÓGICO**

- Orina.

## B. EQUIPO

- Electrodo combinado para fluoruro ORION Modelo 96-09.
- Potenciómetro CORNING Modelo ION ANALYZER 255.
- Cronómetro CASSIO.
- Placa de agitación BARNSTEAD Modelo SP46925.
- Balanza analítica Mettler Modelo H80.
- Potenciómetro CORNING pH meter 120.
- Electrodo combinado de pH CORNING No. Catálogo 476183.
- Potenciómetro CORNING pH meter 7.
- Electrodo de vidrio CORNING No. Catálogo 476022.
- Electrodo de calomel CORNING No. Catálogo 476029.

## C. REACTIVOS Y SOLUCIONES

### 1. REACTIVOS

- Ácido clorhídrico J.T. BAKER. R.A. Lote F-11455.
- Ácido acético glacial J.T. BAKER. R.A. Lote M-30513.
- Citrato de sodio dihidratado TECNICA QUIMICA. R.A. Lote 32170780.
- Cloruro de sodio J.T. BAKER. R.A. Lote M-32316.
- Hidróxido de sodio J.T. BAKER. R.A. Lote 845080.
- Agua desionizada.
- Agua Destilada.

### 2. SOLUCIONES

- Solución estándar de fluoruro de sodio (100 ppm F<sup>-</sup>) CORNING para estandarización de electrodos ión selectivo Lote 1192720, No. Catálogo 478170.
- Solución amortiguadora TISAB II de pH 5.5.
- Solución buffer de referencia pH 4.0 SIGMA Lote 14740.
- Solución buffer de referencia pH 7.0 SIGMA Lote 12712.
- Solución de llenado para electrodo de referencia selectivo para fluoruro ORION 90-00-01 saturada con AgCl.
- Solución 1M de ácido clorhídrico (HCl).

## **VII. DESARROLLO EXPERIMENTAL**

### **A. SELECCION DE LA POBLACION**

#### **1. ORIGEN Y TAMAÑO DE LA POBLACION**

Se realizaron visitas al Centro de Salud Urbano "Dr. Manuel Pesqueira", para informar a las integrantes del programa de planificación familiar, acerca del estudio y captar donadoras voluntarias. Las personas seleccionadas se agruparon en tres poblaciones problema de acuerdo al tipo de anticonceptivo que estaban utilizando (hormonales y mecánicos) y en una población que no estaba utilizando anticonceptivos (población control).

El muestreo constó de aproximadamente 15 mujeres por población, dando un total de 53 individuos, cuyo total de muestras de orina en el mes fue de 1020. A éstas personas se les proporcionaron formatos identificados como: AO-No.paciente-No.muestra/94 (utilización de anticonceptivo oral), AI-No.paciente-No.muestra/94 (utilización de anticonceptivo inyectable), DI-No.paciente-No.muestra/94 (utilización de dispositivo intrauterino) y MC-No.paciente-No.muestra/94 (muestras control) y envases especiales de plástico numerados, para la recolección de muestras de orina emitidas durante todo un día, una vez por semana a lo largo de un mes, haciendo énfasis en que se recolectara toda la orina emitida. A éstas personas se les indicó los días en que debieron recolectar y entregar sus muestras, lo que dependió del grupo de estudio en el cual se ubicaron.

### **B. CRITERIOS DE SELECCION DE DONADORAS**

#### **1. CRITERIOS DE INCLUSION, EXCLUSION Y ELIMINACION**

##### *1.1. POBLACIONES PROBLEMA*

Las personas seleccionadas cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

Estar en edad fértil, ser clínicamente sanas y tener mínimo 2 meses utilizando anticonceptivos orales (etinilestradiol 0.03 mg - norgestrel 0.3 mg, 75 mg de fumarato ferroso), anticonceptivos inyectables (enantato de norestisterona 200 mg - vehículo c.b.p. 1 ml), o dispositivo intrauterino (DIU TCu380A).

Fueron excluidas del estudio, las personas que no cumplieron con los criterios anteriores así como aquellas que no utilizaron ningún tipo de anticonceptivo.

Se eliminaron del estudio aquellas muestras de personas que olvidaron tomar por lo menos una píldora en el caso de los anticonceptivos orales, además de las que no cumplieron con la entrega de alguna de sus muestras y también las que iniciaron la utilización de algún medicamento, inclusive vitaminas durante el estudio.

## **1.2. POBLACION CONTROL**

Las personas seleccionadas cumplieron con los siguientes requisitos:

Estar en edad fértil, ser clínicamente sanas y no utilizar ningún tipo de anticonceptivo.

Fueron excluidas, las personas que no cumplieron con los criterios anteriores.

Se eliminaron del estudio aquellas muestras de personas que iniciaron la utilización de algún tipo de anticonceptivo o medicamento, inclusive vitaminas durante el estudio, además de las que no cumplieron con la entrega de alguna de sus muestras.

## **C. TRATAMIENTO DEL MATERIAL**

### **1. LAVADO DE MATERIAL**

- Lavar con agua y jabón.
- Enjuagar con agua desionizada.
- Sumergir durante 24 horas en ácido clorhídrico 1M.
- Enjuagar con agua desionizada.
- Secar perfectamente.

## **2. ACONDICIONAMIENTO DE LOS COLECTORES DE ORINA**

- Numerar del 0 - 10 los contenedores de orina.
- Colocar los contenedores de orina y sus tapas en una bolsa de plástico junto con el cuestionario diseñado para su recolección.

## **D. FASE DE RECOLECCION**

1. Se recogieron las muestras al día siguiente de su recolecta, dependiendo del grupo de estudio en el cual fueron ubicadas.

2. Se anotó en el cuestionario la clave asignada para cada donadora.

3. Se verificó la hora de vaciamiento vesical (hora de la última micción del día anterior a la recolección de las muestras), orden de micción, hora en que se efectuó la micción, fecha y nombre del donador, así como el tipo de alimento y el momento de su consumo.

4. Se trasladaron las muestras de orina y cuestionarios al laboratorio ubicado en la Unidad Universitaria de Investigación en Cariología en el Campus I de la FES Zaragoza, donde fueron analizados inmediatamente.

## **E. ANALISIS QUIMICO**

### **1. PREPARACION DE LAS MUESTRAS**

1. Se verificó que los contenedores de orina y los datos del cuestionario correspondieran.

2. Se midió el volumen de orina de cada muestra.

3. Se midió el pH de cada muestra de orina.

4. Se tomaron 2 ml de alícuota de cada muestra de orina, con una pipeta volumétrica, desechándose el sobrante.

5. La alícuota se depositó en un vial de plástico de 20 ml, etiquetándose con la clave del cuestionario y el número de micción correspondiente.

6. A la alícuota anterior se le añadieron 2 ml de TISAB II, y se cerró herméticamente el vial con la muestra.

7. El procedimiento anterior se realizó para todas las muestras de cada paciente.

## **2. DETERMINACION DE FLUORURO**

### ***2.1. PREPARACION DE LA CURVA DE CALIBRACION***

Se prepararon soluciones cuyas concentraciones fueron: 0.1, 1 y 10 ppm, a partir de una solución estándar de 100 ppm de fluoruro de sodio.

De éstas soluciones, se tomaron alícuotas de 2 ml y se les adicionó una cantidad equivalente de TISAB II (pH 5.5), se agitaron mecánicamente por 1 minuto y se procedió a calibrar el potenciómetro.

### ***2.2. PREPARACION DEL BLANCO***

Se preparó tomando una alícuota de 2 ml de agua desionizada y 2 ml de TISAB II, agitándose mecánicamente por 1 minuto para posteriormente leerse con el potenciómetro.

### ***2.3. LECTURA DE LAS MUESTRAS***

Las muestras ya preparadas se agitaron mecánicamente y se leyeron directamente con el potenciómetro. Durante éste análisis, la estabilidad del electrodo específico de



fluoruro fue monitoreada, después de cada 30 muestras de orina leídas, esto se realizó con el punto de calibración de 1 ppm. También aleatoriamente se determinó el pH a una muestra de orina ya preparada para su lectura, con el fin de verificar la capacidad amortiguadora del TISAB II.

## F. CALCULO DE LA VELOCIDAD DE EXCRECION DE FLUORURO

Se calculó la velocidad de excreción de fluoruro de la siguiente manera:

$$V.E. = \frac{(\text{Vol. ml}) ([F^- - B \mu\text{g/ml}])}{(\text{T.T. min})}$$

donde:

V.E.: Es la velocidad de excreción de fluoruro de cada muestra analizada a lo largo del día, expresada en  $\mu\text{g/min}$ .

Vol.: Es el volumen de orina excretada por micción expresada en ml.

[F<sup>-</sup>]: Es la concentración de fluoruro de la muestra de orina analizada expresada en  $\mu\text{g/ml}$ .

[B]: Es la concentración de fluoruro en el blanco expresado en  $\mu\text{g/ml}$ .

T.T.: Es el tiempo transcurrido desde la toma de la orina anterior hasta la toma de la orina a analizar (diferencia de horas en minutos).

$$T.T. = H.T.M. - H.V.V.$$

donde:

H.T.M.: Es la hora de la toma de muestra de orina analizada (se debe recolectar el volumen total de la micción).

H.V.V.: Es la hora de vaciado vesical (hora de la micción anterior a la toma de orina a analizar).

$$\text{V.E.T.} = (\sum \text{V.E.}/n) (60 \text{ min/hr}) (24 \text{ hr/día}) (1 \text{ mg}/1000 \mu\text{g})$$

donde:

V.E.T.: Es la velocidad de excreción de fluoruro total por día expresada en mg/día.

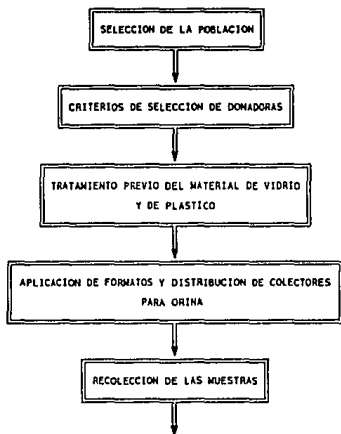
$\sum$  : Es la sumatoria de la V.E.

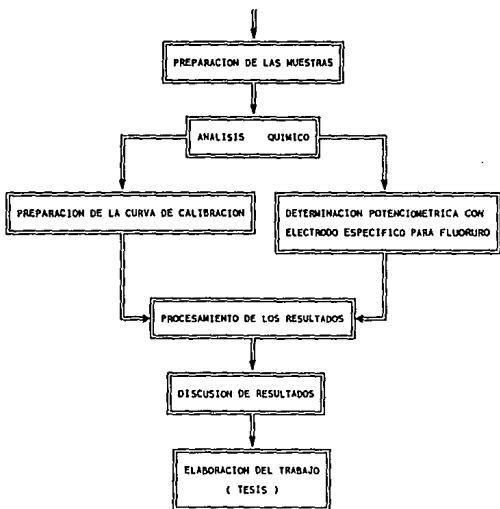
n : Es el número de micciones de todo el día.

## DESARROLLO EXPERIMENTAL

### DIAGRAMA DE FLUJO

En el siguiente diagrama de flujo, se muestra el desarrollo del presente trabajo.





## VIII. RESULTADOS

### A. GENERALIDADES

La hipótesis de la cual se partió para este estudio fue corroborada parcialmente con los resultados obtenidos; en los cuales se presenta efectivamente un incremento en la velocidad de excreción de fluoruro en mujeres que emplean anticonceptivos hormonales y mecánicos con respecto al grupo control. Siendo este incremento estadísticamente significativo para el grupo que utilizó dispositivo intrauterino (DIU TCu380A).

Debido a que la concentración de fluoruro en el blanco fue despreciable, no se considero en los resultados.

### B. ANALISIS ESTADISTICO

#### 1. VELOCIDAD DE EXCRECION DE FLUORURO POR TIPO DE ANTICONCEPTIVO

Las velocidades de excreción promedio resultantes en función del tipo de anticonceptivo empleado, las cuales fueron: grupo control 0.9758 mg/día, anticonceptivo oral 1.1243 mg/día, anticonceptivo inyectable 1.1529 mg/día y dispositivo intrauterino 1.4202 mg/día, demuestran la influencia de los anticonceptivos sobre la velocidad de excreción de fluoruro (TABLA VI. GRAFICA 1). Se realizó un análisis de varianza con la finalidad de establecer si existe o no diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes grupos estudiados; contrastando el siguiente juego de hipótesis:

a) Hipótesis Nula: No existe diferencia estadísticamente significativa entre los valores medios de la velocidad de excreción de fluoruro, de cada tratamiento.

$$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4$$

b) Hipótesis Alternativa: Si existe diferencia estadísticamente significativa entre los valores medios de la velocidad de excreción de fluoruro, de cada tratamiento (al menos un par de medias es diferente).

$$H_a: \mu_1 \neq \mu_2 \neq \mu_3 \neq \mu_4$$

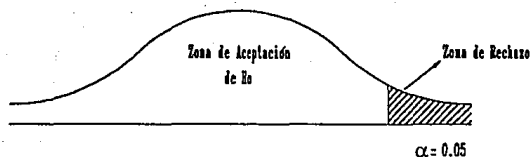
Con el criterio de rechazar  $H_0$  si  $Pr < F$

donde:

Pr = Probabilidad Asociada.

F = Nivel de Significancia ( $\alpha=0.05$ ).

Región Crítica:



Los resultados del análisis estadístico, muestran que la probabilidad asociada encontrada a partir de la  $F_{calc}$  es menor a  $F$ , por lo que se rechaza  $H_0$  y se acepta  $H_a$ , es decir, se puede afirmar con un 95% de confianza que existe diferencia estadísticamente significativa en al menos un par de medias de tratamientos (TABLA IV).

A partir de los resultados anteriores, se procedió a realizar una comparación entre las medias de los tratamientos mediante la prueba de Tukey's, para identificar cuales eran los pares de medias con diferencia estadísticamente significativa. Para realizar esta prueba se controló un error experimental proporcional de Tipo I, nivel de significancia  $\alpha = 0.05$ ,

intervalo de confianza = 0.95, varianza  $\sigma^2 = 0.138335$ ,  $gl = 49$ , y un valor crítico del rango estudentizado = 3.7610.

Dicha diferencia se estableció, al comparar las medias de los tratamientos del grupo control (1) y del grupo que utilizó dispositivo intrauterino (2) (TABLA V).

Los análisis estadísticos fueron realizados con ayuda del paquete estadístico Statistical Analysis System (SAS).

## **2. VELOCIDAD DE EXCRECIÓN DE FLUORURO EN FUNCION DE LAS DIFERENTES VARIABLES CONSIDERADAS PARA ESTE ESTUDIO**

Cabe mencionar que en este estudio fueron consideradas algunas variables tales como: pH urinario, edad del individuo, tiempo de uso del anticonceptivo y tipo de alimentación, las cuales no se controlaron, sin embargo se consideró pertinente tomarlas en cuenta ya que muestran tendencias significativas en cuanto a la velocidad de excreción de fluoruro urinario.

El pH urinario del grupo control que fue de 6.05, comparado contra los grupos que utilizaron dispositivo intrauterino pH de 6.19, anticonceptivos orales pH de 6.23 y anticonceptivos inyectables pH de 6.42, muestra que los anticonceptivos hormonales favorecen un aumento del pH urinario. La correlación lineal, entre la velocidad de excreción de fluoruro y el pH urinario efectuada para cada uno de estos grupos, no presenta ninguna relación de dependencia, sin embargo, la velocidad de excreción de fluoruro se incrementa con el uso de anticonceptivos, resultando mayor el incremento con el uso de los DIU (TABLA VI GRAFICA 2, 3).

Al considerar la influencia que tiene la edad sobre la velocidad de excreción de fluoruro, se encontró en el grupo control, que a medida que ésta se incrementa, la velocidad de excreción de fluoruro tiende a aumentar (TABLA IX. GRAFICA 4).

Para el grupo que utilizó dispositivo intrauterino, se observó un incremento en la velocidad de excreción de fluoruro conforme aumenta la edad, pero al seguir aumentando ésta, la velocidad de excreción de fluoruro disminuye, como puede observarse en la GRAFICA 5, donde a edades comprendidas entre 19 - 29 años la velocidad de fluoruro excretado fue 1.4014 mg/día, mientras que entre 30 - 39 años fue de 1.5727 mg/día y de 40 - 49 años fue de 1.1693 mg/día (TABLA IX).

En el grupo que utilizó anticonceptivos orales, se aprecia una tendencia a la disminución en la velocidad de excreción de fluoruro, inversamente proporcional al aumento de la edad. Con respecto al grupo que utilizó anticonceptivos inyectables ocurre lo contrario, es decir, a mayor edad la velocidad de excreción de fluoruro tiende a aumentar (TABLA IX. GRAFICA 6, 7).

Para cada uno de los grupos anteriores se realizó una correlación lineal para determinar si existe dependencia entre la edad y la velocidad de excreción de fluoruro, encontrándose nula dicha dependencia (TABLA VII).

Al evaluar la influencia que tiene el tiempo de uso de los anticonceptivos agrupados por rangos sobre la velocidad de excreción de fluoruro, se encontró, que no existe un comportamiento uniforme que relacione dichas variables en el caso del grupo que utilizó dispositivo intrauterino. Para los grupos que utilizaron anticonceptivos orales e inyectables, se observa que a medida que aumenta el tiempo de uso del anticonceptivo, la velocidad de excreción de fluoruro es mayor (TABLA X. GRAFICA 8, 9, 10). La correlación lineal realizada para cada grupo, indica que no existe ninguna dependencia entre la velocidad de excreción de fluoruro y el tiempo de uso del anticonceptivo (TABLA VIII).

Al relacionar el tipo de alimentación con la velocidad de excreción de fluoruro, para el grupo control y el grupo que utilizó dispositivo intrauterino, se encontró un comportamiento similar, ya que existe una mayor velocidad de excreción de fluoruro al consumir alimentos de origen animal 1.2047 mg/día y 1.4767 mg/día respectivamente, que al consumir alimentos de origen vegetal 0.8985 mg/día y 0.9520 mg/día respectivamente (TABLA XI. GRAFICA 11).

En el caso del grupo que ingirió anticonceptivos orales, se observó un efecto contrario, es decir, al consumir alimentos de origen vegetal se incrementa la velocidad de excreción de fluoruro a 1.3851 mg/día (TABLA XI. GRAFICA 12).

Para el grupo al cual le fueron administrados anticonceptivos inyectables, existe un incremento en la velocidad de excreción de fluoruro conforme se aumenta el consumo de alimentos de origen combinado (animal y vegetal) a 1.4114 mg/día con respecto al grupo control que es de 1.0162 mg/día (TABLA XI. GRAFICA 13). Cabe mencionar que en éste grupo, la velocidad de excreción de fluoruro al ingerir alimentos de origen vegetal o animal es menor que la observada en el grupo control, lo cual es contrario a lo que sucede con los grupos que emplearon anticonceptivos orales o dispositivo intrauterino.

El efecto del tipo de alimentación sobre la velocidad de excreción de fluoruro, sin importar el tipo de anticonceptivo, comparado contra el grupo control, muestra en terminos generales para ambos grupos, que al ingerir alimentos de origen animal la velocidad de excreción de fluoruro es mayor, que cuando se ingieren alimentos de origen vegetal, siendo menor dicha excreción en el grupo control (TABLA XII. GRAFICA 14).



**TABLA IV**

**ANALISIS DE VARIANZA DE LA VELOCIDAD DE EXCRECION DE  
FLUORURO PARA LOS CUATRO GRUPOS ESTUDIADOS**

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	CUADRADOS MEDIOS	$F_{CALC.}$	PROBABILIDAD ASOCIADA
TRATAMIENTO (MODELO)	3	1.46126936	0.48708979	3.52	0.0217
ERROR	49	6.77839554	0.13832460		
TOTAL CORREGIDO	52	8.23966469			

COEFICIENTE DE DETERMINACION ( $r^2$ ) = 0.177346

COEFICIENTE DE VARIACION (CV) = 31.59968

DESVIACION ESTANDAR (DE) = 0.37193

ESTADISTICO DE CONTRASTE:  $F > F$  ; DONDE  $F$  = NIVEL DE SIGNIFICANCIA ( $\alpha$ )

$\alpha$  = 0.05

NOTA: FUENTE EXPERIMENTAL DIRECTA.

TABLA V

COMPARACION DE MEDIAS DE VELOCIDAD DE EXCRECION DE  
FLUORURO UTILIZANDO LA PRUEBA DE TUKEY'S

COMPARACION ENTRE TRATAMIENTOS	LIMITE INFERIOR	LIMITE SUPERIOR	DIFERENCIA ENTRE MEDIAS
1 - 2	-0.0193	-0.0696	-0.4444 ***
1 - 3	-0.5233	0.2263	-0.1485
1 - 4	-0.5932	0.2389	-0.1771
2 - 1	0.0696	0.0193	0.4444 ***
2 - 3	-0.0652	0.6571	0.2959
2 - 4	-0.1365	0.6712	0.2673
3 - 1	-0.2263	0.5233	0.1485
3 - 2	-0.6571	0.0652	-0.2959
3 - 4	-0.4324	0.3752	-0.0286
4 - 1	-0.2389	0.5932	0.1771
4 - 2	-0.6712	0.1365	-0.2673
4 - 3	-0.3752	0.4324	0.0286

NOTA: FUENTE EXPERIMENTAL DIRECTA.

LA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA ES INDICADA POR \*\*\*.

1 = GRUPO CONTROL (NO UTILIZO ANTICONCEPTIVOS).

2 = GRUPO QUE UTILIZO DISPOSITIVO INTRAUTERINO.

3 = GRUPO QUE UTILIZO ANTICONCEPTIVOS ORALES.

4 = GRUPO QUE UTILIZO ANTICONCEPTIVOS INYECTABLES.

TABLA VI

PROMEDIOS DE pH URINARIO Y VELOCIDAD DE EXCRECION DE FLUORURO EN MUJERES QUE UTILIZAN ANTICONCEPTIVOS

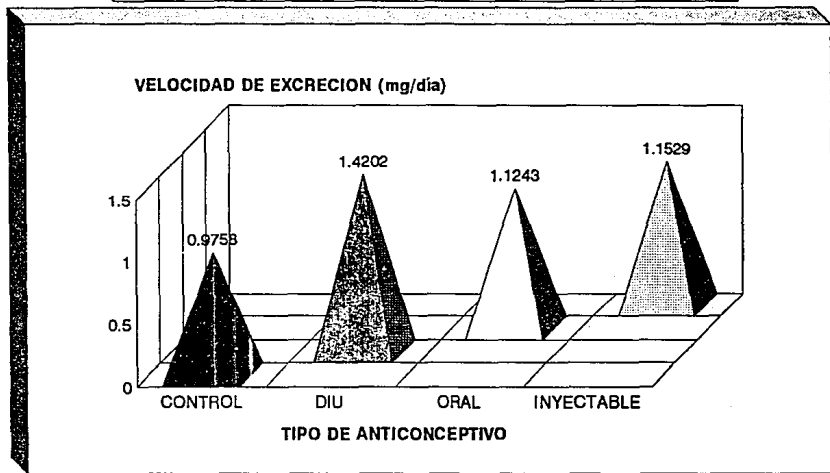
CONTROL		DIU		ORAL		INYECTABLE	
pH	VELOCIDAD DE EXCRECION	pH	VELOCIDAD DE EXCRECION	pH	VELOCIDAD DE EXCRECION	pH	VELOCIDAD DE EXCRECION
5.40	0.6928	5.36	1.0986	5.62	1.5578	5.43	0.8923
5.65	0.8440	5.58	0.8016	5.63	1.0425	5.86	0.3787
5.72	1.2336	5.61	1.4538	5.93	1.2956	6.12	1.2792
5.75	1.0383	5.74	1.5047	5.96	1.1303	6.12	1.9709
5.85	1.0356	5.79	1.1693	5.98	1.3921	6.39	1.2509
6.09	1.0026	5.86	1.2767	6.13	1.1175	6.53	0.5547
6.18	1.4426	5.93	2.0637	6.19	0.7130	6.75	1.0965
6.22	0.7309	5.97	1.9527	6.20	1.2130	6.80	1.2471
6.24	0.8749	6.09	1.0156	6.27	0.5276	6.93	1.5021
6.25	0.8378	6.10	1.8651	6.31	0.6127	7.27	1.3565
6.40	1.2297	6.16	1.3118	6.33	1.1189		
6.41	0.5996	6.32	1.6287	6.37	1.4855		
6.41	1.1228	6.76	1.5296	6.67	1.1176		
		6.86	0.6360	6.84	0.9080		
		8.71	1.9956	6.99	1.6322		
$\bar{x}=6.05$	$\bar{x}=0.9756$	$\bar{x}=6.19$	$\bar{x}=1.4202$	$\bar{x}=6.23$	$\bar{x}=1.1243$	$\bar{x}=6.42$	$\bar{x}=1.1529$
$s = 0.0634$		$s = 0.1604$		$s = -0.0392$		$s = 0.2599$	
$b = 0.5920$		$b = 0.4260$		$b = 1.3689$		$b = -0.5162$	
$r = 0.0036$		$r = 0.2981$		$r = -0.0468$		$r = 0.3116$	
$r^2 = 6.9948 \times 10^{-3}$		$r^2 = 0.0565$		$r^2 = 2.1756 \times 10^{-3}$		$r^2 = 0.0971$	

NOTA: FUENTE EXPERIMENTAL DIRECTA.

LA VELOCIDAD DE EXCRECION PROMEDIO ESTA DADA EN mg/día.

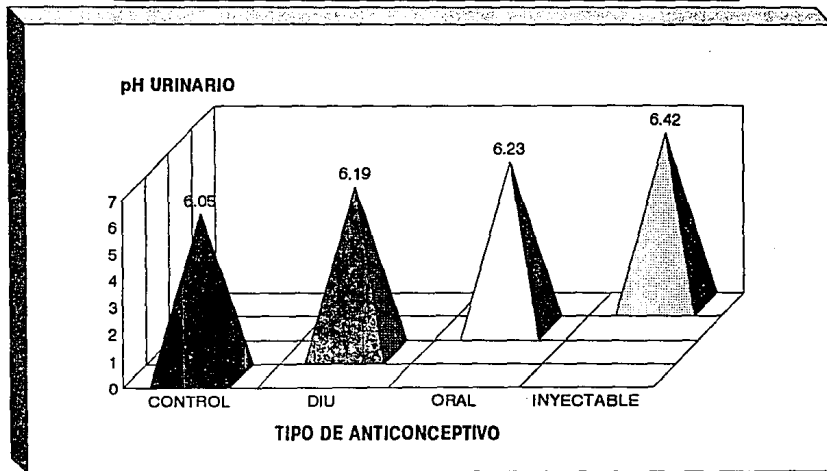
EL GRUPO CONTROL NO UTILIZO NINGUN TIPO DE ANTICONCEPTIVO.

# INFLUENCIA DEL TIPO DE ANTICONCEPTIVO SOBRE LA VELOCIDAD DE EXCRECION DE FLUORURO



GRAFICA 1  
FUENTE: TABLA VI

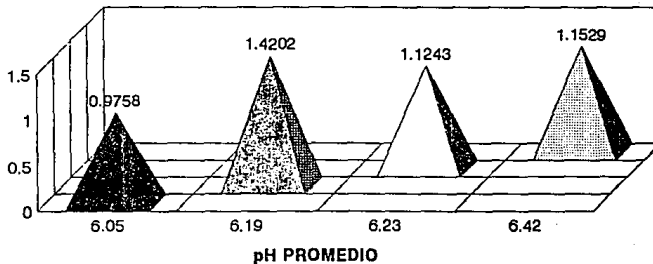
## INFLUENCIA DEL TIPO DE ANTICONCEPTIVO SOBRE EL pH URINARIO



GRAFICA 2  
FUENTE: TABLA VI

# INFLUENCIA DEL pH URINARIO SOBRE LA VELOCIDAD DE EXCRECION DE FLUORURO CONSIDERANDO EL TIPO DE ANTICONCEPTIVO

VELOCIDAD DE EXCRECION (mg/dia)



TIPO DE ANTICONCEPTIVO

▲ CONTROL ▲ DIU ▲ ORAL ▲ INYECTABLE

GRAFICA 3  
FUENTE: TABLA VI

**TABLA VII**

**EDAD Y VELOCIDAD DE EXCRECION PROMEDIO DE  
FLUORURO EN MUJERES QUE UTILIZAN ANTICONCEPTIVOS**

CONTROL		DIU		ORAL		INYECTABLE	
EDAD	VELOCIDAD DE EXCRECION	EDAD	VELOCIDAD DE EXCRECION	EDAD	VELOCIDAD DE EXCRECION	EDAD	VELOCIDAD DE EXCRECION
20	1.2297	19	1.5296	22	1.6322	19	1.2792
24	0.6920	21	1.0651	23	1.5578	23	0.5547
25	0.0749	22	1.6207	24	1.3921	24	0.3787
26	0.5996	23	1.0986	25	0.9080	24	1.5021
26	1.0363	24	0.6360	25	1.1175	26	1.9709
26	1.4426	24	0.0016	27	0.6127	28	1.2471
31	1.0026	24	1.0156	30	0.5276	33	0.8923
32	0.8440	26	1.9956	31	1.1189	40	1.0965
34	0.0370	26	2.0637	32	1.2130	41	1.2509
36	0.7309	27	1.2767	32	1.2956	43	1.3565
40	1.2336	29	1.5047	33	1.1303		
43	1.1228	30	1.3118	38	1.0425		
47	1.0356	32	1.9527	41	0.7130		
		36	1.4538	41	1.1176		
		45	1.1693	45	1.4055		
$m = 2.0900 \times 10^{-3}$ $b = 0.0843$ $r = 0.0970$ $r^2 = 9.4252 \times 10^{-3}$		$m = -1.3145 \times 10^{-3}$ $b = 1.4559$ $r = -0.0199$ $r^2 = 3.9924 \times 10^{-4}$		$m = -7.3072 \times 10^{-3}$ $b = 1.3527$ $r = -0.1601$ $r^2 = 0.0256$		$m = 6.4559 \times 10^{-3}$ $b = 0.9565$ $r = 0.1205$ $r^2 = 0.0145$	

NOTA: FUENTE EXPERIMENTAL DIRECTA.

LA VELOCIDAD DE EXCRECION PROMEDIO ESTA DADA EN mg/dfa.

LA EDAD ESTA DADA EN AÑOS.

EL GRUPO CONTROL NO UTILIZO NINGUN TIPO DE ANTICONCEPTIVO.

TABLA VIII

TIEMPO DE USO DEL ANTICONCEPTIVO Y VELOCIDAD DE  
DE EXCRECION PROMEDIO DE FLUORURO EN MUJERES  
QUE UTILIZAN ANTICONCEPTIVOS

DIU		ORAL		INYECTABLE	
TIEMPO DE USO	VELOCIDAD DE EXCRECION	TIEMPO DE USO	VELOCIDAD DE EXCRECION	TIEMPO DE USO	VELOCIDAD DE EXCRECION
7	0.6360	2	1.2130	2	1.0965
8	1.0156	2	1.6322	3	0.8923
11	1.8651	3	0.6127	4	1.2792
12	2.0637	3	1.1189	4	1.5021
16	1.2767	4	1.0425	6	0.5547
21	1.5296	15	1.1176	7	1.9709
34	1.0986	18	1.1303	12	0.3787
41	1.3118	22	1.2956	12	1.2471
43	1.6287	24	1.3921	26	1.2509
58	0.8016	24	1.5578	90	1.3565
59	1.9956	30	0.7130		
94	1.5047	36	0.5276		
108	1.9527	36	0.9080		
117	1.4538	60	1.1175		
225	1.1693	60	1.4855		
$a = 1.6317 \times 10^{-4}$ $b = 1.4103$ $r = 0.8234$ $r^2 = 5.5216 \times 10^{-4}$	$a = -7.9157 \times 10^{-5}$ $b = 1.1260$ $r = -4.6465 \times 10^{-3}$ $r^2 = 2.1590 \times 10^{-5}$	$a = 2.4630 \times 10^{-3}$ $b = 1.1120$ $r = 0.1435$ $r^2 = 0.0206$			

NOTA: FUENTE EXPERIMENTAL DIRECTA.

LA VELOCIDAD DE EXCRECION PROMEDIO ESTA DADA EN mg/día.

EL TIEMPO DE USO DE ANTICONCEPTIVO ESTA DADO EN MESES.



**TABLA IX**

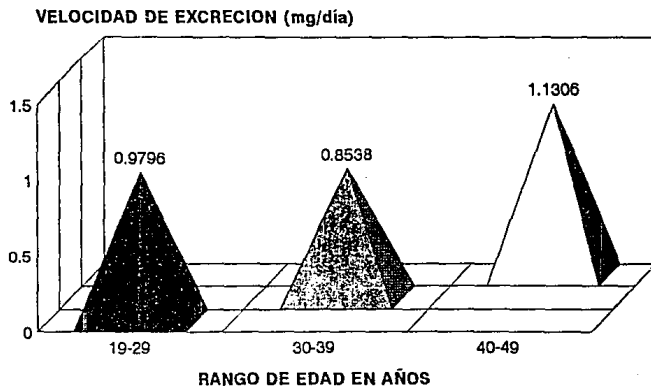
**INFLUENCIA DE LA EDAD SOBRE LA VELOCIDAD DE EXCRECION  
PROMEDIO DE FLUORURO EN MUJERES QUE UTILIZAN  
DIFERENTES TIPOS DE ANTICONCEPTIVOS**

TIPO DE ANTICONCEPTIVO	FRECUENCIA	RANGO DE EDAD	VELOCIDAD DE EXCRECION
CONTROL	6	19-29	0.9796
	4	30-39	0.8538
	3	40-49	1.1306
DIU	11	19-29	1.4014
	3	30-39	1.5727
	1	40-49	1.1693
ORAL	6	19-29	1.2033
	6	30-39	1.0546
	3	40-49	1.1053
INYECTABLE	6	19-29	1.1554
	1	30-39	0.8923
	3	40-49	1.2346

NOTA: FUENTE TABLA VII.

LA VELOCIDAD DE EXCRECION PROMEDIO ESTA DADA EN mg/día.  
EL GRUPO CONTROL NO UTILIZO NINGUN TIPO DE ANTICONCEPTIVO.  
LOS RANGOS ESTAN DADOS EN AÑOS.

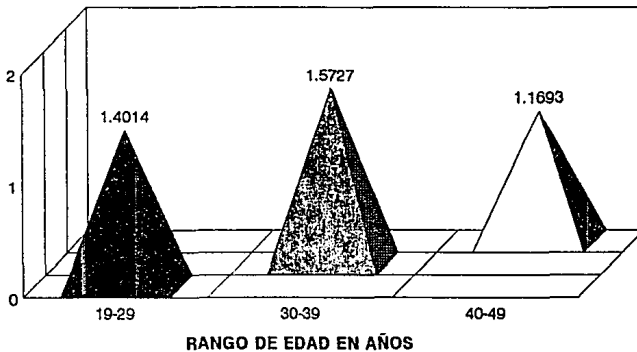
**INFLUENCIA DE LA EDAD SOBRE LA VELOCIDAD DE EXCRECION DE FLUORURO EN MUJERES QUE NO UTILIZAN ANTICONCEPTIVOS (GRUPO CONTROL)**



**GRAFICA 4**  
**FUENTE: TABLA IX**

**INFLUENCIA DE LA EDAD SOBRE LA VELOCIDAD DE EXCRECION DE FLUORURO EN MUJERES QUE UTILIZAN DISPOSITIVO INTRAUTERINO (DIU)**

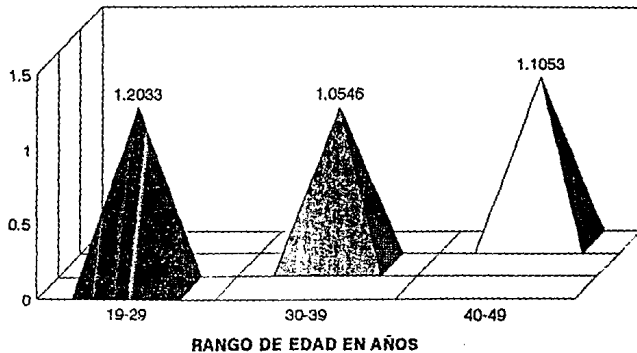
**VELOCIDAD DE EXCRECION (mg/día)**



**GRAFICA 5**  
**FUENTE: TABLA IX**

**INFLUENCIA DE LA EDAD SOBRE LA VELOCIDAD DE EXCRECION DE FLUORURO  
EN MUJERES QUE UTILIZAN ANTICONCEPTIVOS ORALES**

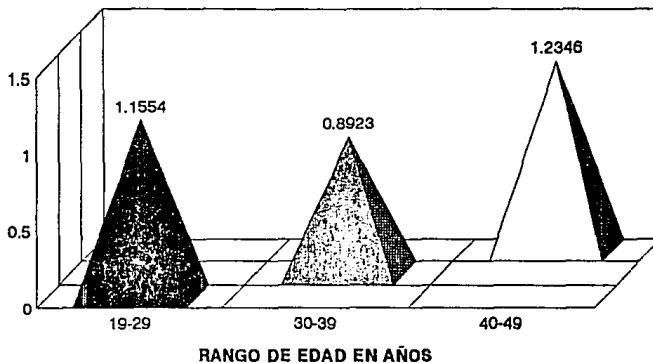
**VELOCIDAD DE EXCRECION (mg/día)**



**GRAFICA 6**  
**FUENTE: TABLA IX**

**INFLUENCIA DE LA EDAD SOBRE LA VELOCIDAD DE EXCRECION DE FLUORURO EN MUJERES QUE UTILIZAN ANTICONCEPTIVOS INYECTABLES**

**VELOCIDAD DE EXCRECION (mg/dia)**



**GRAFICA 7**  
**FUENTE: TABLA IX**

**TABLA X**

**INFLUENCIA DEL TIEMPO DE USO DEL ANTICONCEPTIVO SOBRE  
LA VELOCIDAD DE EXCRECION PROMEDIO DE FLUORURO EN  
MUJERES QUE UTILIZAN DIFERENTES TIPOS DE  
ANTICONCEPTIVOS**

TIPO DE ANTICONCEPTIVO	FRECUENCIA	RANGO DE TIEMPO DE USO	VELOCIDAD DE EXCRECION
DIU	4	2-12	1.3951
	2	13-24	1.4031
	1	25-36	1.0986
	2	37-48	1.4792
	2	49-60	1.3966
	1	85-96	1.5047
	1	97-108	1.9527
	1	109-120	1.4538
	1	217-228	1.1693
ORAL	5	2-12	1.1238
	5	13-24	1.2986
	3	25-36	0.7162
	2	49-60	1.3015
INYECTABLE	8	2-12	1.1151
	1	25-36	1.2509
	1	85-96	1.3565

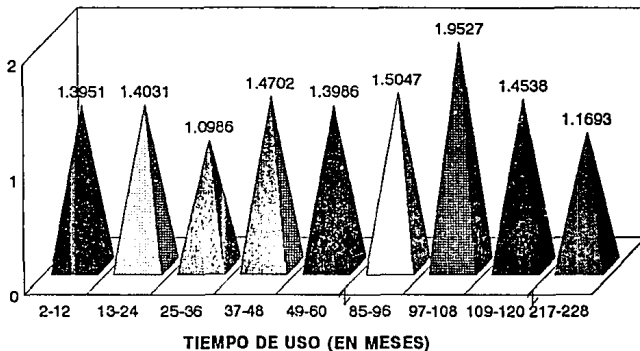
NOTA: FUENTE TABLA VIII.

LA VELOCIDAD DE EXCRECION PROMEDIO ESTA DADA EN mg/día.

LOS RANGOS ESTAN DADOS EN MESES.

# INFLUENCIA DEL TIEMPO DE USO DEL DISPOSITIVO INTRAUTERINO (DIU) SOBRE LA VELOCIDAD DE EXCRECION DE FLUORURO EN MUJERES

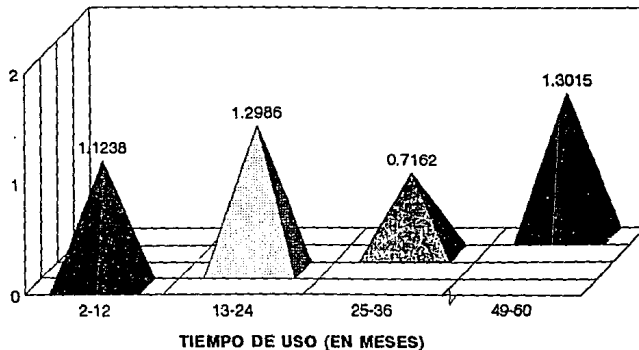
VELOCIDAD DE EXCRECION (mg/día)



GRAFICA 8  
FUENTE: TABLA X

## INFLUENCIA DEL TIEMPO DE USO DEL ANTICONCEPTIVO ORAL SOBRE LA VELOCIDAD DE EXCRECION DE FLUORURO EN MUJERES

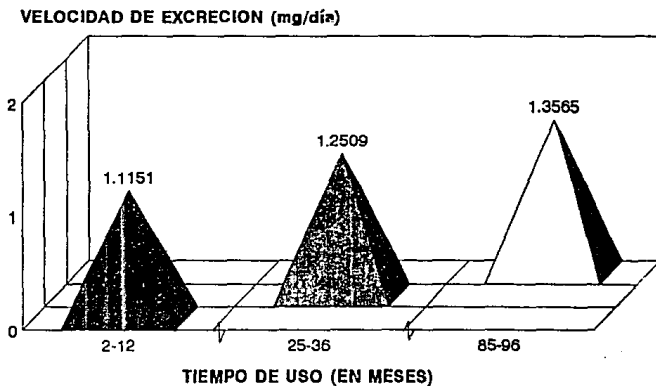
VELOCIDAD DE EXCRECION (mg/día)



GRAFICA 9  
FUENTE: TABLA X



# INFLUENCIA DEL TIEMPO DE USO DEL ANTICONCEPTIVO INYECTABLE SOBRE LA VELOCIDAD DE EXCRECION DE FLUORURO EN MUJERES



GRAFICA 10  
FUENTE: TABLA X

**TABLA XI**

**INFLUENCIA DE LA ALIMENTACION SOBRE LA VELOCIDAD DE EXCRECION PROMEDIO DE FLUORURO EN MUJERES QUE UTILIZAN DIFERENTES TIPOS DE ANTICONCEPTIVOS**

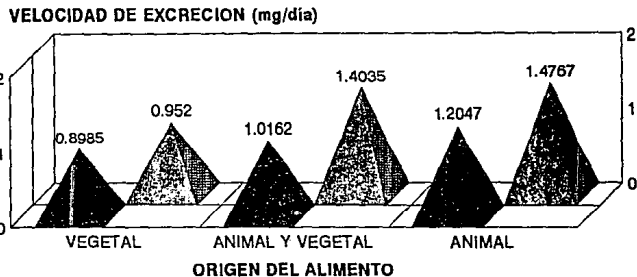
CONTROL		DIU		ORAL		INYECTABLE	
ORIGEN DEL ALIMENTO	VELOCIDAD DE EXCRECION	ORIGEN DEL ALIMENTO	VELOCIDAD DE EXCRECION	ORIGEN DEL ALIMENTO	VELOCIDAD DE EXCRECION	ORIGEN DEL ALIMENTO	VELOCIDAD DE EXCRECION
VEGETAL	0.8985	VEGETAL	0.9520	VEGETAL	1.3851	VEGETAL	0.6761
ANIMAL Y VEGETAL	1.0162	ANIMAL Y VEGETAL	1.4035	ANIMAL Y VEGETAL	1.0266	ANIMAL Y VEGETAL	1.4114
ANIMAL	1.2047	ANIMAL	1.4767	ANIMAL	1.2246	ANIMAL	1.1510

NOTA: FUENTE EXPERIMENTAL DIRECTA.

LA VELOCIDAD DE EXCRECION PROMEDIO ESTA DADA EN mg/día.

EL GRUPO CONTROL NO UTILIZO NINGUN TIPO DE ANTICONCEPTIVO.

**INFLUENCIA DE LA ALIMENTACION SOBRE LA VELOCIDAD DE EXCRECION DE FLUORURO EN MUJERES QUE UTILIZAN DISPOSITIVO INTRAUTERINO (DIU) COMPARADO CON MUJERES QUE NO UTILIZAN ANTICONCEPTIVOS (GRUPO CONTROL)**



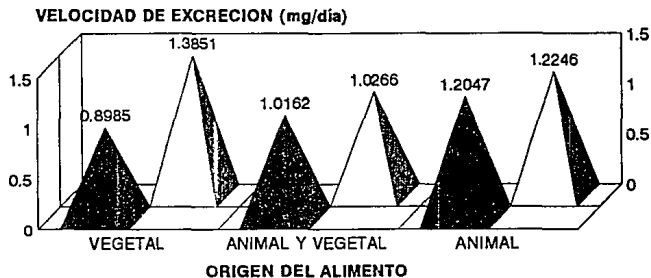
**TIPO DE ANTICONCEPTIVO**

▲ GRUPO CONTROL ▲ DIU

**GRAFICA 11**

**FUENTE: TABLA XI**

**INFLUENCIA DE LA ALIMENTACION SOBRE LA VELOCIDAD DE EXCRECION DE FLUORURO EN MUJERES QUE UTILIZAN ANTICONCEPTIVOS ORALES COMPARADO CON MUJERES QUE NO UTILIZAN ANTICONCEPTIVOS (GRUPO CONTROL)**



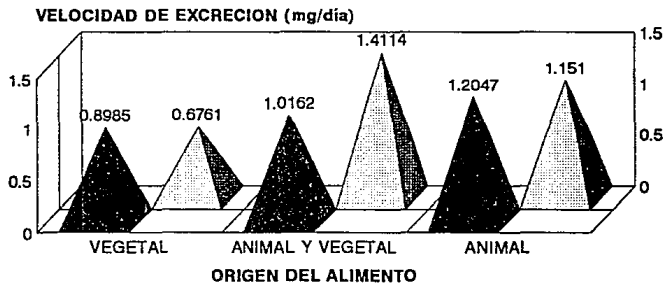
**TIPO DE ANTICONCEPTIVO**

▲ GRUPO CONTROL    △ ORAL

**GRAFICA 12**

**FUENTE: TABLA XI**

**INFLUENCIA DE LA ALIMENTACION SOBRE LA VELOCIDAD DE EXCRECION DE FLUORURO EN MUJERES QUE UTILIZAN ANTICONCEPTIVOS INYECTABLES COMPARADO CON MUJERES QUE NO UTILIZAN ANTICONCEPTIVOS (GRUPO CONTROL)**



**TIPO DE ANTICONCEPTIVO**

▲ GRUPO CONTROL    △ INYECTABLE

**GRAFICA 13**

**FUENTE: TABLA XI**

**TABLA XII**

**INFLUENCIA DE LA ALIMENTACION SOBRE LA VELOCIDAD DE EXCRECION PROMEDIO DE FLUORURO EN MUJERES, SIN IMPORTAR EL TIPO DE ANTICONCEPTIVO UTILIZADO**

ORIGEN DEL ALIMENTO	CONTROL	PROBLEMA
	VELOCIDAD DE EXCRECION	VELOCIDAD DE EXCRECION
VEGETAL	0.8985	1.0044
ANIMAL Y VEGETAL	1.0162	1.2805
ANIMAL	1.2047	1.3537

NOTA: FUENTE TABLA XI.

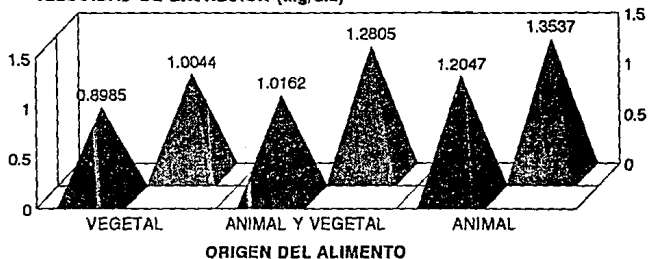
LA VELOCIDAD DE EXCRECION PROMEDIO ESTA DADA EN mg/día.

EL GRUPO CONTROL NO UTILIZO NINGUN TIPO DE ANTICONCEPTIVO.

EL GRUPO PROBLEMA ES EL PROMEDIO DE LOS TRES TIPOS DE ANTICONCEPTIVOS.

**INFLUENCIA DE LA ALIMENTACION SOBRE LA VELOCIDAD DE EXCRECION DE FLUORURO EN MUJERES QUE UTILIZAN ANTICONCEPTIVOS COMPARADO CON MUJERES QUE NO LOS UTILIZAN (GRUPO CONTROL)**

**VELOCIDAD DE EXCRECION (mg/día)**



**TIPO DE ANTICONCEPTIVO**

▲ GRUPO CONTROL ▲ GRUPO PROBLEMA

**GRAFICA 14**

**FUENTE: TABLA XII**

## IX. DISCUSION DE RESULTADOS

Los resultados obtenidos en la presente investigación sugieren que el DIU TCu380A tiene un efecto predominante en el incremento de la velocidad de excreción urinaria de fluoruro, efecto que no se había estudiado con anterioridad, ya que éste es estadísticamente diferente del grupo control. Sin embargo, contra lo establecido en la hipótesis manejada en el presente estudio, los anticonceptivos hormonales no presentan un efecto secundario al respecto, aún cuando se establece un aumento sensible en la velocidad de excreción de fluoruro comparado con el grupo control.

De acuerdo a la literatura consultada, para el DIU TCu380A se reportan sólo efectos secundarios, probables, en relación a la disminución de ferritina sérica y hemoglobina, pero aún no ha sido reportado nada con respecto a los efectos que tienen los DIU's sobre el metabolismo de fluoruro. En ésta investigación se encontró que el cobre presente en el DIU TCu380A juega un papel determinante sobre la velocidad de excreción urinaria de fluoruro, sin embargo, el mecanismo de acción aún es desconocido.  
(44)

En el mecanismo sugerido para el DIU TCu380A, existe liberación de cobre del dispositivo en el endometrio, donde una parte permanece provocando la anticoncepción, mientras que otra se absorbe hacia la circulación sanguínea, en donde el  $Cu^{+2}$  se une a proteínas plasmáticas (10% a albúmina y 90% a  $\alpha_2$ -globulina "ceruloplasmina"), y debido a este incremento en la formación de cuproproteínas (ceruloplasmina) su actividad enzimática aumenta, favoreciendo una mayor velocidad de excreción urinaria de fluoruro comparado con el obtenido cuando el cobre presente proviene sólo de la ingesta normal como es el caso del grupo control. (17,38,40,44)

En terminos generales, debido al incremento en la concentración de lipoproteínas de alta densidad (HDL), que propician los anticonceptivos hormonales, se esperaba que la velocidad de excreción urinaria de fluoruro se viera aumentada. No obstante, el mecanismo de acción que relaciona a las lipoproteínas con la velocidad de excreción de fluoruro aún no se conoce. (2,3,7,9,42)

En el caso de los anticonceptivos orales, el mecanismo de acción que se propone, considera que éstos favorecen la presencia de lipoproteínas de alta densidad en la sangre, en las cuales el contenido de triglicéridos (4%) disminuye y el de proteínas (55%) y fosfolípidos (24%) aumenta, provocando con ésto un aumento en la velocidad de excreción de fluoruro, debido a que este ión en presencia de proteínas sin importar su tipo, incrementa su absorción pero no promueve que se fije. Aunado a esto, se sabe que los anticonceptivos orales provocan una elevación en los niveles de cobre en sangre en concentraciones mucho menores que las reportadas para un DIU TCu200, presumiendo que sigue el mismo mecanismo del cobre liberado por un DIU TCu380A. Suponiendo



con esto una actividad sinérgica entre las lipoproteínas y el pequeño incremento en la concentración de cobre en sangre provocado por los anticonceptivos orales, esto puede producir un incremento en la velocidad de excreción de fluoruro con respecto al grupo control. (2,3,7,9,17,24,42,43)

El mecanismo que se propone para los anticonceptivos inyectables, parte de que la noretisterona es el prototipo de los agentes progestacionales de la familia 19-nortestosterona, lo que hace notar la pérdida del carbono 19, en los cuales los efectos hormonales propios de un andrógeno han cambiando a los de un agente progestacional con propiedades antiandrogenicas, dando como resultado un desplazamiento en el equilibrio andrógeno-estrógeno, que favorece la presencia de SHBG, que se enlaza a la testosterona, volviendola inactiva, lo que provoca una notable elevación de lipoproteínas de alta densidad en la sangre, propiciando con esto una mayor velocidad de excreción de fluoruro con respecto al grupo control. (1,18,27,31,32)

En lo que respecta al análisis estadístico llevado a cabo para establecer si existe diferencia significativa en cuanto a la velocidad de excreción de fluoruro al utilizar diferentes tipos de anticonceptivos y ser comparados con el grupo control, se logró establecer mediante un análisis de varianza que si existe diferencia estadísticamente significativa en al menos un par de medias de los grupos analizados y mediante una comparación de medias utilizando la prueba de Tukey's se logró identificar cuales fueron los grupos con dicha diferencia, encontrandose ésta entre el grupo que utilizó DIU TCu380A y el grupo control. Sin embargo no podemos decir que entre los grupos restantes no haya existido diferencia estadísticamente significativa, esto debido a que un gran número de variables fueron consideradas pero no controladas dentro del estudio. Estas variables fueron: pH urinario, edad del individuo, tiempo de uso del anticonceptivo, tipo de alimentación.

Según lo reportado en la literatura a pH alcalino la excreción de fluoruro es mayor que a pH ácido, ya que a este pH el fluoruro es reabsorbido como HF, y como puede observarse en los resultados, esto corresponde con lo obtenido para el grupo control y los anticonceptivos hormonales, oral e inyectable, pero no así para el grupo que utilizó DIU TCu380A, lo cual hace evidente el papel determinante del cobre en la velocidad de excreción urinaria de fluoruro. (11,36)

Los resultados con respecto a la edad, no considerando el tipo de anticonceptivo utilizado, muestran gran variabilidad interna, sin embargo, agrupados en rangos presentan tendencia al incremento en la velocidad de excreción de fluoruro conforme aumenta la edad, lo que corresponde a lo establecido en la literatura, como es el caso del grupo control, el grupo que utilizó anticonceptivos inyectables y el grupo que utilizó DIU. Por el contrario para el grupo que utilizó anticonceptivos orales al aumentar la edad se observa una tendencia a la disminución en la velocidad de excreción de fluoruro. En terminos generales se aprecia una disminución en la excreción de fluoruro en edades comprendidas entre 30 - 39 años, a excepción del grupo que utilizó DIU, lo que refuerza la influencia que tiene el cobre en dicha excreción. (36,50,56)

De acuerdo al aumento en el tiempo de uso de los anticonceptivos hormonales, se aprecian tendencias de incremento en la velocidad de excreción de fluoruro esto es debido a que a mayor tiempo de uso de los anticonceptivos existe mayor efecto hormonal sobre el mecanismo de excreción de fluoruro, no obstante, la variabilidad interna de los grupos es muy alta, ésta es influenciada por una gran cantidad de variables que afectan de diferentes maneras la excreción de fluoruro.

En el caso del DIU, no se encontró ninguna relación entre el tiempo de uso y la velocidad de excreción de fluoruro, debido posiblemente a que no se controló el tiempo que tenía de haber sido insertado el DIU portado, sino que sólo se consideró el tiempo que tenían de controlarse mediante este método, por lo que es importante considerar que la liberación de cobre por un dispositivo no es uniforme, sino que depende del tiempo de estar insertado, es decir, un 10% del cobre total contenido en los DIU's es perdido a lo largo de los primeros 26 meses de uso liberándose en fase exponencial y un 9% perdido es liberado en fase lineal entre los meses 27 - 40, así el 19% del cobre contenido en el dispositivo se libera después de 40 meses de uso. (6)

De acuerdo a la literatura, el mejor factor determinante del pH urinario es la dieta; por ejemplo, con una dieta vegetariana el pH urinario se incrementa a un valor cercano o mayor de 7.0. En contraste, una dieta rica en carne produce un pH urinario que es claramente ácido, tal vez menor a 5.0. Cuando el fluido tubular es ligeramente alcalino la mayor parte del fluoruro existe en forma iónica la cual permanecerá dentro del túbulo para ser excretada, mientras que, cuando el fluido tubular es relativamente ácido la mayor parte del fluoruro en solución existe como HF, el cual es reabsorbido a la circulación. El grupo que utilizó anticonceptivos orales, es el único que confirma lo establecido en la literatura, debido a que se encontró una mayor velocidad de excreción de fluoruro en las personas que consumieron alimentos de origen vegetal, que en las que consumieron alimentos de origen animal. Con lo que respecta al grupo control, al grupo que utilizó anticonceptivos inyectables y al grupo que utilizó DIU, se encontró una mayor excreción de fluoruro al consumir alimentos de origen animal que al consumir alimentos de origen vegetal, esto es contradictorio con lo reportado en la literatura. Sin embargo, cabe mencionar, que un estudio de excreción de fluoruro en adultos jóvenes reporta resultados similares a los encontrados en cuanto a alimentación para estos tres grupos. (10,11,36)

Es importante mencionar, que todas las variables sobre las cuales se ha hablado ejercen gran influencia sobre ellas mismas, por lo que al no haber sido controladas, provocaron la gran variabilidad existente en los grupos estudiados, por tal motivo no se pudo encontrar una correlación lineal entre dichas variables y la velocidad de excreción de fluoruro. A pesar de esto, existe una marcada diferencia entre el grupo de mujeres que utilizaron DIU, las mujeres que utilizaron hormonales y aquellas que no utilizaron ningún método anticonceptivo, de lo cual se deduce, que el diseño de la investigación fue correcto.

## X. CONCLUSIONES

Las mujeres que utilizan anticonceptivos, ya sean orales (etinilestradiol-norgestrel), inyectables (enantato de noretisterona) o mecánicos (DIU TCu380A), presentan un incremento en la velocidad de excreción de fluoruro por vía urinaria con respecto a las mujeres que no utilizan ningún tipo de anticonceptivo.

Estadísticamente los DIU TCu380A presentan la mayor velocidad de excreción urinaria de fluoruro, debido a la probable influencia que ejerce el cobre, lo cual podría ser un factor importante para provocar osteoporosis y/o disminución de la densidad ósea.

El aumento en la velocidad de excreción urinaria de fluoruro debida al uso de los anticonceptivos hormonales con respecto al grupo control, depende de la probable influencia que tienen las lipoproteínas presentes en la circulación sobre la excreción de fluoruro.

Existe una influencia mutua entre las variables que fueron consideradas en el estudio, tales como: pH urinario, edad del individuo, tiempo de uso del anticonceptivo y tipo de alimentación.

## **XI. RECOMENDACIONES**

Con el fin de reafirmar la presente investigación y obtener resultados más finos, se propone lo siguiente:

\* Realizar un estudio de tipo clínico en el que la población participante sea cautiva, con el objeto de controlar las siguientes variables: pH urinario, edad del individuo, tiempo de uso del anticonceptivo y tipo de alimentación.

\* Controlar las concentraciones de fluoruro ingerido en sal y agua, mediante la medición y dosificación del fluoruro presente en éstas.

\* Desglosar la presente investigación en varios estudios, de acuerdo al tipo de anticonceptivo utilizado, en los que se controlen las variables expuestas con anterioridad.

\* Realizar estudios mediante los cuales se compruebe el mecanismo propuesto en cuanto a la influencia que tienen las lipoproteínas sobre la velocidad de excreción urinaria de fluoruro.

\* Llevar a cabo un estudio de la influencia del cobre sobre el metabolismo de fluoruro.

\* Se recomienda analizar las muestras de orina el mismo día de su recolección, para evitar posibles interferencias con las mediciones de pH, volumen y concentración de fluoruro.

## **XII. A N E X O S**

**A. ANEXO 1. FORMATO PARA LA RECOLECCION DE  
MUESTRAS**

# UNIDAD UNIVERSITARIA DE INVESTIGACION EN CARIOLOGIA

MONITOREO DE EXCRECION DE FLUORURO POR VIA URINARIA EN MUJERES QUE UTILIZAN ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

FECHA DE TOMA DE MUESTRAS

MC- /94, AD- /94, AI- /94, DI- /94

No. FOLIO:

DIA:

MES:

AÑO:

1. NOMBRE (APELLIDO PATERNO, MATERNO Y NOMBRE)	2. EDAD (AÑOS)	3. PESO (Kg)	4. ESTATURA (M)
5. DIRECCION (CALLE, No. EXTERIOR, No. INTERIOR, COLONIA O BARRIO)			
6. LOCALIDAD	7. DELEGACION O MUNICIPIO		8. CODIGO POSTAL
9. HORA DE VACIAMIENTO VESICAL (ULTIMA ORINA DEL DIA ANTERIOR A LA TOMA DE MUESTRAS, "MUESTRA 0") HORA: _____ MINUTOS: _____			
10. NUMERO Y HORA DE TOMA DE LA MUESTRA DE ORINA		11. TIPO DE ANTICONCEPTIVO QUE ESTE UTILIZANDO (MARQUE CON UNA X EL QUE UTILICE) A) ORAL (TABLETAS)    B) INYECTABLE    C) OTRO	
1) HORA: _____ MINUTOS: _____ 2) HORA: _____ MINUTOS: _____ 3) HORA: _____ MINUTOS: _____ 4) HORA: _____ MINUTOS: _____ 5) HORA: _____ MINUTOS: _____ 6) HORA: _____ MINUTOS: _____ 7) HORA: _____ MINUTOS: _____ 8) HORA: _____ MINUTOS: _____ 9) HORA: _____ MINUTOS: _____ 10) HORA: _____ MINUTOS: _____		12. SI EN LA PREGUNTA ANTERIOR MARCO EL INCISO C), DIGA CUAL ES EL ANTICONCEPTIVO QUE UTILIZA (OVULOS, CONDON, DISPOSITIVOS, ESPUMAS, RITMO, ETC.)	
		13. SOLO PARA PERSONAS QUE UTILIZAN ANTICONCEPTIVOS DE LA PREGUNTA 12. HA UTILIZADO ALGUNA VEZ ANTICONCEPTIVOS ORALES O INYECTABLES. MARQUE CUAL Y DIGA CUANTO TIEMPO TIENE QUE DEJO DE UTILIZARLOS A) ORAL    B) INYECTABLE    C) NO HA USADO TIEMPO: AÑOS _____ MESES _____	
14. TIEMPO DE UTILIZAR EL ANTICONCEPTIVO (EN MESES)		15. NOMBRE DEL RESPONSABLE DE RECOLECTAR LA MUESTRA	
16. MARQUE CON UNA X CUAL FUE SU COMIDA FUERTE EL DIA QUE RECOLECTO LAS MUESTRAS DE ORINA A) DESAYUNO    B) COMIDA    C) CENA		17. MARQUE CON UNA X LO QUE MAS COMIO EL DIA EN QUE RECOLECTO LAS MUESTRAS DE ORINA (PUEDE MARCAR MAS DE UNA OPCION) A) VERDURAS    B) CARNES ROJAS    C) PESCADO    D) POLLO	
18. MARQUE CON UNA X SI ESTA UTILIZANDO ALGUN MEDICAMENTO O VITAMINAS A) SI    B) NO			

# UNIDAD UNIVERSITARIA DE INVESTIGACION EN CARIOLOGIA

MONITOREO DE EXCRECION DE FLUORURO POR VIA URINARIA EN MUJERES QUE UTILIZAN ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

DATOS PARA LLENAR EN EL LABORATORIO

MC- /94, AO- /94, AI- /94, DI- /94

No. FOLIO:

FECHA DE RECEPCION DE LAS MUESTRAS EN EL LABORATORIO

FECHA DE PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS

DIA:        MES:        AÑO:

DIA:        MES:        AÑO:

NOMBRE DEL ENCARGADO DE PROCESAR LAS MUESTRAS

VOLUMEN DE CADA MUESTRA (ml)	CONCENTRACION DE FLUORURO (PPM)	TIEMPO DE FILTRACION GLOMERULAR "T.T." (min)	VELOCIDAD DE EXCRECION DE FLUORURO (µg/min)
1)	1)	1)	1)
2)	2)	2)	2)
3)	3)	3)	3)
4)	4)	4)	4)
5)	5)	5)	5)
6)	6)	6)	6)
7)	7)	7)	7)
8)	8)	8)	8)
9)	9)	9)	9)
10)	10)	10)	10)

TIEMPO DE FILTRACION GLOMERULAR POR DIA (min)

VOLUMEN DE ORINA TOTAL POR DIA (ml)

CONCENTRACION TOTAL DE FLUORURO POR DIA (PPM)

VELOCIDAD DE EXCRECION DE FLUORURO TOTAL POR DIA (V.E.T.) (mg/día)



**B. ANEXO 2. FACTORES QUE INTERFIEREN EN EL ANALISIS  
CON ELECTRODO ION SELECTIVO PARA FLUORURO**

## B. FACTORES QUE INTERFIEREN EN EL ANALISIS CON ELECTRODO DE ION SELECTIVO PARA FLUORURO

Los factores que interfieren en el análisis son:

### 1) La fuerza iónica de la solución.

El electrodo de fluoruro no mide realmente la concentración de fluoruro en la solución, sino en lugar de ello, mide la actividad del ión. La actividad del fluoruro es percibida por el electrodo y disminuye a medida que aumenta la fuerza iónica de la solución. Por lo tanto, es necesario que la fuerza iónica de todas las muestras y patrones sea ajustada al mismo valor. (22)

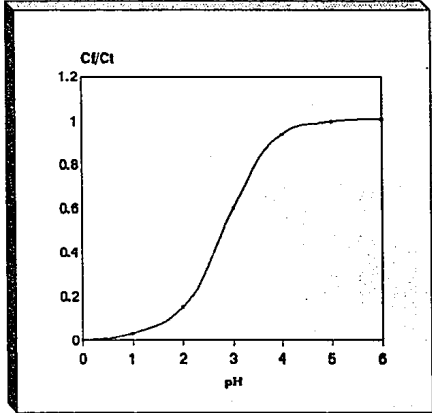
### 2) pH de la solución.

El pH de la solución puede causar errores analíticos si es demasiado alto o bajo. La carga eléctrica y el radio del ión hidratado de hidróxilo son tales que el electrodo no puede distinguir entre él y el ión de fluoruro, es decir que los iones hidróxilo son percibidos como si fueran iones fluoruros. Esto requiere que el pH sea ajustado a un valor ácido que para propósitos prácticos, elimina la interferencia de los iones hidróxilos. El pH sin embargo no puede ser muy ácido por que el ácido fluorhídrico es un ácido débil ( $pK_a = 3.4$ ). Esta molécula de HF no es reconocida por el electrodo de fluoruro. Para el análisis correcto de fluoruros con el electrodo se recomienda un pH de la solución de 5.0 a 5.5. En ese rango solo cerca de 1 % de fluoruro en la solución es HF y la concentración de hidróxilos es menos de  $10^{-8}$  M, un valor mucho menor que el límite de detección del electrodo (Ver FIGURA 3). (21,22)

### 3) La presencia de cationes que puedan ligarse con el fluoruro.

El fluoruro forma complejos con el aluminio, silicón, metales (+3), y otros cationes polivalentes así como con el hidrógeno. El grado de los complejos depende de la concentración del agente acomplejante, de la concentración total del fluoruro, del pH de la solución y de la fuerza iónica de la solución. El TISAB II y III contienen un agente CDTA (CDTA = ácido trans-1,2-diaminociclohexano-N,N,N',N', tetraacético) que preferentemente acompleja al aluminio o metales en la muestra. En 1 ppm de fluoruro en la muestra, el TISAB II o III acompleja aproximadamente 5 ppm de aluminio o metales. Altos niveles de aluminio o metales pueden ser acomplejados utilizando TISAB IV. (21)

**FRACCION DE FLUORURO LIBRE COMO UNA  
FUNCION DEL pH DE LA SOLUCION  
EL HIDROGENO ES LA ESPECIE ACOMPLEJANTE**



**FIGURA 3**  
 **$C_f$  = CONCENTRACION DE FLUORURO DISOCIADO**  
 **$C_t$  = CONCENTRACION TOTAL DE FLUORURO**

El TISAB es una solución que sirve para proporcionar una fuerza iónica constante de fondo para desacomplejar el ión fluoruro y para ajustar el pH de la solución. Existen 4 tipos de TISAB y sus principales usos son:

**TISAB I o de bajo nivel:** Se utiliza en muestras conteniendo menos de 0.4 ppm de fluoruros y ningún agente complejante.

**TISAB II y III:** Estas soluciones contienen ácido ciclohexileno-diaminotetraacético como agente acomplejante que elimina interferencias de cationes polivalentes, aluminio, silicio y hierro (+3) entre otros. Se diferencian en que el TISAB III que contiene mayor cantidad de CDTA se utiliza en menor cantidad (10 veces menos). Estos TISAB's pueden eliminar interferencias de aluminio del orden de 5 mg/l ó más.

**TISAB IV:** Este TISAB puede acomplejar más de 100 ppm de hierro o aluminio en presencia de 1 ppm de fluoruro y su agente quelante es el tartrato de sodio.

Por sus propiedades se ha elegido el TISAB II para el procesamiento de sal, agua y orina. (22)

### **C. ANEXO 3. TOXICIDAD DE FLUORURO**

## C. TOXICIDAD DE FLUORURO

Los fluoruros a altas dosis o en deficiencias de calcio y vitamina D pueden inducir la formación de osteoides pobremente mineralizados y producir osteomalacia por inhibición de la mineralización ósea. (55)

Los fluoruros son venenos protoplásmicos que remueven el calcio esencial en el organismo por precipitación en la sangre y en los tejidos, e interfiere asimismo con varias reacciones enzimáticas. Las fosfatasas, las colinesterasas, y otras enzimas son inhibidas por los fluoruros. (13)

La dosis letal aguda en humanos es de 2.5 a 5 gr, o aproximadamente de 5 a 10 gr de NaF. Los síntomas de envenenamiento con fluoruro comprenden, al principio, graves trastornos gastrointestinales como náuseas, vómito, intensos calambres abdominales, diarrea, convulsiones y espasmos (en orden decreciente de frecuencia). Pueden presentarse convulsiones clónicas, y la presión sanguínea se encuentra disminuida a causa de depresión cardíaca y vasomotora central. Llega a producirse la muerte por insuficiencia cardíaca o respiratoria. El tratamiento comprende administración intravenosa de solución salina isotónica con glucosa y gluconato de calcio, lavado gástrico y las maniobras convencionales para el tratamiento de shock. (13,28)

La exposición crónica a los fluoruros provoca diferentes respuestas de varias células o tejidos. Tal vez la célula más sensible del organismo al fluoruro es el ameloblasto; las funciones fisiológicas normales de esta célula pueden ser perturbados con sólo 1 ppm de fluoruro en el agua de consumo y se evidencia ya una fluorosis dental endémica con más de 2 ppm de fluoruros en las aguas de consumo. Al aumentar la exposición crónica del fluoruro, se involucra mayor cantidad de tejidos. Por ejemplo, la presencia de 8 ppm de fluoruro en el agua de consumo puede traer como resultado una osteosclerosis en un 10% de los sujetos después de la exposición durante 20 años o más. En general cuanto mayor es la actividad metabólica de las células, más susceptibles se vuelven a la exposición crónica al fluoruro. (28)

### XIII. BIBLIOGRAFIA

- 1) Anderson, F. D., "Selectivity and Minimal Androgenicity of Norgestimate in Monophasic and Triphasic Oral Contraceptives", *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, **71**, Suppl 156, (1992), 15-21.
- 2) Andolsek, K. M., "Cycle Control with Triphasic Norgestimate and Ethinyl Estradiol, a New Oral Contraceptive Agent", *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, **71**, Suppl 156, (1992), 22-26.
- 3) Becker, H., "Supportive European Data on a New Oral Contraceptive Containing Norgestimate", *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, Suppl 69, (1990), 33-39.
- 4) Boyde, C. D., Cerklewski, F. L., "Influence of Type and Level of Dietary Protein on Fluoride Bioavailability in the Rat", *J. Nutr.*, **117**, (1987), 2086-2090.
- 5) Bringer, J., "Norgestimate: A Clinical Overview of a New Progestin", *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **166**, (1992), 1969-1977.
- 6) Chantler, E. N., Scott, K., "Degradation of the Copper-Releasing Intrauterine Contraceptive Device and its Significance", *Br. J. Obstet. Gynecol.*, **91**, (1984), 172-181.
- 7) Chapdelaine, A., Desmarais, J-L., Derman, R. J., "Clinical Evidence of the Minimal Androgenic Activity of Norgestimate", *Int. J. Fertil.*, **34**, (1989), 347-352.
- 8) Conn, P. M., Gebhart, G. F., Principios de Farmacología, Ed. El Manual Moderno, México, 1991, 381.
- 9) Corson, S. L., "Efficacy and Clinical Profile of a New Oral Contraceptive Containing Norgestimate: US Clinical Trials", *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, Suppl 69, (1990), 25-31.
- 10) Cortes, R. P., Determinación de Flúor Excretado por Orina en una Población Mexicana de Adultos Jóvenes, México, 1994, (Tesis FES-ZARAGOZA UNAM).
- 11) Cuenca, E., Manau, C., Serra, Ll., Manual de Odontología Preventiva y Comunitaria, Ed. Masson S.A., Barcelona, 1991, 78-88.
- 12) Dinman, D.B., "Absortion and Excretion of Fluoride Immediately After Exposure: Part. I", *J. Occup. Med.*, **18**, (1976), 7-12.

- 13) Drill, Farmacología Médica, Ed. La Prensa Medica Mexicana, 2ª ed., México, 1978, 939-941.
- 14) Driscoll, W. S., Horowitz, H. S., "A Discussion of Optimal Dosage for Dietary Fluoride Supplementation", *J. Am. Dent. Ass.*, **96**, (1978), 1050-1053.
- 15) Eanes, E. D., Reddi, A. H., "The Effect of Fluoride on Bone Mineral Apatite", *Metab. Bone Dis. Relat. Res.*, **2**, (1979), 3-10.
- 16) Ekstrand, J., et al., "Farmacokinetics of Fluoride in Man After Single and Multiple Oral Doses", *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, **12**, (1977), 311-317.
- 17) Fahmy, K., Ghoneim, M., et al., "Serum and Endometrial Copper, Zinc, Iron and Cobalt with Inert and Copper-Containing IUCDS", *Contraception*, **47**, (1993), 483-490.
- 18) Felig, P., Baxter, J., Endocrinología y Metabolismo, Ed. McGraw-Hill, México, 1981, 101-102, 763.
- 19) Guyton, A. C., Textbook of Medical Physiology, Ed. Saunders, 6ª ed, Philadelphia, 1981, 784-800.
- 20) Hahn, D. W., et al., "Pharmacologic and Pharmacokinetics Characteristics of Norgestimate and its Metabolites", *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **163**, (1990), 2127-2131.
- 21) Instruction Manual, "Fluoride/Combination Fluoride Electrodes", Orion Research Incorporated, Laboratory Products Group, 1991.
- 22) ISEM, "Curso Nacional de Tecnicas de Análisis para el Monitoreo de Yodo y Fluor", Laboratorio Estatal de Salud Pública, Toluca, Estado de México, octubre 1993.
- 23) Jack, A. P., Macdonald, P. C., Williams Obstetricia, Ed. Salvat Mexicana, 2ª ed., México, 1983, 826-834.
- 24) Janaud, A., et al., "A Comparison Study of Lipid and Androgen Metabolism with Triphasic Oral Contraceptive Formulations Containing Norgestimate or Levonorgestrel", *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, **71**, Suppl 156, (1992), 33-38.
- 25) Jewell, M. E., "Breast Feeding", *Am. Fam. Physician.*, **30**, 1, (1984), 167-175.
- 26) Jolly, S. S., Hydric Fluorosis in the Madras Province. In Fluoride in Medicine, Ed. T. L. Vischer Bern, Hans Huber, 1970.
- 27) Jones, H. W., Wentz, A. C., Burnett, L. S., Tratado de Ginecología de Novak, Ed. Interamericana, 11ª ed., México, 1991, 184-186.



- 28) Katz, S., McDonald J. L., Stookey G.K., Odontología Preventiva en Acción, Ed. Panamericana, 3ª ed., México, 1983, 195-201.
- 29) Kjaer, A., Laursen, K., et al., "Copper Release from Copper Intrauterine Devices Removed After up to 8 Years of Use", *Contraception*, **47**, (1993), 349-358.
- 30) Larsson, B., Hamberger, L., "The Concentration of Copper in Human Uterine Secretion During Four Years After Insertion of a Copper-Containing Intrauterine Device", *Fertility and Sterility*, **28**, 6, (1977), 624-626.
- 31) Larsson-Cohn, U., et al., "Lipoprotein Changes may be Minimized by Proper Composition of a Combined Oral Contraceptive", *Fertil Steril*, **35**, (1981), 172-179.
- 32) Lawrence, D. M., et al., "Sex Hormone Binding Globulin Capacity as an Index of Oestrogenicity or Androgenicity in Women on Oral Contraceptive Steroids", *Clin. Endocrinol.*, **10**, (1979), 39-45.
- 33) Leverett, D. H., "Fluorides and the Changing Prevalence of Dental Caries", *Sci. (Washington, DC)*, **217**, (1982), 26-30.
- 34) London R. S., et al., "Comparative Contraceptive Efficacy and Mechanism of Action of the Norgestimate-Containing Triphasic Oral Contraceptive", *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, **71**, Suppl 156, (1992), 9-14.
- 35) Myers, H. M., "Fluorides and Dental Fluorosis", *Monographs Oral Sci.*, **7**, (1978), 1-14.
- 36) Newbrun, E., Fluorides and Dental Caries, Ed. Charles C. Thomas, 3ª ed., Springfield Illinois, 1986, 174-220.
- 37) Nizel, A. E., "Fluorides-Dental Caries Prevention. In: Nutrition in Preventive Dentistry", *Sci. Pract.*, (1981), 262-286.
- 38) Oster, G. K., "Chemical Reactions of the Copper Intrauterine Device", *Fertility and Sterility*, **23**, 1, (1972), 18-23.
- 39) Pernoll, M. L., Benson, R. C., Diagnostico y Tratamiento Ginecoobstetricos, Ed. El Manual Moderno, 5ª ed., México, 1989, 597-606.
- 40) Pesce, A. J., Química Clínica Métodos, Ed. Panamericana, Argentina, 1990, 548.
- 41) Phillips, A., Demares, K., "Progestational and Androgenic Receptor Binding Affinities and In vivo Activity of Norgestimate and Other Progestins", *Contraception*, **41**, (1990), 399-410.

- 42) Phillips, A., Hahn, D. W., McGuire, J. L., "Relative Binding Affinity of Norgestimate and Other Progestins for Human Sex Hormone Binding Globulin", *Steroids*, 55, (1990), 373-375.
- 43) Population Reports, "Dispositivos Intrauterinos", Population Information Program, The Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland USA, marzo 1988.
- 44) Population Reports, "Dispositivos Intrauterinos", Population Information Program, The Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland USA, mayo 1979.
- 45) Ramos, G. R., Alimentación Normal en Niños y Adolescentes: Teoría y Práctica, Ed. El Manual Moderno, México, 1985, 151.
- 46) Rao, G. S., "Dietary Intake and Bioavailability of Fluoride", *Annu. Rev. Nutr.*, 4, (1984), 115-136.
- 47) Richmond, V. L., "Thirty Years of Fluoridation: a Review", *Am. J. Clin. Nutr.*, 41, (1985), 129-138.
- 48) Simonel, O., Laitinen, O., "Does Fluoridation of Drinking Water Prevent Bone Fragility and Osteoporosis?", *Lancet*, 2, (1985), 432-433.
- 49) Singer, L., Ophaug, R. H., Fluoride In: Nutrition Reviews' Present Knowledge in Nutrition, Ed. Nutrition Foundation, 5ª ed., Washington DC, 1984, 538-547.
- 50) Smith, G. E., "Fluoride, the Environment, and Human Health", *Perspect. Biol. Med.*, 29, 4, (1986), 560-572.
- 51) Sonnenwirth, A. C., Métodos y Diagnosticos de Laboratorio Clínico, Ed. Panamericana, 8ª ed., Argentina, 1986, 344-345.
- 52) Stevenson, J. C., "Pathogenesis, Prevention, and Treatment of Osteoporosis", *Obstet. Gynecol.*, 75, (1990), 36S-41S.
- 53) Taves, D. R., "Dietary Intake of Fluoride Ashed (Total Fluoride) V. Unashed (Inorganic Fluoride) Analysis of Individual Foods", *Brit. J. Nutr.*, 49, (1983), 295-301.
- 54) Trautner, K., Einwag, J., "Factors Influencing the Bioavailability of Fluoride from Calcium-Rich, Health-Food Products and CaF<sub>2</sub> in Man", *Archs. Oral Biol.*, 32, 6, (1987), 401-406.
- 55) Velazco, M. A., Farmacología, Ed. Interamericana, 16ª ed., España, 1992, 656-658.

ESTE TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

56) Whitford, G. M., Reynolds, K. E., "Plasma and Developing Enamel Fluoride Concentrations During Chronic Acid-Base Disturbances", *J. Dent. Res.*, 58, (1979), 2058-2065.

57) Wynn, V., "Effect of Duration of Low-Dose Oral Contraceptive Administration on Carbohydrate Metabolism", *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 142, (1982), 739-746.