

65



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA

UNIDAD UNIVERSITARIA DE INVESTIGACION  
EN CARIOLOGIA

EXCRECION DE FLUORURO POR VIA URINARIA  
EN MUJERES QUE UTILIZAN DIU (TCU 380 A).

**T E S I S**

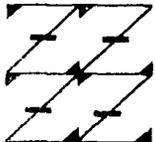
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO**

P R E S E N T A :

**JORGE LEONARDO SANCHEZ MORALES**

U N A M  
F E S  
ZARAGOZA



LO HUMANO EJE  
DE NUESTRA REFLEXION

ASESORES: M.O. DOLORES DE LA CRUZ CARDOSO  
M. en C. GLORIA VELASQUEZ VAQUERO

MEXICO, D.F.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

2002



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 esta 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 INVESTIGACIÓN EN CARIOLOGÍA  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"**

**UNAM**

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

**CENTRO DE SALUD DEL "HOSPITAL GENERAL DE LA PERLA  
DE CD. NEZAHUALCÓYOTL.**

## **JURADO**

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

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

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

**SUPLENTE: Q.F.B. ANGEL GARCÍA SÁNCHEZ.**

**SUPLENTE: Q.F.B. ESPERANZA JIMÉNEZ CASTAÑEDA.**

## **AGRADECIMIENTOS.**

Hoy que llego al fin de una época quiero dar las gracias y una hermosa gratitud a **Dios** por haberme dado la vitalidad y la decisión necesaria para llegar a cumplir una meta

### **A MIS ASESORES:**

A la Doctora Dolores De la Cruz Cardoso le agradezco de antemano la ayuda y esfuerzo que me brindo, y sobretodo la gran paciencia que tuvo, por que nunca me dejo de dar su apoyo y asesoramiento, soportando tanto tiempo mi presencia, esto es algo que tendré presente a lo largo de toda mi vida, por el echo de haber trabajado juntos en la realización de este trabajo y por que fue muy grato para mi.

Estoy seguro que recordare con agrado y cariño la gran persona que es usted y sobretodo gracias por brindarme su amistad.

A la M. en C. Gloria Velázquez Vaquero por el apoyo necesario, y asesoramiento, gracias por el tiempo que me ha dedicado; ya que ha sido muy importante para mi.

Al Maestro armando Cervantes por el apoyo estadístico.

## **DEDICATORIAS.**

### **A MIS PADRES:**

#### **JUAN Y GUADALUPE**

De quien he heredado el tesoro más valioso que puede dársele a un hijo.

Amor sin escatimar esfuerzo alguno, han sacrificado parte de su vida en educarnos y ver por nuestro bienestar, cuando lo hemos necesitado.

Ellos nos han formado y nos han guiado por el camino recto, dándonos las armas y el apoyo necesario para construir un futuro con principios basados en el amor.

A quienes la ilusión de su existencia es verme convertido en una persona de provecho.

A los seres que más quiero, de las personas que estoy muy orgulloso, de las que me siento contento de su existencia por que con su incesante amor, me tienen conmovido.

Nunca podré pagarles todo lo que han hecho por mi ni con las riquezas más grandes.

Gracias por el apoyo, amor y comprensión que me han brindado durante estos años de estudio.

### **A MIS HERMANOS:**

Por que a pesar de nuestras diferencias, muy a su manera han sabido entenderme y apoyarme. Pero sobretodo gracias Lupita por tu apoyo y comprensión.

## **A MIS FAMILIARES:**

Por su respaldo recibido durante toda mi formación profesional. Sobretudo a mis padrinos Pedro y Chayo.

## **A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS:**

Que siempre estuvieron conmigo, por que se que puedo contar con su apoyo y por que la amistad es un tesoro muy grande que ellos me han dado.

A todos aquellos que en algún momento y en algún lugar compartieron conmigo la experiencia de la amistad.

**El éxito en la vida no se mide por lo que has logrado, sino por los obstáculos que has tenido que enfrentar en el camino.**

# ÍNDICE

	PAGINA
I. RESUMEN.....	1
II. INTRODUCCIÓN.....	2
III. FUNDAMENTACIÓN.....	4
A. FLUORURO.....	4
1. GENERALIDADES.....	4
2. FARMACOCINÉTICA.....	5
2.1. ABSORCIÓN.....	6
2.2. DISTRIBUCIÓN.....	8
2.3. EXCRECIÓN.....	11
B. DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS TCu 380 mm <sup>2</sup> .....	17
1. GENERALIDADES.....	17
2. MECANISMO DE ACCIÓN.....	18
3. VENTAJAS.....	20
4. DESVENTAJAS Y EFECTOS COLATERALES.....	21
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	22
V. OBJETIVOS.....	23

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

A. OBJETIVO GENERAL.....	23
B. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	23
VI. HIPÓTESIS.....	25
VII. MATERIAL Y EQUIPO.....	26
A. MATERIAL.....	26
1. MATERIAL DE VIDRIO.....	26
2. MATERIAL DE POLIETILENO.....	26
3. MATERIAL DIVERSO.....	26
4. MATERIAL BIOLÓGICO.....	26
B. EQUIPO.....	27
C. REACTIVOS Y SOLUCIONES.....	27
1. REACTIVOS.....	27
2. SOLUCIONES.....	27
VIII. MÉTODO.....	28
A. GENERALIDADES.....	28
B. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN.....	29
1. ORIGEN Y TAMAÑO.....	29
B. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE DONADORAS.....	29
1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.....	29
1.1. POBLACIÓN PROBLEMA.....	30
1.2. POBLACIÓN CONTROL.....	30

2. TÉCNICAS.....	31
A. TRATAMIENTO DEL MATERIAL.....	31
1. LAVADO DEL MATERIAL.....	31
2. ACONDICIONAMIENTO DE LOS COLECTORES DE ORINA.....	31
3. COLECCIÓN DE ORINA.....	31
B. ANÁLISIS QUÍMICO.....	32
1. DETERMINACIÓN DE FLUORUROS.....	32
1.1. PREPARACIÓN DE LA CURVA DE CALIBRACIÓN.....	32
1.2. PREPARACIÓN DEL BLANCO.....	33
2. PREPARACIÓN DE LA MUESTRA.....	33
2.1 LECTURA DE LAS MUESTRAS.....	33
C. CALCULO DE LA VELOCIDAD DE EXCRECIÓN DE FLUORURO.....	34
D. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	35
IX. RESULTADOS.....	39
A. GENERALIDADES.....	39
1. VELOCIDAD DE EXCRECIÓN DE FLUORUROS EN FUNCIONAL USO DEL DISPOSITIVO INTRAUTERINO DIU (TCu 380 A).....	41

2. VELOCIDAD DE EXCRECIÓN DE FLUORUROS EN FUNCIÓN A LAS VARIABLES CONSIDERADAS PARA EL ESTUDIO.....	42
X. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	62
XI. CONCLUSIONES.....	68
XII. RECOMENDACIONES.....	69
XIII. ANEXOS.....	70
1. FORMATO PARA EL MONITOREO DE EXCRECIÓN DE FLUORURO POR VÍA URINARIA EN MUJERES QUE UTILIZAN DIU (TCu 380 A).....	71
XIV. BIBLIOGRAFÍA.....	74

## I. RESUMEN.

El presente trabajo tuvo la finalidad de evaluar la velocidad de excreción urinaria de fluoruro en mujeres que utilizan el dispositivo intrauterino DIU (TCu 380 A) en comparación a un grupo control constituido por mujeres que no utilizaban dicho dispositivo. Se realizó en 30 mujeres portadoras de DIU (TCu 380 A), en edad fértil y clínicamente sanas, que no estaban consumiendo ningún medicamento y con un tiempo mínimo de uso del DIU de dos meses, se realizó un control de 25 mujeres de las mismas características pero sin el uso de este o de algún otro método anticonceptivo. Las determinaciones se realizaron en muestras de orina de 24 horas, por el método potenciométrico con electrodo específico de flúor.

Los resultados obtenidos demostraron como se señaló en el estudio de Jiménez y Torres en 1994 que las mujeres que utilizan el DIU (TCu 380 A), tienen una mayor eliminación de fluoruro por vía urinaria en comparación al grupo control que es menor, ya que para el grupo control se obtuvo una velocidad de excreción de 0.9758 mgF/día y para el grupo con dispositivo intrauterino de 1.4202 mgF/día, mientras que para el presente estudio el grupo control tuvo una velocidad de excreción de 0.5593 mgF/día, para el grupo de mujeres que usaba dispositivo intrauterino la velocidad de excreción promedio fue de 0.8235 mgF/día. Sin embargo, en ambos estudios es predominante la influencia del uso del dispositivo intrauterino en el incremento de la velocidad de excreción de fluoruro urinario ya que los resultados son estadísticamente diferentes al grupo control.

## II. INTRODUCCIÓN.

Este estudio se basó en lo que se denomina velocidad de excreción de fluoruro urinario, la cual puede definirse como la cantidad de fluoruro excretado por orina en un tiempo determinado.

La farmacocinética del fluoruro ha sido investigada exhaustivamente de lo que se ha concluido que uno de los mejores parámetros para determinar su comportamiento en seres humanos es el registro de la velocidad de excreción de fluoruro por vía urinaria, la cual refleja el promedio de concentración en el plasma durante el tiempo en que la orina se está formando.

La velocidad de excreción de fluoruro urinario está influida por diversos factores entre los que se pueden señalar como determinantes la edad del individuo y el pH urinario bajo determinadas condiciones de ingesta de fluoruro; sin embargo, Jiménez y Torres en un estudio realizado en 1994 en la Unidad Universitaria de Investigación en Cariología de la FES Zaragoza, encontraron que mujeres portadoras de DIU (TCu 380 A) presentaban un incremento significativo en la velocidad de eliminación de este elemento por vía urinaria, en comparación con un grupo control. Por lo que se estableció la hipótesis de que el uso de este anticonceptivo podría ser considerado como otro de los factores determinantes de la velocidad de excreción de fluoruro por vía urinaria.

Con el propósito de corroborar este hallazgo se llevó a efecto este estudio en el cual fueron controladas variables tales como: tiempo de inserción del DIU,

número de embarazos además del pH urinario y la edad de las mujeres participantes.

La metodología utilizada fue la misma empleada por Jiménez y Torres en 1994 con el objetivo de unificar las condiciones experimentales de ambos estudios por lo que en la presente investigación se analizaron orinas de 24 horas de la misma paciente una vez por semana a lo largo de un mes; las determinaciones de fluoruro se hicieron por potenciometría y electrodo de ion selectivo. Asimismo, la selección de la población participante se llevó a cabo bajo los mismos criterios.

Los resultados obtenidos corroboran los hallazgos de la investigación antecedente dando más elementos para concluir que efectivamente el DIU (TCu 380 A), juega un papel determinante en el incremento de la velocidad de excreción del citado elemento.

El promedio de la velocidad de excreción del grupo de usuarias de DIU (TCu 380 A) fue de 0.8235 mgF/día, mientras que el grupo control tuvo una velocidad de excreción de 0.5593 mgF/día. Lo que en términos estadísticos se tradujo en una diferencia significativa

De esta manera se concluyó que el uso del dispositivo intrauterino DIU (TCu 380 A) provoca un aumento sensible en la velocidad de excreción de fluoruro urinario.

### III. FUNDAMENTACIÓN.

#### A. FLUORURO.

##### 1. GENERALIDADES.

El fluoruro ha sido considerado, con reservas, como elemento esencial en la dieta ya que se requiere para un crecimiento normal de los dientes y del esqueleto que son los tejidos calcificados<sup>(1, 2)</sup>. Cuando existe en concentraciones óptimas reduce la frecuencia de fracturas vertebrales y caries dentales<sup>(3)</sup>, su comportamiento esencialmente está relacionado con la mineralización ósea, pues resulta ser el agente más potente para aumentar el volumen óseo cuando se ingiere en cantidades de 0.05-0.07 mgF/K/día. Tiene también otras funciones importantes como servir de coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis<sup>(4, 5)</sup>.

El flúor es un elemento gaseoso del grupo de los metaloides halógenos. El fluoruro es la forma iónica del elemento flúor, el cual tiene número atómico 9 y de peso atómico 19 cuyo símbolo es (F) de color amarillento, olor penetrante y muy tóxico. En la naturaleza es el trigésimo elemento químico en orden de abundancia y debido a su electronegatividad y reactividad, no aparece libre, sino combinado. El flúor es un anión que forma compuestos con muchas sustancias, tanto orgánicas como inorgánicas y su toxicidad depende de la presencia del ion fluoruro libre a partir de tales compuestos<sup>(6, 7, 8, 9)</sup>. El hombre lo ingiere en cantidades variables a partir de plantas, animales y bebidas; además, el contenido de fluoruro en la comida depende de su concentración en el agua y sal con que se prepara. La dieta provee la mejor fuente de ingesta de fluoruro, sin embargo,

inadvertida o intencionalmente son deglutidos productos dentales que contienen fluoruro<sub>(10, 11, 12)</sub>.

A nivel biológico, el fluoruro es excretado rápidamente por el riñón, penetra fácilmente la membrana de muchas células y aparece en fluidos intracelulares<sub>(13, 14)</sub>.

## **2. FARMACOCINÉTICA.**

La farmacocinética es la rama de la farmacología que se ocupa de valorar los factores que influyen en la magnitud del efecto que produce una droga en función del tiempo. Hay diversos periodos de tiempo asociados con la administración de drogas que tienen importancia terapéutica. El *período latente* de acción de una droga es el tiempo que transcurre entre su administración y la primera señal de respuesta. La mayor parte de drogas o elementos (a menos que primero deban convertirse de una *forma inactiva* a una *forma activa*) producen su *efecto máximo* cuando la concentración de la droga en la biofase llega a ser máxima. El tercer período de importancia farmacocinética es la *duración de la acción de la droga*. Este período comprende el tiempo transcurrido entre el comienzo y final de la respuesta biológica. Finalmente, la *vida media* es el tiempo necesario para que la concentración de droga en un sistema determinado (generalmente la sangre) disminuya en un 50%. Esto en función de los valores combinados de *metabolismo y eliminación*<sub>(15)</sub>.

Para ser eficaz, la droga ha de abandonar el espacio vascular y penetrar en los espacios intercelular e intracelular o ambos. Finalmente para que una droga

pueda alcanzar su lugar de acción después de su administración debe cumplir un proceso farmacocinético específico: *absorción, distribución y eliminación o excreción*<sup>(15)</sup>.

## **2.1. ABSORCIÓN.**

La farmacocinética del fluoruro implica la absorción, distribución y excreción del ion, en niños el fluoruro puede ser depositado en el esqueleto y otros tejidos calcificados y una mínima parte es excretada 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<sup>(13,14,12)</sup>. 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 distribuye a través del cuerpo<sup>(16)</sup>.

Se ha demostrado que del 80 al 90% de los fluoruros solubles pueden ser absorbidos en 90 minutos después de la ingestión<sup>(10,17,18,6,19,13)</sup>. 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 el fluoruro de calcio (CaF<sub>2</sub>) y fluoruro de aluminio (AlF<sub>3</sub>). Los elevados valores de pH del fluido gástrico pueden ser causados por factores que inhiben la secreción de ácido gástrico 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<sub>(10,17,18,6,19,13)</sub>. Se considera que la absorción ocurre por difusión simple y directa de las células y mucosas, más que por transporte activo, que requeriría una fuente de energía y los correspondientes procesos enzimáticos<sub>(7,20)</sub>.

El fluoruro que no es absorbido en el estómago se absorbe en los intestinos, de tal forma que la fracción absorbida generalmente excede el 90%. El fluoruro que aparece en las heces fecales representa menos del 10% de la ingesta diaria de esta sustancia<sub>(21)</sub>.

El flúor se absorbe en forma de ácido fluorhídrico (HF) débil no disociado que tiene un pKa de 3.45. El flúor iónico (F<sup>-</sup>) en el ambiente ácido del estómago se convierte en HF (ácido fluorhídrico: F<sup>-</sup> + H<sup>+</sup> = HF ) que atraviesa las barreras biológicas<sub>(18)</sub>.

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 fluoruros en el estómago. A valores de pH alcalino de los fluidos intestinales es probable que el fluoruro se absorba como ion<sub>(10,18,6,19,16,13)</sub>.

El depósito de fluoruro en el hueso aumenta la retención de calcio (Ca), disminuyendo la fragilidad ósea. Esta acción ha permitido su uso en el tratamiento de la osteoporosis, la osteogénesis imperfecta, la enfermedad de Paget y el mieloma múltiple<sub>(10,2)</sub>. Es importante identificar los factores alimenticios que

influyen en la biodisponibilidad del fluoruro de los alimentos. 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<sup>(10,2)</sup>.

La mayoría de las personas que se encuentran en un objetivo balance metabólico del flúor, puede excretar prácticamente la misma cantidad de flúor absorbido o ingerido. Es decir, el flúor movilizado diariamente del hueso es suplido por el flúor absorbido<sup>(18)</sup>.

Aunque el fluoruro se acumula lentamente en los huesos conforme la persona envejece, lo hace con rapidez si se ingiere en cantidades muy altas. Sin embargo, se debe recordar que las tasas de absorción y de excreción y el grado de retención se relacionan con la naturaleza de la dieta<sup>(22)</sup>.

Después de que se absorbe el fluoruro que se aportó por las diferentes rutas de ingesta, pasa a la sangre para su distribución en todo el cuerpo y su excreción parcial<sup>(12)</sup>.

## **2.2. DISTRIBUCIÓN.**

Las concentraciones de fluoruro en el plasma y en otros fluidos corporales u orgánicos no son regulados homeostáticamente a niveles fijos como se creía anteriormente, sino que por el contrario ellos reflejan el nivel de ingesta de fluoruros por el individuo. Los niveles de flúor en el plasma, orina y tejidos, también son influenciados por los aspectos cuantitativos del metabolismo de los fluoruros en cada individuo al grado de que ellos puedan no estar directamente

relacionados con la ingesta de los fluoruros. Del plasma, los fluoruros se distribuyen hacia los fluidos extra e intracelulares de la mayoría de los tejidos blandos donde se establece una distribución de equilibrio dinámico; exceptuando los tejidos del cerebro y adiposo donde la penetración es lenta y las concentraciones de fluoruro son relativamente bajas. Dentro de los fluidos del cuerpo humano se incluyen la saliva de los conductos salivares, el fluido del surco gingival, la bilis y la orina<sup>(12)</sup>.

La cantidad total de fluoruros 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, fluidos especializados y en las estructuras mineralizadas se reportan a continuación: en huesos 500 ppm; esmalte dental 100 ppm; cartílago 30 ppm; orina 0.950 ppm; bilis 0.004 ppm; fluido gingival 0.021 ppm; saliva total 0.095 ppm; sudor 0.019 ppm; leche 0.004 ppm<sup>(18, 12)</sup>.

Alrededor del 95% del fluoruro que se retiene en el organismo se deposita en los tejidos calcificados. Por lo general, los tejidos suaves contienen muy poco fluoruro, al rededor de 0.03 ppm, mientras que los fluidos corporales contienen 0.1 ppm y el contenido total de fluoruro del plasma humano se encuentra en el límite de 0.01 a 0.05 ppm. La explicación de la baja concentración en el plasma y el bajo grado de aumento después de la ingesta de fluoruro es que el esqueleto absorbe el fluoruro por intercambio iónico y el riñón lo excreta con mucha rapidez<sup>(16, 23)</sup>. En principio se pensó que la mayor parte del fluoruro en el plasma, estaba unido a

albúmina (80-90%), pero el concepto actual es que casi todo, sino es que en su totalidad, el fluoruro se encuentra como ion libre y no unido<sup>(18,23)</sup>.

En adultos, del 100% del fluoruro ingerido, el 40% es fijado en los huesos, mientras que otro 50% es excretado por la orina y alrededor de un 10% a un 15% de fluoruro ingerido permanece sin ser absorbido y es excretado por las heces (ver figura 1), cada uno de estos posibles destinos metabólicos del fluoruro es influido por una enorme cantidad de variables biológicas<sup>(24,7,25)</sup>.

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 ion después de que se deposita en condiciones normales<sup>(6)</sup>.

Los factores que afectan la deposición del fluoruro se relacionan con parámetros biológicos muy concretos, que se enuncian a continuación:

La edad (evolución cronológica de los seres humanos), concentración de fluoruro en dientes y huesos, la dieta (naturaleza de la dieta), tasa de producción de orina, pH de la orina, integridad de los riñones, cantidad de fluoruro que ya se encuentra en el esqueleto, ingestión de compuestos fluorurados de baja o alta solubilidad, incremento lógico de la concentración de fluoruro cuando aumenta la vascularización, o cuando el hueso experimenta un proceso de transferencia o cambios rápidos<sup>(18)</sup>.

### 2.3. EXCRECIÓN.

La excreción de los fluoruros se realiza por tres vías principales, la orina, las heces y la respiración, ya que una posible cuarta vía, la saliva, se traga y de hecho este fluoruro es reciclado; en las mujeres la leche no constituye una vía excretora significativa. La principal vía de excreción del ion fluoruro la cual es rápida y completa es por la orina. La rápida excreción renal es debida al elevado índice de depuración manifestado por el ion, con reabsorción del 92% del filtrado glomerular<sub>(18,6)</sub>

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 ion en el plasma es lógicamente, la que se encuentra en contacto a su concentración al filtrado glomerular; pero parte de él será reabsorbido en los tubulos 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 es 50 mL/min en adultos. El fluoruro es de 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 cómo un riñón normal remueve eficientemente el fluoruro del cuerpo es el pH urinario<sub>(18,13,11,12)</sub>

Para relacionar la dependencia del pH en el manejo de fluoruro renal se ha hipotetizado que el ion 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 como el 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 esta 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 esta 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 de 7.0, la molécula se disocia para liberar fluoruro ( $F^-$ ). El fluoruro se difunde relativamente dentro de los capilares permeables circundantes a los tubulos 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<sub>(13,12)</sub>.

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 ingerido, la edad, las exposiciones previas a los fluoruros, el estado de la función renal, la cantidad de orina excretada y sobre todo el pH de la orina por lo que la excreción de fluoruros se incrementa a medida que se aumenta la concentración de este elemento en los huesos<sub>(18,6,21,12)</sub>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

En 1994 se realizó un trabajo de investigación en la Unidad Universitaria de Investigación en Cariología de la FES Zaragoza, sobre el efecto de los anticonceptivos mecánicos sobre la excreción urinaria de fluoruro y en el cual el DIU (TCu 380 A) tuvo un incremento marcado en la velocidad de excreción urinaria de fluoruro, con respecto al grupo control, este efecto no se había estudiado con anterioridad<sup>(16)</sup>.

En dicho estudio se tuvieron varios resultados con respecto al probable efecto del DIU (TCu 380 A) sobre la excreción urinaria de fluoruro y que a través del presente trabajo se pretenden confirmar:

En la literatura se señala que a pH alcalino la excreción de fluoruro es mayor que a pH ácido, ya que a este pH el fluoruro es reabsorbido como ácido fluorhídrico. Esto corresponde con lo obtenido para el grupo control, pero no así para el grupo que utilizó el DIU, lo cual hace evidente el papel determinante del cobre en la velocidad de excreción urinaria de fluoruro<sup>(13, 12)</sup>

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. Con respecto a esto en el estudio realizado en 1994 la influencia que se tuvo fue debido a que se encontró una mayor velocidad de excreción de fluoruro en las personas que consumieron alimentos de origen vegetal, que las que

consumieron alimentos de origen animal. Con lo que respecta al grupo control 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 que se reporta en la literatura<sub>(16,13,12)</sub>.

La edad es un factor que influye en la captación de fluoruros por el tejido óseo, ya que éste, fija a los fluoruros 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 los fluoruros varía de persona a persona e incluso en una persona hay variaciones durante el transcurso del día. Con lo que respeta a la edad en el estudio, no considerando el tipo de anticonceptivo utilizado, muestran gran variabilidad interna, sin embargo agrupados presentan tendencia al incremento en la velocidad de excreción de fluoruro conforme aumenta la edad, lo que corresponde a lo establecido en la literatura, tendencia semejante como es el caso del grupo control. En términos generales se aprecia una disminución en la excreción de fluoruro en edades comprendidas entre 30 a 39 años, a excepción del grupo que utilizó DIU (TCu 380 A) lo que refuerza la influencia que tiene el cobre en dicha excreción<sub>(16, 13)</sub>.

De acuerdo a la literatura consultada, no se reporta la influencia o efecto que tienen los DIU's sobre el metabolismo de fluoruro, aunque solamente se reportan efectos secundarios a nivel sistémico, en relación a la disminución de ferritina sérica y hemoglobina, debido a que se producen abundantes sangrados.

En ésta investigación se encontró que el cobre presente en el DIU juega un papel determinante sobre la velocidad de excreción urinaria de fluoruro, sin embargo, el mecanismo de acción aún es desconocido<sup>(16, 26)</sup>.

# DESTINO METABÓLICO DEL FLUORURO EN HUMANOS

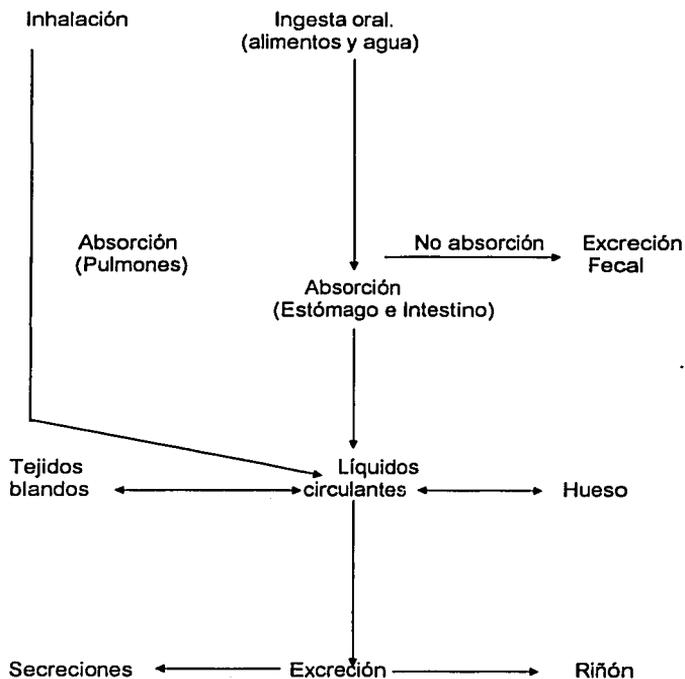


FIGURA. 1.

## **B. DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS TCu 380 mm<sup>2</sup> (DIU TCu 380 A).**

### **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 bien por los problemas mundiales del aumento de la población<sup>(27)</sup>

Nuestro estudio abarca los efectos de los anticonceptivos mecánicos DIU, sobre la velocidad de excreción urinaria de fluoruro, por lo cual únicamente explicamos el funcionamiento de dicho anticonceptivo.

Aunque el dispositivo intrauterino es considerado como un método anticonceptivo moderno, no hay que olvidar que Hipócrates había ya observado el efecto anticonceptivo que se derivaba de la colocación de un cuerpo extraño en el interior del útero, la anticoncepción intrauterina moderna se inicia con el primer DIU diseñado específicamente como anticonceptivo humano que se desarrolló en 1909, por el médico alemán Richard Richter. El dispositivo tuvo la forma de anillo y fue confeccionado de una fibra de seda natural, aunque se siguieron los estudios para modificar y perfeccionar los dispositivos<sup>(26, 14)</sup>

Posteriormente Zipper y cols. en (1969), demostraron que una pequeña cantidad de cobre colocado dentro de una trompa del útero de una coneja, reducía dramáticamente el número de implantaciones que en el otro cuerpo donde no se colocó el cobre. Ello le llevo a Zipper y Howard a diseñar la conocida T de cobre, un dispositivo de plástico en forma de T, en cuyo brazo vertical se encuentra

enrollada una espiral de cobre. Después de un corto espacio de tiempo se realizaron modificaciones y nuevos diseños al igual que se les incorporó hormonas en los diversos dispositivos, hasta llegar a una nueva o segunda generación de DIU en donde Sivin y Stern en 1979 crean un dispositivo con cobre en forma de T denominado (TCu 380 A), uno de los métodos anticonceptivos más eficaces que se hayan creado.<sup>(26,28,29,14)</sup> Es un modelo de polietileno al que se le agrega sulfato de bario para darle visibilidad con rayos X. Tiene además filamentos de cobre de 314 mm<sup>2</sup> en el segmento vertical; dos manguitos de cobre sólido de 33 mm<sup>2</sup> en cada uno de los segmentos horizontales de la T, desde donde el cobre llega con mayor eficacia al fondo uterino y donde permanece por más tiempo, dando una superficie total de cobre en la T de 380 mm<sup>2</sup><sup>(28,29)</sup>

## **2. MECANISMO DE ACCIÓN.**

A pesar de que la era moderna de la anticoncepción intrauterina tiene dos décadas, el mecanismo exacto por el cual los dispositivos intrauterinos evitan el embarazo, permanece desconocido. El modo de acción de los DIU varía de una persona a otra, dependiendo no sólo de las variaciones anatómicas sino también de las diferencias fisiológicas en el sistema endocrino y reproductivo. Se piensa que en el útero humano, las numerosas alteraciones celulares y bioquímicas inducidas por el DIU en el endometrio serían las responsables del efecto anticonceptivo. Los dispositivos no medicados, así como los de cobre, estimulan una reacción inflamatoria o de reacción de cuerpo extraño en las paredes del útero. Después de la inserción del DIU aparecen en el endometrio y en los fluidos

uterinos numerosos leucocitos polimorfonucleares y células gigantes de cuerpos extraños, células mononucleares, células plasmáticas y macrófagos. Estas células podrían absorber o consumir el espermatozoide o el óvulo fertilizado por un proceso de fagocitosis<sup>(29)</sup>

Otra teoría, es que los cambios originados en el endometrio estimulados por la reacción inflamatoria, retarda el ciclo hormonal normal creando un endometrio inhóspito para la implantación. Sin embargo, no ha surgido ninguna evidencia de que el DIU actúe a través de ningún cambio en la función hormonal o en el ciclo menstrual. Los DIU's medicados además de producir una reacción inflamatoria tiene efectos locales, los cuales podrían tener una acción anticonceptiva. Los DIU's que contienen cobre interfieren con el sistema enzimático, con el DNA celular del endometrio, con el metabolismo del glucógeno, y con el estrógeno captado por la mucosa uterina. El cobre acrecienta la reacción inflamatoria y es tóxico para los espermatozoides, este efecto es menos importante que la interferencia en el sistema enzimático<sup>(26,29)</sup>

Parece que la atención de los investigadores ha quedado fijada principalmente en cinco posibles mecanismos de acción: inhibición e interferencia de la ovulación, interferencia en la fertilización, interferencia en la implantación del blastocito, destrucción del blastocito ya implantado, alteración de la actividad sexual. Sin embargo, no todos los estudios realizados son concluyentes en cuanto a la acción de los dispositivos intrauterinos en la especie humana. El único punto en común en todos ellos es la existencia de una respuesta inflamatoria local uterina que se manifiesta por la presencia de macrófagos y leucocitos al rededor del DIU. López (1972) y Hagenfeldt (1977) han comprobado una reducción de los

niveles de fosfatasa alcalina y  $\beta$ -glucuronidasa endometriales, así como un incremento en los niveles de fosfatasa ácida y variaciones en la deshidrogenasa láctica, según el momento del ciclo en que se efectúa la medición. A nivel hormonal, López y col. (1985) analizan las modificaciones que el DIU podría ejercer sobre la prolactina, estradiol y progesterona con el fin de estudiar su posible influencia en la fase lútea<sup>(14)</sup>.

Asimismo, como se mencionó anteriormente en el estudio realizado en la Unidad Universitaria de Investigación en Cariología, con respecto al efecto de los anticonceptivos tanto mecánicos como hormonales sobre el metabolismo 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 contenido en el DIU es perdido a lo largo de los primeros 26 meses de uso liberándose en fase exponencial y en un 9% perdido es liberado en fase lineal entre los meses 27-40, así el 19% del cobre contenido en el DIU se libera después de 40 meses de uso<sup>(30,16)</sup>.

### **3. VENTAJAS.**

El uso del DIU está muy cerca de ser el método anticonceptivo ideal. Aunque requiere de un procedimiento clínico, el DIU no está relacionado con el coito, generalmente requiere de una sola inserción, rara vez causa peligros

sistémicos y proporciona una protección a largo plazo contra el 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<sup>(26, 28)</sup>.

#### **4. DESVENTAJAS Y EFECTOS COLATERALES.**

Algunas de las desventajas o problemas básicos que se plantea con el uso del DIU son: sangrados más abundantes; períodos menstruales prolongados; frecuentes manchados entre los períodos; pérdida intermenstrual; expulsión rápida después de su inserción; una inserción equivocada, perforación uterina; infecciones pélvicas con mayor frecuencia; embarazos indeseados, que tienen mayores probabilidades de ser ectópicos o que conduzcan a un aborto séptico en el segundo trimestre que en el caso de embarazos en no usuarias<sup>(26, 29)</sup>

No se sabe con certeza, por otra parte si los DIU contribuyen o no a aumentar el riesgo de anemia. Algunos estudios sobre el DIU de cobre y no medicados muestran una disminución considerable de la ferritina sérica, que miden los primeros estadios de 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<sup>(28)</sup>.

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

En un estudio realizado en 1994 en la Unidad Universitaria de Investigación en Cariología UNAM FES Zaragoza que tuvo por objeto determinar si algunos métodos anticonceptivos influían en la velocidad de eliminación de fluoruro por vía urinaria, se llegó a la conclusión de que, el uso del DIU (TCu 380 A), aumentaba la velocidad de eliminación del fluoruro. Este estudio fue realizado con mujeres portadoras de DIU (TCu 380 A) y mujeres que empleaban otros métodos anticonceptivos orales e inyectables así como con un grupo control

Con el objetivo de corroborar este hallazgo y aportar información más detallada al respecto se llevó a efecto el presente estudio en el que únicamente se investigó la influencia del DIU (TCu 380 A) sobre la velocidad de excreción de fluoruro urinario, comparando estos resultados con los obtenidos en un grupo control de mujeres que no utilizaban ningún medio anticonceptivo. En ambos grupos se controlaron las siguientes variables: pH urinario, edad del individuo, tiempo de inserción del dispositivo intrauterino y número de embarazos.

## **V. OBJETIVOS.**

### **A. OBJETIVO GENERAL.**

Evaluar la influencia que tiene el dispositivo intrauterino DIU (TCu 380 A), sobre la velocidad de excreción de fluoruro por vía urinaria, en una población de mujeres de edad fértil que lo utilizan en comparación con un grupo control, tomando en consideración las fases del ciclo menstrual, edad, pH urinario, tiempo de inserción del DIU y número de embarazos.

### **B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

- Evaluar la influencia del DIU (TCu 380 A) sobre la velocidad de excreción urinaria de fluoruro.
- Determinar que influencia tiene el tiempo de inserción del DIU sobre la velocidad de excreción.
- Evaluar la influencia que hay con respecto al ciclo menstrual (fase lútea y fase folicular), con respecto a la velocidad de excreción urinaria de fluoruro tanto para el grupo control como el grupo problema.
- Evaluar si influye que la mujer haya tenido embarazos y el número de éstos tanto para el grupo control como el grupo problema.
- Evaluar la influencia de la edad de las donantes, con respecto a la excreción urinaria de fluoruro tanto para el grupo control como el grupo problema.

- **Analizar los resultados obtenidos en base a pH urinario tanto para el grupo control como el grupo problema.**
- **Comparar los resultados de todas las variables señaladas entre ambos grupos.**

## **VI. HIPÓTESIS.**

Las mujeres que utilizan el dispositivo intrauterino DIU (TCu 380 A) presentarán una mayor velocidad de excreción de fluoruro por vía urinaria en comparación a un grupo control.

## **VII. MATERIAL Y EQUIPO.**

### **A. MATERIAL**

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

- Matraces Volumétricos de 10, 100 y 1000 mL PYREX.
- Pipetas Volumétricas de 1, 2, 5 y 10 mL PYREX.
- Probetas Graduadas de 100 y 500 mL. PYREX.
- Vasos de Precipitados de 50, 100, 250 y 1000 mL PYREX.
- Agitador de Vidrio.

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

- Contenedores de orina con tapa de cierre hermético y de boca ancha de 1000 mL.
- Viales de capacidad de 20 mL.

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

- Perilla de seguridad.
- Agitador Magnético.
- Pissetas de 250 y 500 mL.
- Papel parafilm.

#### **4. MATERIAL BIOLÓGICO.**

- Orina.

## **B. EQUIPO.**

- Electrodo específico para fluoruro.
- Potenciómetro CORNING Modelo ION ANALYZER 255.
- Placa de agitación BARNSTEAD Modelo SP 46925.
- Potenciómetro CORNING pH meter 120.
- Electrodo de ion selectivo CORNING Fluoride Combination 476135.
- Electrodo de calomel CORNING.

## **C. REACTIVOS Y SOLUCIONES.**

### **1. REACTIVOS.**

- Ácido clorhídrico
- Agua desionizada
- Agua destilada.

### **2. SOLUCIONES.**

- Solución estándar de fluoruro de sodio (100 ppm F<sup>-</sup>) CORNING
- Solución amortiguadora TISAB
- Solución buffer de referencia pH 4.0 J.T.Baker.
- Solución buffer de referencia pH 7.0 J.T.Baker.
- Solución de llenado para electrodo de referencia selectivo para fluoruro saturada con AgCl CORNING
- Solución 1 M de ácido clorhídrico (HCl) J.T.Baker.

## **VIII. MÉTODO.**

### **A. GENERALIDADES.**

El presente trabajo se realizó en 55 mujeres en edad fértil que cumplieron con los criterios de selección, las cuales se dividieron en dos grupos de 30 y 25 mujeres.

A cada una de las donadoras se les dió un paquete de envases de plástico en los cuales se depositó en orden la orina que se excretó en el transcurso de 24 horas. Asimismo, llenaron el formato del anexo 1, siguiendo las indicaciones correspondientes registrando el orden de la micción y hora de ésta. Este procedimiento se realizó una vez por semana, durante cuatro semanas.

A las muestras de orina que entregaron las donadoras se les midió el volumen, pH, de cada micción y se determinó el fluoruro potenciométricamente, esto se realizó para cada muestra que entregaron. Posteriormente, se analizaron los resultados estadísticamente con la finalidad de establecer si existía o no diferencia significativa entre los grupos de estudio, el análisis estadístico se realizó con ayuda del paquete estadístico Statistical Analysis System (SAS).

El estudio realizado fue de tipo observacional, prospectivo, transversal y comparativo.

## **B. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN.**

### **1. ORIGEN Y TAMAÑO.**

Se realizaron visitas al Centro de Salud Urbano Dr. Manuel Pesqueira y al Hospital General de la Perla, para informar a los integrantes del Programa de Planificación Familiar, acerca del estudio y captar donadoras voluntarias. Las personas seleccionadas se agruparon en dos grupos, un grupo problema y un grupo control.

El muestreo constó de aproximadamente 30 mujeres para el grupo problema y de 25 para el grupo control. A éstas personas se les proporcionó un formato de información propia del donador el cual fue foliado adecuadamente para el registro y una serie de 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 deberán recolectar y entregar sus muestras.

## **C. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE DONADORAS.**

### **1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.**

#### **1.1. POBLACIÓN PROBLEMA.**

Las personas seleccionadas cumplieron con los siguientes criterios:

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

- Estar en edad fértil, ser clínicamente sanas, no utilizar ningún tipo de anticonceptivo oral o inyectable u otros y tener como mínimo 2 meses utilizando el dispositivo intrauterino (DIU TCu 380A).

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

- Fueron excluidas del estudio, las personas que no cumplieron con los criterios anteriores así como aquellas que no utilizaron el dispositivo intrauterino (DIU TCu 380A).

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.**

- Se eliminaron del estudio aquellas muestras de personas que olvidaron tomar alguna de las muestras de orina y también las que iniciaron durante el estudio la utilización de algún medicamento, inclusive vitaminas.

## **1.2. POBLACIÓN CONTROL.**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

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

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

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

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.**

- Se eliminaron del estudio aquellas muestras de personas que iniciaron durante el estudio la utilización de algún tipo de anticonceptivo o de dispositivo

intrauterino al igual que medicamentos, inclusive vitaminas, además de las que no cumplieron con la entrega de alguna de sus muestras.

## **2. TÉCNICAS.**

### **A. TRATAMIENTO DEL MATERIAL.**

#### **1. LAVADO DEL MATERIAL.**

El material que se utilizó se lavó con agua y jabón, se enjuagó con agua desionizada y se sumergió durante 24 horas en ácido clorhídrico 1M, se enjuagó con agua desionizada y se escurrió a sequedad.

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

Se numeraron del 1–10 los contenedores de orina, se colocaron en bolsas de plástico con el cuestionario diseñado para su recolección.

#### **3. COLECCIÓN DE ORINA.**

Se recogieron las muestras al día siguiente de su colecta, dependiendo del grupo de estudio en el cual fueron ubicadas, registrándose la clave asignada para cada donadora en el cuestionario. 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, nombre y fecha de la donadora.

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 se analizaron inmediatamente.

## **B. ANÁLISIS QUÍMICO.**

### **1. DETERMINACIÓN DE FLUORURO.**

#### **1.1. PREPARACIÓN DE LA CURVA DE CALIBRACIÓN.**

Se prepararon soluciones cuyas concentraciones fueron de 0.1, 1, 2, 3 y 5 ppm a partir de una solución patrón de 100 ppm de fluoruro de sodio.

De la solución patrón de 100 ppm se tomaron alícuotas de 0.2, 2, 4, 6 y 10 mL y se colocaron en matraces volumétricos de 100 mL. Se adicionó agua desionizada hasta el aforo y se mezcló por inversión dos veces. Estas soluciones presentaron las concentraciones de 0.2, 2, 4,6 y 10 ppm respectivamente.

Se tomaron de estas soluciones alícuotas de 5 mL y se colocaron en matraces volumétricos de 10 mL. Se adicionó solución amortiguadora (TISAB) hasta el aforo mezclando por inversión dos veces de esta manera se obtuvieron las concentraciones finales de 0.1, 1, 2, 3 y 5 ppm.

Se colocaron las soluciones finales en frascos viales de plástico de 20 mL agitándose por medio de una placa de agitación durante un minuto y se leyeron potenciométricamente por medio de un electrodo de ion selectivo para fluoruro.

## 1.2. PREPARACIÓN DEL BLANCO.

Se colocaron 5 mL de agua desionizada en un matraz volumétrico de 10 mL y se aforó con solución amortiguadora (TISAB) mezclándose por inversión dos veces y se vació el contenido en un frasco vial de 20 mL. Se agitó el blanco por medio de una placa de agitación durante un minuto y leyó potenciométricamente.

## 2. PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS.

Se verificó que los contenedores de orina y los datos del cuestionario correspondan uno con otro, se midió el volumen y el pH de cada muestra de orina, se tomaron 5 mL de alícuota de cada muestra de orina, con una pipeta volumétrica, desechándose el sobrante. La alícuota se depositó en un vial de plástico de 20 mL, etiquetándose con el número de muestra y la clave del cuestionario, a la alícuota anterior se le adicionaron 5 mL de TISAB y se agito 2 veces por inversión.

El procedimiento anterior se realizo para todas las muestras de cada donadora.

### 2.1. LECTURA DE LAS MUESTRAS.

Las muestras ya preparadas se agitaron mecánicamente por medio de una placa de agitación, durante un minuto y se leyeron directamente con el potenciómetro. Durante este análisis, se verificó la estabilidad del electrodo específico de fluoruro.

### C. CALCULO DE LA VELOCIDAD DE EXCRECIÓN DE FLUORURO.

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

$$V.E.= \frac{(Vol. Ml)([F - B \mu g/ml])}{(T.T. \text{ min})} \quad [ 1 ]$$

donde:

- V.E.: Es la velocidad de excreción de fluoruro de cada muestra analizada a lo largo del día, expresada en  $\mu g/min$ .
- Vol.: Es el volumen de orina excretada por micción expresada en mL.
- [F]: Es la concentración de fluoruro de la muestra de orina analizada expresada en  $\mu g/mL$ .
- [B]: Es la concentración de fluoruro en el blanco expresado en  $\mu g/mL$ .
- 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).

$$T.T. = H.T.M. - H.V.V. \quad [ 2 ]$$

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).

$$V.E.T. = (\Sigma V.E./n)(60 \text{ min/hr})(24 \text{ hr/día})(1 \text{ mg}/1000\mu g) \quad [ 3 ]$$

dónde:

- V.E.T.: Es la velocidad de excreción de fluoruro total por día expresada en mg/día.
- $\Sigma$  : Es la sumatoria de V.E.
- n. : Es el número de micciones de todo el día.

#### D. ANALISIS ESTADISTICO.

Se realizó un análisis de varianza con la finalidad de establecer si existía o no diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos estudiados; contrastando el siguiente grupo de hipótesis:

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

$$H_0: \mu_1 = \mu_2$$

b) Hipótesis Alternativa: Si existe diferencia estadísticamente significativa entre los valores medios de la velocidad de excreción de fluoruros, de cada grupo.

$$H_a: \mu_1 \neq \mu_2$$

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

Donde.

Pr = Probabilidad Asociada.

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

Región Crítica:



Si los resultados del análisis estadístico, muestran que la probabilidad asociada encontrada a partir de F calculada es menor a  $F_1$  se rechaza  $H_0$  y se acepta  $H_a$ .

A partir de los resultados anteriores, se procederá a realizar una comparación de un par de medias mediante una prueba de t-student.

Si  $P(T \leq t)$  es menor a 0.05

( $\alpha = 0.05$ ) el valor de t cae en la zona de rechazo de  $H_0$ .

Para relacionar la prueba de t-student, se debe conocer si las varianzas son iguales o desiguales, para esto se realiza una prueba de F con:

$$H_0: \sigma^2_1 = \sigma^2_2$$

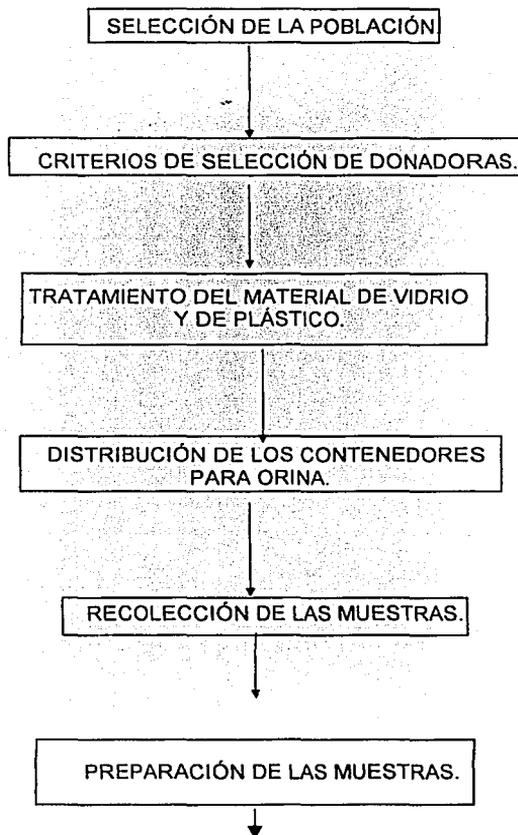
$$H_a: \sigma^2_1 \neq \sigma^2_2$$

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

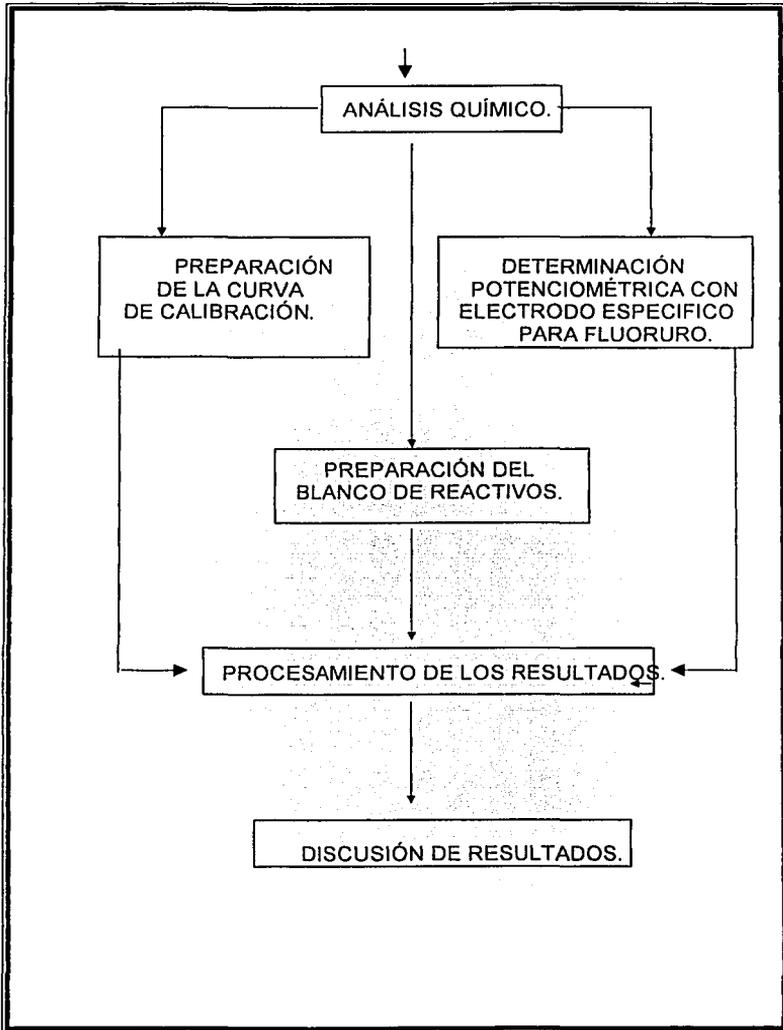
## DESARROLLO EXPERIMENTAL

### DIAGRAMA DE FLUJO.

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



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **IX. RESULTADOS.**

### **A. GENERALIDADES.**

Esta investigación tuvo la finalidad de evaluar la velocidad de excreción urinaria de fluoruro en mujeres que utilizan el dispositivo intrauterino DIU (TCu 380 A) en comparación a un grupo control constituido por mujeres que no utilizaban, en el momento de la recolección de las muestras, ningún tipo de anticonceptivo o dispositivo intrauterino. El primer grupo se conformó por 30 donantes, mientras que el segundo por 25. El rango de edad de las participantes fue de 18 a 45 años; con dos meses como mínimo de estar utilizando el mencionado dispositivo. El ingerir algún tipo de medicamento inclusive vitaminas durante el estudio fue factor de eliminación, al igual que la falta de alguna de las muestras de las 4 semanas que duró el estudio. El total de muestras de orina entregadas por las participantes fueron de 658 para el grupo problema, mientras que las del grupo control fueron 481. A estas muestras se les determinó, volumen, pH y ppm de fluoruro para finalmente determinar la velocidad de excreción de este elemento por vía urinaria.

En este estudio fueron consideradas las siguientes variables: pH urinario, edad del individuo, tiempo de inserción del DIU, número de embarazos y ciclo menstrual. Sin embargo, cabe señalar que al evaluar los datos primarios que nos servirían para establecer las fases del ciclo menstrual encontramos que un 60% de las pacientes de ambos grupos reportaron irregularidad menstrual. Ello nos impidió un procesamiento seguro de los datos por lo que decidimos eliminar esta variable.

Por otro lado con la finalidad de alcanzar mayor precisión en relación al análisis de los resultados fue necesario utilizar los datos de edad y tiempo de inserción del DIU en meses.

En términos de la caracterización de las poblaciones estudiadas, es decir, tanto del grupo control como problema puede afirmarse que en relación a la edad fueron poblaciones iguales (Tabla IX), llama la atención que el mayor número de embarazos se presenta en la población usuaria de DIU (Tabla XI). En la población problema encontramos una gran diversidad de tiempos de inserción, desde aquellas que tenían apenas 4 meses de estar usando el dispositivo hasta aquellas que habían sido usuarias por 192 meses.(Tabla X). El pH urinario de ambos grupos fue semejante (Tabla VI, VII, VIII).

La hipótesis planteada en el presente trabajo fue corroborada ya que las mujeres que utilizan el dispositivo intrauterino DIU (TCu 380A) presentaron una mayor velocidad de excreción de fluoruro por vía urinaria ( $0.8235 \pm 0.4040$  mgF/día) en comparación al grupo control que presentó una excreción menor ( $0.5593 \pm 0.2345$  mgF/día) siendo esta diferencia estadísticamente significativa (Tabla I, II, III, IV, V).

El pH urinario del grupo que utiliza el dispositivo intrauterino es de 6.43 comparado con el grupo control que es de 6.26, por lo que no existe diferencia significativa entre los dos grupos(Tabla VI, VII, VIII). En ambos grupos se registra que la velocidad de excreción no está influida por el pH urinario.

La velocidad de excreción de fluoruros no está influida por la edad ya que los resultados así lo indican tanto en el grupo control como en el grupo problema (Tabla IX). Al relacionar la influencia que tiene el número de embarazos con la

velocidad de excreción de fluoruros se observó que ésta es nula en ambos grupos (Tabla XI). Asimismo, se determinó que no existe influencia del tiempo de inserción del dispositivo intrauterino sobre la velocidad de excreción de fluoruro en el grupo problema (Tabla X).

## **1. VELOCIDAD DE EXCRECIÓN DE FLUORUROS EN FUNCIÓN AL USO DEL DISPOSITIVO INTRAUTERINO DIU (TCu 380 A).**

Inicialmente las determinaciones de las velocidades de excreción de fluoruro urinario fueron procesadas para obtener el promedio general de cada grupo. Los resultados se muestran en la (Tabla I y Gráfica I). Como puede observarse el promedio fue de  $0.8235 \pm 0.4040$  mgF/día para el grupo de mujeres que usaba dispositivo intrauterino y para el grupo control fue de  $0.5593 \pm 0.2345$  mgF/día, esto denota la influencia del uso del dispositivo intrauterino sobre la velocidad de excreción de fluoruros. Asimismo, la desviación estándar en ambos grupos, indica la dispersión de los datos obtenidos.

Los resultados obtenidos a partir del análisis de varianza permitieron corroborar la diferencia entre los dos grupos. (Tabla II y Tabla IV). De esta manera, el análisis estadístico muestra que la probabilidad asociada encontrada a partir de F calculada es menor a  $F_1$ , por lo que se puede afirmar, con un 95% de confianza, que existe diferencia estadísticamente significativa en el par de medias de velocidad de excreción de fluoruro urinario de ambos grupos

Debido a que las varianzas resultaron ser desiguales se procedió a realizar una comparación de un par de medias mediante una prueba de t-student, en la

que se corroboró que efectivamente existe una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos (Tabla III Tabla V).

Este análisis fue realizado con ayuda del paquete estadístico Statistical Analysis System (SAS).

## **2. VELOCIDAD DE EXCRECIÓN DE FLUORUROS EN FUNCIÓN A LAS VARIABLES CONSIDERADAS PARA EL ESTUDIO.**

Las variables consideradas para el presente estudio fueron pH urinario, edad del individuo, tiempo de inserción del dispositivo intrauterino y número de embarazos.

### **pH urinario**

El pH urinario se determinó a cada muestra de orina colectada durante 24 hrs una vez por semana a lo largo de un mes, por paciente y por grupo (Tabla VI y gráfica II y III). El total de muestras analizadas fue de 658 para el grupo problema y de 481 para el grupo control. Los resultados obtenidos muestran un pH similar para ambos grupos: un pH promedio de 6.26 correspondiente al grupo control y de 6.43 para el grupo que utilizó el dispositivo intrauterino. Esto fue corroborado por medio del análisis de varianza en que fueron incluidas la totalidad de las muestras (Tabla VII y VIII). Sin embargo, consideramos que el valor del parámetro estadístico que determina la diferencia o la igualdad de ambos grupos a un nivel de Significancia de 0.05 es relativamente pequeño (0.068), por lo que sería pertinente hacer un estudio más detallado al respecto. La correlación lineal, entre

la velocidad de excreción de fluoruro y el pH urinario para cada uno de estos grupos, no presenta ninguna relación de dependencia.

### **Edad del individuo**

Al considerar la influencia que tiene la edad sobre la media de velocidad de excreción de fluoruro se encontró en el grupo control que no hay una homogeneidad en los datos que relacione ambas variables. Por ejemplo en una paciente que tenía 270 meses de edad en el momento del estudio, presentó una velocidad de excreción 1.0333 mgF/día y en otra cuya edad era de 550 meses la velocidad de excreción fue de 0.4867 mgF/día (Tabla IX y Gráfica IV).

En el grupo que utilizó el dispositivo intrauterino encontramos el mismo comportamiento. De esta manera una de las pacientes de menor edad que presentaba 226 meses, tuvo una media de velocidad de excreción de 0.9258 mgF/día, mientras que para una paciente de 487 meses de edad fue de 0.4233 mgF/día, denotándose la falta de homogeneidad antes señalada (Tabla IX y Gráfica V ).

La regresión lineal realizada a los datos de cada grupo para determinar si existe dependencia de la velocidad de excreción de fluoruro con respecto a la edad mostró un coeficiente de correlación de 0.333618275 para el grupo control y de -0.0099604576 para el grupo que utilizaba DIU. Ello pone en evidencia la independencia de ambas variables.

### **Tiempo de inserción del dispositivo intrauterino.**

La influencia del tiempo de inserción del dispositivo con respecto a la velocidad de excreción de fluoruro fue evaluada tomando los datos declarados por las participantes por lo que podemos considerar que son datos subjetivos ya que

las pacientes carecen de un registro probatorio de la fecha de inserción del DIU. De esta manera se observó en los resultados que una de las pacientes con 6 meses de inserción del dispositivo intrauterino, tuvo una media de velocidad de excreción de 0.7409 mg/día, mientras que otra que tenía 48 meses de inserción fue de 1.639 mg/día; así mismo, otra paciente con un mayor tiempo de inserción del dispositivo intrauterino que se encontraba con 101 meses tuvo una media de velocidad de excreción de fluoruro de 0.4036 mg/día (Tabla X y Gráfica VI). La regresión lineal confirma que no se presenta ninguna relación de dependencia entre el tiempo de inserción del dispositivo intrauterino y la velocidad de excreción de fluoruro urinario.

#### **Número de embarazos**

Los datos relativos al número de embarazos son al igual que en el caso anterior subjetivos; en ellos fueron incluidos los datos de aquellas pacientes que nunca se habían embarazado, así como el número de abortos, obteniéndose así el número total de embarazos. Al relacionar esta información con la velocidad de excreción de fluoruro, se encontró en el grupo control, que una de las pacientes con cero embarazos presentó una media de velocidad de excreción de fluoruro de 0.7632 mgF/día, mientras otra con 3 embarazos tuvo una media de velocidad de excreción de 0.7309 mgF/día, lo cual indica una relación de independencia entre ambas variables, como se observa en los resultados de la Tabla XI y Gráfica VII. Con respecto al grupo que utilizó el dispositivo intrauterino encontramos que una de las pacientes con un embarazo tuvo una media de velocidad de excreción de fluoruro de 0.7409 mgF/día, mientras una con 5 embarazos tenía una media de velocidad de excreción de 0.7076 mgF/día (Tabla XI y Gráfica VIII). La correlación

lineal realizada para cada grupo, indica que no existe ninguna dependencia entre la velocidad de excreción de fluoruro y el número de embarazos, el coeficiente de correlación fue de. 0.034487434 para el grupo control y de 0.270599912 para el grupo que utilizó el dispositivo intrauterino.

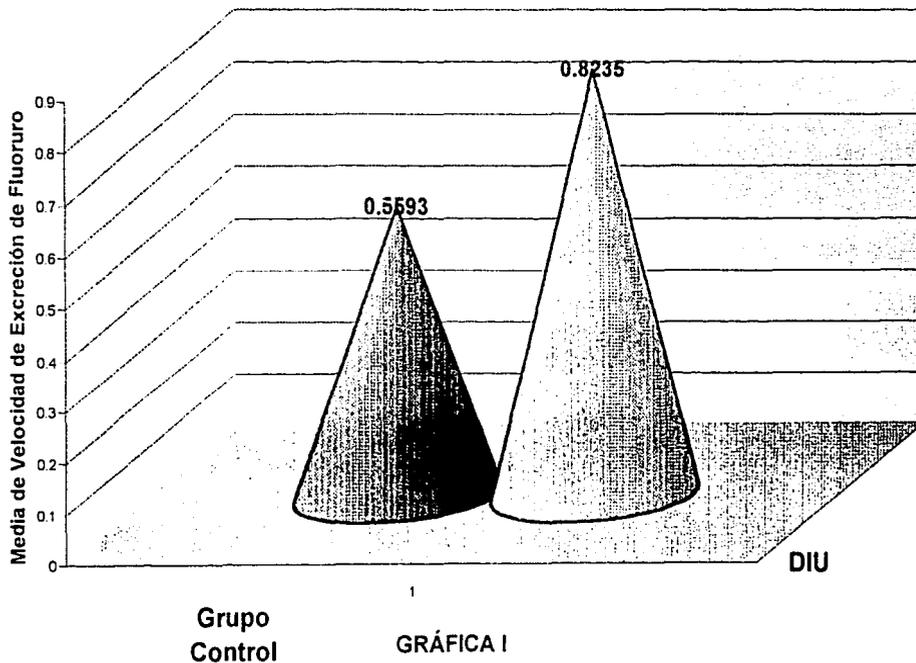
**TABLA I**

**TABLA GENERAL DE RESULTADOS DEL PROMEDIO DE VELOCIDAD DE EXCRECIÓN DE FLUORURO EN MUJERES QUE UTILIZAN DISPOSITIVO INTRAUTERINO DIU (TCu 380A), Y GRUPO CONTROL.**

<b>CONTROL.</b>	<b>DIU</b>
<b>VELOCIDAD DE EXCRECIÓN DE FLUORURO. mg/día</b>	<b>VELOCIDAD DE EXCRECIÓN DE FLUORURO. mg/día.</b>
0.7216	1.2952
0.8956	0.3907
0.6528	0.2954
0.4465	0.5894
0.7632	0.7409
0.5051	0.4036
0.4525	1.7478
0.3074	0.7076
0.1881	0.5031
0.8067	0.9828
0.5847	0.6482
0.7300	1.6730
0.1570	1.2082
0.3099	0.4639
0.3352	0.7408
0.5603	1.4520
1.0333	1.2084
0.6040	0.4542
0.3026	1.1092
0.8300	0.5100
0.8661	0.7167
0.6414	0.9258
0.2606	0.6720
0.4493	0.4233
0.4867	0.3221
	1.1069
	1.3404
	0.6820
	0.5247
	0.8665
<b>X = 0.5593±0.3566</b>	<b>X = 0.8235±0.4040</b>

FUENTE: DIRECTA.

Media de Velocidad de Excreción de Fluoruro en Mujeres que usan DIU y Grupo Control



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

GRÁFICA I

FUENTE: TABLA I.

**TABLA II.**

**PRUEBA F PARA VARIANZAS DE DOS MUESTRAS PARA VELOCIDAD DE EXCRECIÓN**

	<b>DIU</b>	<b>CONTROL</b>
Media	0.8235	0.5593
Varianza	0.163269588	0.055006941
Observaciones	30	25
Grados de libertad	29	24
F	2.968163375	
P(F<=f) una cola	0.004097212	
Valor crítico para F (una cola)	1.945259953	

NOTA: : Fueron tomadas las medias de velocidad de excreción de fluoruro de cada una de las pacientes por el tiempo total del estudio para cada grupo.

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

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

**TABLA III.**

**PRUEBA T PARA DOS MUESTRAS SUPONIENDO VARIANZAS DESIGUALES PARA VELOCIDAD DE EXCRECIÓN**

	<b>DIU</b>	<b>CONTROL</b>
Media	0.8235	0.5593
Varianza	0.163269588	0.055006941
Observaciones	30	25
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	48	
Estadístico t	3.022930989	
P(T<=t) una cola	0.002004687	
Valor crítico de t (una cola)	1.677224191	
P(T<=t) dos colas	0.004009375	
Valor crítico de t (dos colas)	2.01063358	

NOTA:: Fueron tomadas las medias de velocidad de excreción de fluoruro de cada una de las pacientes por el tiempo total del estudio para cada grupo.

Con el criterio de rechazar  $H_0$  si  $P(T \leq t)$

Nivel de Significancia ( $\alpha = 0.05$ )

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TABLA IV.**

**PRUEBA F PARA VARIANZAS DE DOS MUESTRAS PARA VELOCIDAD DE EXCRECIÓN**

	<b>DIU</b>	<b>CONTROL</b>
Media	0.6048	0.3864
Varianza	0.915220346	0.127175111
Observaciones	658	481
Grados de libertad	657	480
F	7.196536629	
P(F<=f) una cola	1.69608E-96	
Valor crítico para F (una cola)	1.15105525	

Nota.: Fueron tomadas las velocidades de excreción de fluoruro de cada una de las micciones por cada paciente

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

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

**TABLA V.**

**PRUEBA T PARA DOS MUESTRAS SUPONIENDO VARIANZAS DESIGUALES PARA VELOCIDAD DE EXCRECIÓN**

	<b>DIU</b>	<b>CONTROL</b>
Media	0.604890454	0.386422557
Varianza	0.915220346	0.127175111
Observaciones	658	481
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	887	
Estadístico t	5.369674973	
P(T<=t) una cola	5.03954E-08	
Valor crítico de t (una cola)	1.646571945	
P(T<=t) dos colas	1.00791E-07	
Valor crítico de t (dos colas)	1.962644092	

Nota: Fueron tomadas las velocidades de excreción de fluoruro de cada una de las micciones por cada paciente

Con el criterio de rechazar  $H_0$  si  $P(T <= t)$

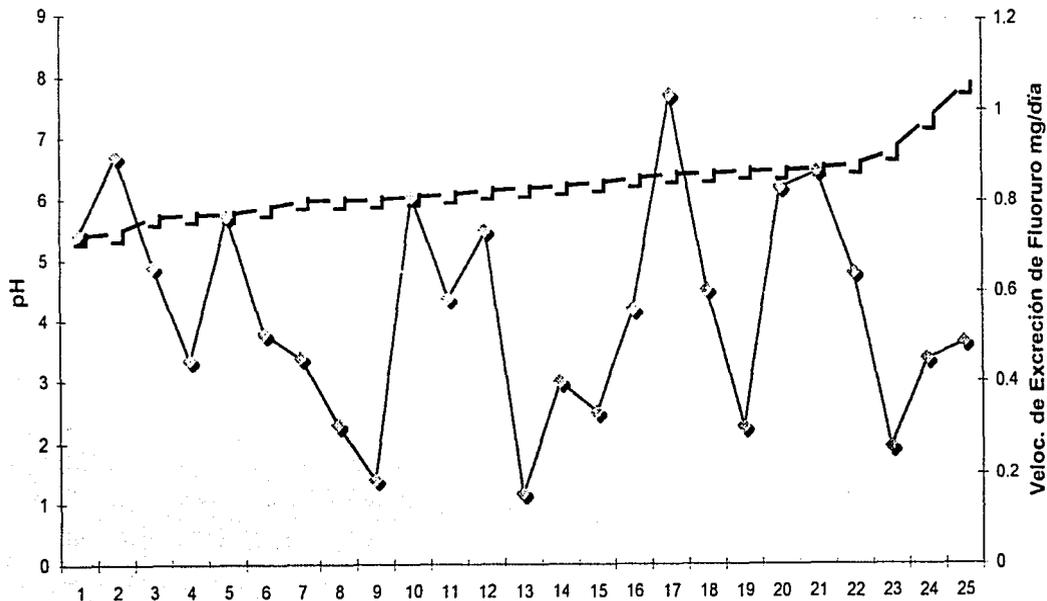
Nivel de Significancia ( $\alpha = 0.05$ )

**TABLA VI**  
**PROMEDIOS DE pH URINARIO Y VELOCIDAD DE EXCRECIÓN DE**  
**FLUORURO EN MUJERES QUE UTILIZAN DISPOSITIVO INTRAUTERINO DIU**  
**(TCu 380A), Y GRUPO CONTROL.**

CONTROL		DIU	
pH	VELOCIDAD DE EXCRECIÓN. mg/día	pH	VELOCIDAD DE EXCRECIÓN. mg/día
5.39	0.7216	5.67	1.2952
5.45	0.8956	5.83	0.3907
5.71	0.6528	6.00	0.2954
5.76	0.4465	6.02	0.5894
5.77	0.7632	6.06	0.7409
5.87	0.5051	6.07	0.4036
6.00	0.4525	6.11	1.7478
6.01	0.3074	6.13	0.7076
6.02	0.1881	6.15	0.5031
6.06	0.8067	6.18	0.9828
6.10	0.5847	6.23	0.6482
6.17	0.7309	6.32	1.6739
6.20	0.1570	6.33	1.2082
6.25	0.3999	6.37	0.4639
6.30	0.3352	6.37	0.7408
6.38	0.5603	6.42	1.4520
6.44	1.0333	6.43	1.2084
6.46	0.6040	6.43	0.4542
6.50	0.3026	6.56	1.1092
6.51	0.8300	6.56	0.5100
6.55	0.8661	6.56	0.7167
6.60	0.6414	6.61	0.9258
6.81	0.2606	6.66	0.6720
7.33	0.4493	6.69	0.4233
7.91	0.4867	6.74	0.3221
		6.80	1.1069
		6.87	1.3404
		6.95	0.6820
		7.06	0.5247
		7.92	0.8665
<b>X = 6.26</b>	<b>X = 0.5593</b>	<b>X = 6.43</b>	<b>X = 0.8235</b>

FUENTE: DIRECTA.

## Media de Velocidad de Excreción de Fluoruro y de pH . Grupo Control

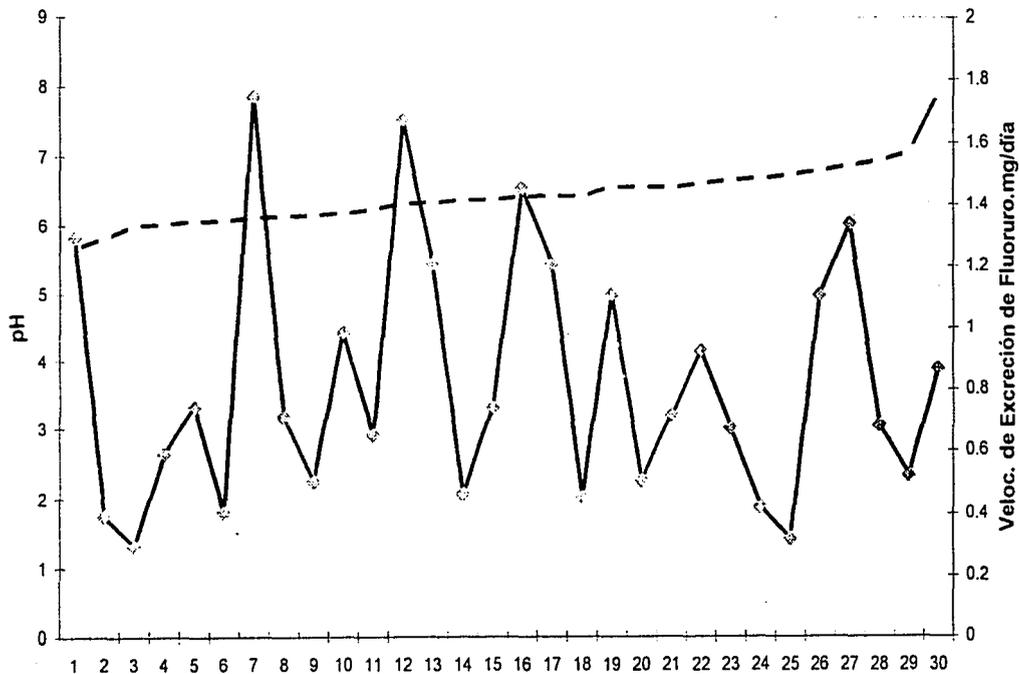


GRÁFICA II

FUENTE: TABLA VI.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Media de Velocidad de Excreción de Fluoruro y de pH. Diu



GRÁFICA III  
FUENTE: TABLA VI.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**TABLA VII****PRUEBA F PARA VARIANZAS DE DOS MUESTRAS PARA pH**

	pH DIU	pH CONTROL
Media	6.462781155	6.358274428
Varianza	0.811158007	0.981746808
Observaciones	658	481
Grados de libertad	657	480
F	0.826239515	
P(F<=f) una cola	0.011890722	
Valor crítico para F (una cola)	0.870301609	

FUENTE: DIRECTA

Nota:: Fueron tomados los pH de cada una de las micciones por cada paciente

Con el criterio de rechazar  $H_0$  si  $Pr < F$ F = Nivel de Significancia ( $\alpha = 0.05$ )**TABLA VIII****PRUEBA T PARA DOS MUESTRAS SUPONIENDO VARIANZAS DESIGUALES PARA pH**

	pH DIU	pH CONTROL
Media	6.462781155	6.358274428
Varianza	0.811158007	0.981746808
Observaciones	658	481
Diferencia hipotetica de las medias	0	
Grados de libertad	975	
Estadístico t	1.826489052	
P(T<=t) una cola	0.034041137	
Valor crítico de t (una cola)	1.646417331	
P(T<=t) dos colas	0.068082273	
Valor crítico de t (dos colas)	1.962398528	

FUENTE: DIRECTA

Nota:: Fueron tomados los pH de cada una de las micciones por cada paciente

Con el criterio de rechazar  $H_0$  si  $P(T \leq t)$ Nivel de Significancia ( $\alpha = 0.05$ )

**TABLA IX**  
**PROMEDIOS DE EDAD Y VELOCIDAD DE EXCRECIÓN DE FLUORURO EN**  
**MUJERES QUE UTILIZAN DISPOSITIVO INTRAUTERINO DIU (TCu 380A) Y**  
**GRUPO CONTROL.**

CONTROL		DIU	
EDAD EN MESES CONTROL	VELOCIDAD DE EXCRECIÓN	EDAD EN MESES DIU	VELOCIDAD DE EXCRECIÓN
236	0.3074	226	0.9258
245	0.5847	244	0.5031
270	1.0333	247	0.5100
272	0.1570	252	1.7478
286	0.3999	266	0.2954
291	0.6528	271	1.3404
293	0.3352	274	0.7076
297	0.2606	279	0.7409
298	0.1881	291	0.6720
299	0.4525	295	1.6739
305	0.7632	313	0.4639
317	0.6040	323	0.5894
319	0.4465	331	0.6482
320	0.8067	336	1.4520
338	0.4492	346	0.3907
358	0.5051	349	0.6820
389	0.8661	376	0.4036
403	0.5603	402	0.9828
418	0.8956	407	1.1092
426	0.3026	413	0.3221
479	0.6414	414	0.7167
480	0.7309	420	0.4542
497	0.7216	425	0.5247
547	0.8300	432	1.2952
550	0.4867	454	0.7408
		455	1.2084
		458	1.1069
		485	1.2082
		485	0.8665
		487	0.4233
<b>N = 357.32</b>	<b>N = 0.5593</b>	<b>N = 358.5333</b>	<b>N = 0.8235</b>
<b>m = 8.4053555</b> <b>b = 0.258966316</b> <b>r = 0.333618275</b> <b>r<sup>2</sup> = 0.111301153</b>		<b>m = 0.0000486342</b> <b>b = 0.841013986</b> <b>r = -0.0099604576</b> <b>r<sup>2</sup> = 0.00009921071</b>	

FUENTE: DIRECTA

NOTA: N= Promedio

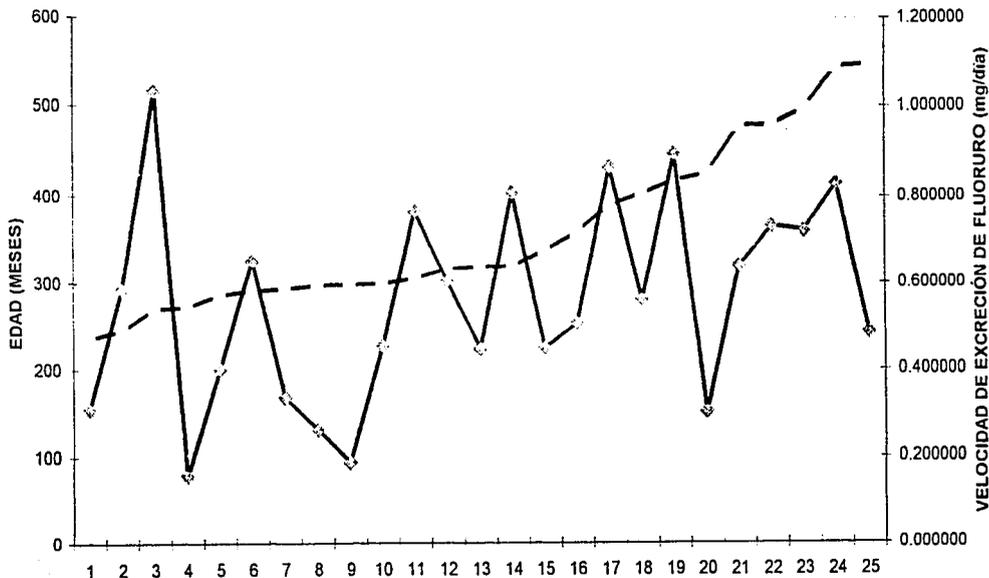
m= Ordenada al Origen

b= Pendiente de la Recta

r = Coeficiente de Correlación Lineal.

r<sup>2</sup> = Coeficiente de Determinación.

MEDIA DE VELOCIDAD DE EXCRECIÓN DE FLUORURO Y EDAD. GRUPO CONTROL

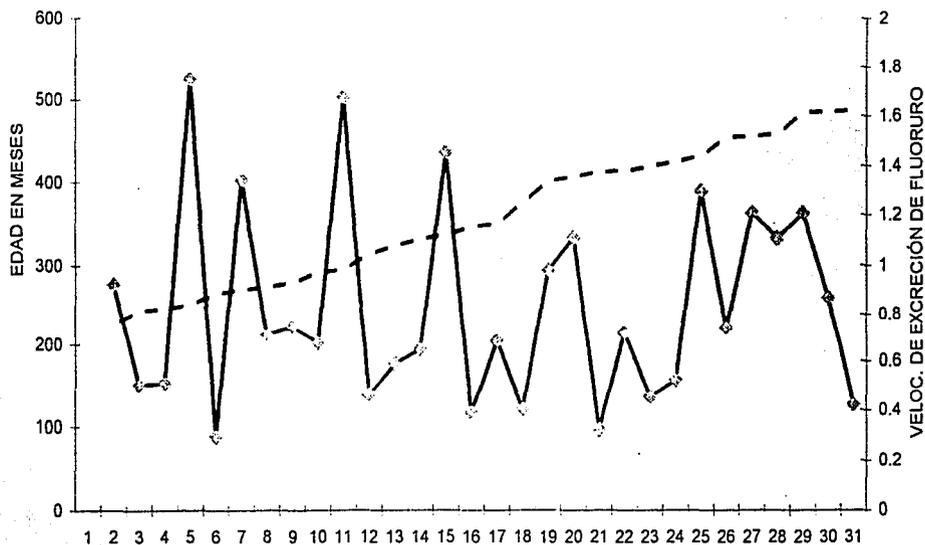


GRÁFICA IV

FUENTE: TABLA IX.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

MEDIA DE VELOCIDAD DE EXCRECIÓN DE FLUORURO Y EDAD. DIU



GRÁFICA V

FUENTE: TABLA IX

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**TABLA X**

**INFLUENCIA QUE TIENE EL TIEMPO DE INSERCIÓN DEL DISPOSITIVO INTRAUTERINO DIU (TCu 380A) SOBRE LA VELOCIDAD DE EXCRECIÓN.**

<b>DIU</b>	
<b>TIEMPO EN MESES</b>	<b>VELOCIDAD DE EXCRECIÓN</b>
4	0.5031
6	0.7409
12	0.5100
13	0.6720
14	0.3221
14	0.4639
15	1.7478
18	0.6820
20	0.7076
20	0.6482
20	0.9258
21	1.3404
22	0.5247
25	0.4542
26	0.2954
30	0.5894
34	0.7408
36	1.1069
40	1.4520
48	1.6739
77	0.9828
92	0.3907
101	0.4036
113	1.2082
114	1.2952
120	1.1092
167	0.4233
168	0.7167
188	0.8665
192	1.2084
<b>X = 59</b>	<b>X = 0.8235</b>
<b>m = 0.0009374649</b> <b>b = 0.768266565</b> <b>r = 0.1366735296</b> <b>r<sup>2</sup> = 0.018679653</b>	

FUENTE: DIRECTA.

NOTA: X= Promedio

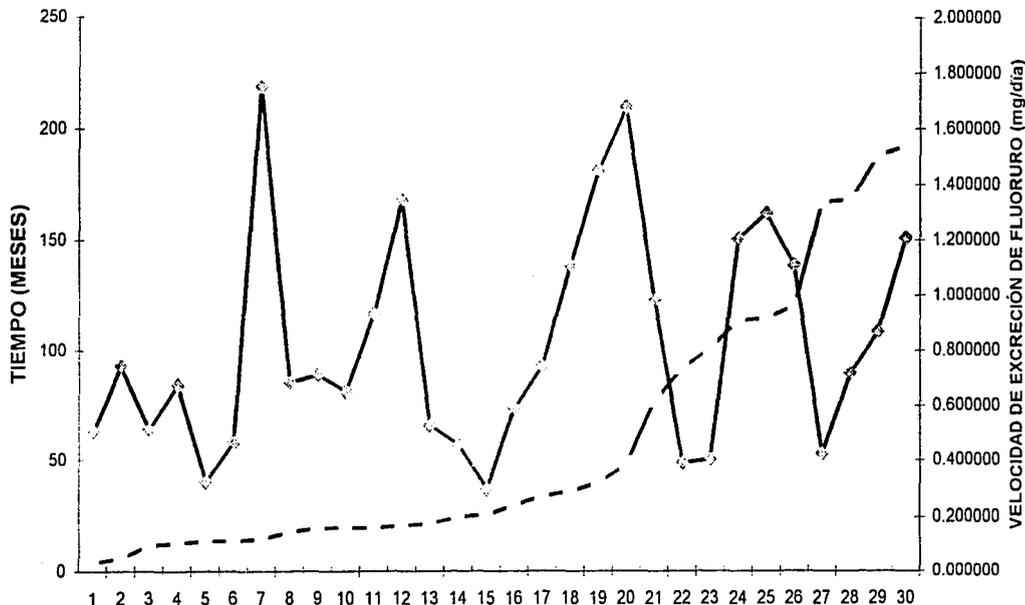
m= Ordenada al Origen

b= Pendiente de la Recta

r = Coeficiente de Correlación Lineal.

r<sup>2</sup> = Coeficiente de Determinación.

MEDIA DE VELOCIDAD DE EXCRECIÓN DE FLUORURO Y TIEMPO DE INSERCIÓN DEL DISPOSITIVO INTRAUTERINO. DIU TCu 380A.



GRÁFICA VI

FUENTE: TABLA X

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**TABLA XI**

**PROMEDIOS DE NUMERO DE EMBARAZOS Y VELOCIDAD DE EXCRECIÓN DE FLUORURO EN MUJERES QUE UTILIZAN DISPOSITIVO INTRAUTERINO DIU (TCu 380A), Y GRUPO CONTROL.**

CONTROL		DIU	
NUMERO DE EMBARAZOS	VELOCIDAD DE EXCRECIÓN	NUMERO DE EMBARAZOS	VELOCIDAD DE EXCRECIÓN
0	0.7632	1	0.4233
0	0.1570	1	0.5031
0	0.8067	1	0.6720
1	0.8956	1	0.4639
1	0.4867	1	0.7409
1	0.1881	1	0.2954
1	0.3074	1	1.3404
1	0.4525	1	0.5100
1	1.0333	1	0.9258
1	0.3352	2	0.9828
1	0.4465	2	0.4542
1	0.6040	2	0.5894
2	0.5847	2	1.2082
2	0.8300	2	0.3221
2	0.4493	2	0.5247
2	0.8661	2	0.6482
2	0.2606	2	0.3907
2	0.5051	2	1.1092
2	0.5603	2	0.7408
2	0.6528	2	1.1069
3	0.7216	2	1.4520
3	0.3026	2	1.2952
3	0.3999	3	0.6820
3	0.6414	3	0.4036
3	0.7309	3	1.6739
		3	0.8665
		3	0.7167
		3	1.7478
		4	1.2084
		5	0.7076
<b>X = 1.6</b>	<b>X = 0.5593</b>	<b>X = 2.06</b>	<b>X = 0.8235</b>
m = 0.0084481090 b = 0.545792865 r = 0.034487434 r <sup>2</sup> = 0.0011893831		m = 0.111541578 b = 0.59305773 r = 0.270599912 r <sup>2</sup> = 0.073224312	

FUENTE: DIRECTA.

NOTA: X= Promedio

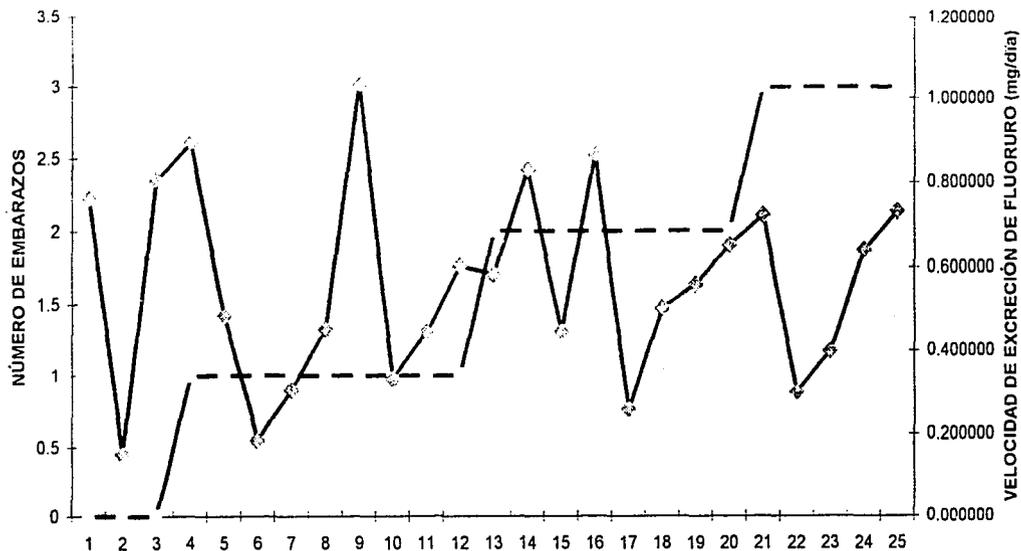
m= Ordenada al Origen

b= Pendiente de la Recta

r = Coeficiente de Correlación Lineal.

r<sup>2</sup> = Coeficiente de Determinación.

MEDIA DE VELOCIDAD DE EXCRECIÓN DE FLUORURO Y NÚMERO DE EMBARAZOS.  
GRUPO CONTROL

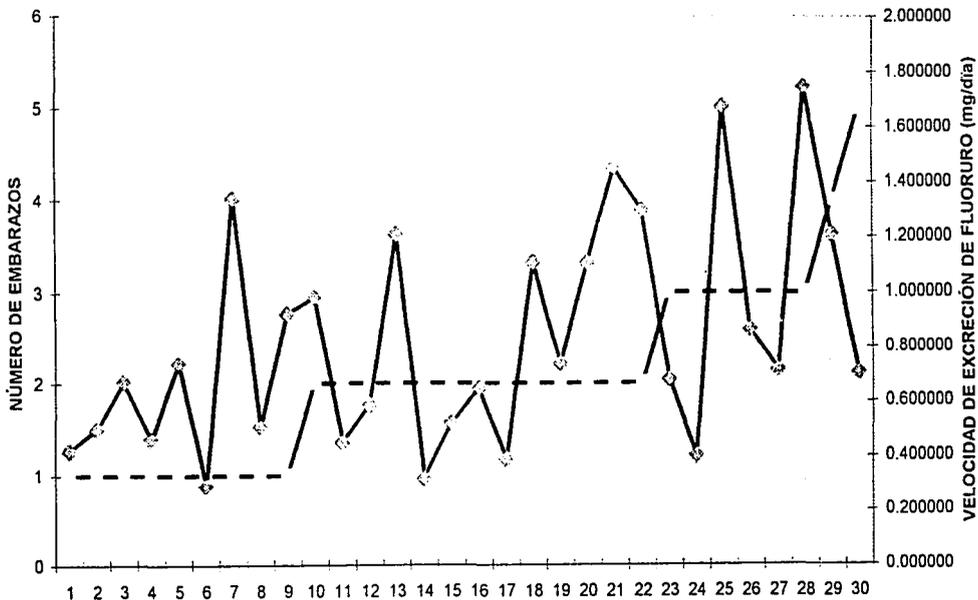


GRÁFICA VII

FUENTE: TABLA X I

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

MEDIA DE VELOCIDA DE EXCRECIÓN Y NÚMERO DE EMBARAZOS. DIU



GRÁFICA VIII

FUENTE: TABLA XI

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **X. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.**

Los resultados del presente trabajo sugieren una confirmación de que el uso del dispositivo intrauterino (TCu 380 A) es un factor que induce el incremento de la velocidad de excreción de fluoruro urinario. Efecto que se descubrió en un estudio previamente descrito en la Introducción del presente trabajo y que fue realizado en la Unidad Universitaria de Investigación en Cariología UNAM FES Zaragoza en 1994<sup>16</sup>.

Con el objetivo de corroborar este hallazgo se llevó a efecto el presente estudio en el que únicamente se investigó la influencia del DIU (TCu 380 A) sobre la velocidad de excreción de fluoruro urinario, comparando estos resultados con los obtenidos en un grupo de mujeres que no utilizaban ningún medio anticonceptivo. En ambos grupos se controlaron las siguientes variables: pH urinario, edad del individuo, tiempo de inserción del dispositivo intrauterino y número de embarazos. Estas variables fueron consideradas en el presente estudio debido a que probablemente podrían tener una influencia determinante en la excreción de fluoruro urinario.

### **VELOCIDAD DE EXCRECIÓN DE FLUORUROS EN FUNCIÓN AL USO DEL DISPOSITIVO INTRAUTERINO DIU (TCu 380 A).**

Este estudio se basó en lo que se denomina velocidad de excreción de fluoruro urinario, la cual puede definirse como la cantidad de fluoruro excretado

por orina en un tiempo determinado. En este caso particular fue en cuatro periodos semanales de 24 horas.

La farmacocinética del fluoruro ha sido investigada exhaustivamente de lo que se ha concluido que uno de los mejores parámetros para determinar su comportamiento en seres humanos es el registro de la velocidad de excreción de fluoruro por vía urinaria, la cual refleja el promedio de concentración en el plasma durante el tiempo en que la orina se está formando. Las concentraciones de fluoruro en el plasma y en otros fluidos orgánicos, tales como la orina, no son regulados homeostáticamente a niveles fijos como se creía anteriormente, sino que por el contrario ellos reflejan el nivel de ingesta de fluoruros por el individuo o incluso pueden estar manifestando aspectos cuantitativos de su metabolismo al grado de que las concentraciones de este elemento pueden no estar directamente relacionadas con su ingesta<sub>(36)</sub>. Asimismo, pueden ser predominantemente una respuesta a una situación fisiológica específica

No obstante, en la literatura se ha documentado, de manera enfática, a la velocidad de excreción de fluoruro por vía urinaria como un parámetro para evaluar la ingesta de fluoruro pero, si consideramos que esta velocidad no es una respuesta unívoca, es decir, que no responde siempre a una sola causa; si no que nos denota la interacción de un conjunto de variables tales como: la cantidad total de fluoruro ingerido, la edad, las exposiciones previas a los fluoruros, el estado de la función renal, la cantidad de orina excretada, el pH de la orina (6, 7, 14, 38), alteraciones metabólicas en el ámbito orgánico que pueden ser de orden patológico o propiamente de la etapa del desarrollo del individuo en cuestión o

estados fisiológicos específicos como el embarazo, entre otros, veremos que es prácticamente imposible inferir la ingesta de este elemento a partir del cálculo de la velocidad de excreción por lo que este parámetro, de manera concreta y sobre todo en poblaciones abiertas sólo puede ser utilizado como un elemento para comparar el comportamiento del fluoruro entre grupos que presentan o no una determinada variable.

En este estudio en particular, los resultados permitieron llevar a cabo una comparación de la velocidad de excreción urinaria que registra el fluoruro en mujeres usuarias de DIU y no usuarias de ningún método anticonceptivo. Encontrando que se da un incremento estadísticamente significativo de la excreción urinaria de este elemento en usuarias de DIU. Es decir, en este caso el registro de la velocidad de excreción urinaria de fluoruro permitió hacer un seguimiento del comportamiento de este elemento en ambos grupos indicándonos con esto que existe una variable que determina el incremento de la velocidad de excreción que no está presente en el grupo control

Consideramos, en principio que podría ser el pH urinario, al cual se le ha tomado como una variable determinante para incrementar o disminuir la velocidad de excreción urinaria de fluoruro, no obstante, cuando observamos el comportamiento de este factor vemos que aunque se obtuvieron datos de esta variable que en un 90% corresponden, dentro de la escala a un potencial ácido se presenta un pH similar en ambos grupos y que en ninguno de estos el pH es un factor determinante para la velocidad de excreción como lo demuestra el análisis de regresión lineal, lo que viene a comprobar, cuando menos en este estudio, que

la velocidad de excreción no depende del pH, sino de otra variable. Estos resultados coinciden con los de Jiménez y Torres 1994<sup>(16)</sup>

En relación al pH 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. 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 mejor factor determinante del pH urinario es la dieta que tiene el individuo; por ejemplo, con una dieta vegetariana el pH urinario se incrementa a un valor cercano o mayor de 7.0, mientras que una dieta rica en carne produce un pH urinario que es claramente ácido, tal vez menor a 5.0 y como puede observarse en los resultados el pH predominante fue ligeramente ácido debido a en el grupo control se obtuvo un pH de 6.26 mientras que para el grupo que utilizó el dispositivo intrauterino fue de 6.43, lo que hace evidente que no hay una relación determinante entre el pH y la velocidad de excreción de fluoruro urinario <sup>(4,6,23)</sup>.

Los resultados obtenidos en el estudio de Jiménez y Torres en 1994 en términos de valores absolutos, difieren de los obtenidos en la presente investigación ya que para el grupo control se obtuvo una velocidad de excreción de 0.9758 mgF/día, y para el grupo con dispositivo intrauterino de 1.4202 mgF/día, mientras que para el presente estudio el grupo control tuvo una velocidad de excreción de 0.5593 mgF/día, para el grupo de mujeres que usaba dispositivo intrauterino la velocidad de excreción promedio fue de 0.8235 mgF/día. Sin

embargo, en ambos estudios es predominante la influencia del uso del dispositivo intrauterino en el incremento de la velocidad de excreción de fluoruro urinario ya que los resultados son estadísticamente diferentes al grupo control.

En la literatura consultada para el presente estudio, al respecto de los efectos del uso del DIU (TCu 380 A) se reportan, entre otros efectos probables de tipo secundario, la disminución de la ferritina sérica y hemoglobina. pero aún no ha sido reportado nada con respecto a los efectos que tiene el DIU sobre el metabolismo de los fluoruros<sup>(25,26,29)</sup>. No obstante, se realizó una investigación bibliográfica exhaustiva con respecto a los efectos sistémicos de la liberación de cobre, a partir del uso específico del DIU (TCu 380 A) de esta búsqueda concluimos que en general, la investigación realizada al respecto de este tipo de anticonceptivos está centrada en los efectos locales que estos provocan dado que es el único agente activo presente en el dispositivo es el cobre, establecimos la hipótesis de que el mencionado elemento es determinante en la obtención de estos resultados.

Con lo que respecta a la edad los resultados obtenidos muestran una gran variabilidad interna para cada grupo estudiado, denotando que no hay una influencia determinante entre la velocidad de excreción de fluoruro urinario y la edad del individuo.

En el caso de la relación entre el tiempo de uso del dispositivo intrauterino DIU (TCu 380 A) y la velocidad de excreción de fluoruro urinario. La regresión lineal confirma que no se presenta ninguna relación de dependencia

entre el tiempo de inserción del dispositivo intrauterino y la velocidad de excreción de fluoruro urinario.

En relación al número de embarazos y la velocidad de excreción de fluoruro urinario. La correlación lineal realizada para cada grupo, indica que no existe ninguna dependencia entre la velocidad de excreción de fluoruro y el número de embarazos.

Es importante mencionar que todas las variables sobre las cuales se ha hablado ejercen una gran influencia sobre ellas mismas, por lo que es sumamente importante controlar adecuadamente cada una de ellas para poder determinar efectivamente, si son un factor determinante sobre la velocidad de excreción de fluoruro urinario, 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 diferencia entre el grupo de mujeres que utilizó el dispositivo intrauterino y el grupo control de lo cual se deduce que el diseño de la investigación fue correcto.

## **XI. CONCLUSIONES.**

Se puede concluir que las mujeres que usan el dispositivo intrauterino DIU (TCu 380 A) presentaron un incremento en la velocidad de excreción de fluoruro por vía urinaria en comparación a un grupo control.

Con lo que respecta a la edad los resultados obtenidos muestran una gran variabilidad interna para cada grupo estudiado, por lo cual podemos concluir que no hay una influencia determinante entre la velocidad de excreción de fluoruro urinario y la edad del individuo.

En relación al pH los resultados señalaron que no hay una relación determinante entre el pH y la velocidad de excreción de fluoruro urinario.

En el caso de la relación entre el tiempo de uso del dispositivo intrauterino DIU TCu 380A y la velocidad de excreción de fluoruro urinario, se confirma que no se presenta ninguna relación de dependencia entre el tiempo de inserción del dispositivo intrauterino y la velocidad de excreción de fluoruro urinario.

En relación al número de embarazos y la velocidad de excreción de fluoruro urinario nos indica que no existe ninguna dependencia entre la velocidad de excreción de fluoruro y el número de embarazos.

## **XII. RECOMENDACIONES.**

•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, tipo de alimentación y tiempo de inserción del dispositivo intrauterino.

•Llevar a cabo un estudio de la influencia del cobre en el metabolismo de fluoruros.

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

### **XIII. ANEXOS**

**ANEXO 1. FORMATO PARA EL MONITOREO DE EXCRECIÓN  
DE FLUORURO POR VÍA URINARIA EN MUJERES QUE  
UTILIZAN DIU (TCu 380A)**

• **MONITOREO DE EXCRECIÓN DE FLUORURO POR VÍA URINARIA EN MUJERES QUE UTILIZAN DIU (TCu 380A)**

Fecha: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

No. de Folio: \_\_\_\_\_

INSTRUCCIONES: Marque con una X las respuestas que lo soliciten:

1. Nombre (Apellido Paterno, Materno y Nombre)		
2. Edad: Años: _____ Meses: _____ Peso: _____ Estatura: _____		
3. Dirección (Calle, No. Exterior e Interior, Colonia)		
4. Localidad.	Delegación o Municipio.	C.P.
5. Utiliza el DIU (TCu 380A).		Si ___ No ___
6. Tiempo que tiene utilizando el DIU: _____		
7. Fecha de colocación del DIU. _____		
8. Le ha sido recolocado el DIU.		Si ___ No ___
9. En caso que si cuantas veces: _____		
10. Fecha de colocación del ultimo DIU.		
11. Ha utilizado otro tipo de anticonceptivo hormonal.		Si ___ No ___
12. Tipo: Oral ___ Inyectables ___ Otros ___		
13. Tiempo que dejo de utilizarlo:		Meses _____
14. Fecha de su ultima menstruación.		
15. Fecha esperada de su próxima menstruación:		Día ___ Mes ___
16. Duración de la menstruación:		Días _____
17. Es Regular.		Si ___ No ___
18. Ha tenido embarazos.		Si ___ No ___
19. Número de embarazos.		

20. Partos normales:	Si: _____	No: _____
21. Cesáreas:	Si: _____	No: _____
Número: _____		
22. Abortos:	Si: _____	No: _____
Número: _____		
<b>MUESTREO DE ORINA.</b>		
23. Horario de la última orina del día anterior a la muestra.		
Hora: _____ Minutos: _____		
24. Número y hora de toma de la muestra de orina:		
1. Hora:	Minutos:	6. Hora: Minutos:
2. Hora:	Minutos:	7. Hora: Minutos:
3. Hora:	Minutos:	8. Hora: Minutos:
4. Hora:	Minutos:	9. Hora: Minutos:
5. Hora:	Minutos:	10. Hora: Minutos:
<b>MUESTREO DE AGUA DE CONSUMO HUMANO.</b>		
25. Tipo de agua que consume.		
Red Potable _____ Embotellada _____		
26. En caso de utilizar agua embotellada señale la marca que Utiliza. _____		
<b>MUESTREO DE SAL DE CONSUMO HUMANO.</b>		
27. Marca de sal que consume:		
28. Tipo de sal que consume.		
Refinada _____ De Grano _____		
29. Cual fue su comida fuerte el día que recolecto la muestra de orina		
Desayuno _____ Comida _____ Cena _____		
30. Que alimento comió mas el día de la recolección de la muestra de orina.		
Verduras _____ Carnes Rojas _____ Pescado _____ Pollo _____		
31. Está utilizando algún Medicamento o Vitamina.		
Si _____ No _____		

#### XIV. BIBLIOGRAFÍA.

1. Mertz W. The Essential Trace Elements. Science. 1981;213(4514):1332-1338.
2. Velázquez, BL., Farmacología. 15ª ed. España. Editorial Oteo. 1987: 562-563.
3. Conn, PM. Principios de farmacología. México. Editorial El Manual Moderno. 1991:381.
4. Franchella JC. Fluoride and bone mineralization. an important issue in dentistry. J. Dent. Child. 1984;51:417-421.
5. Rao GS. Dietary intake and bioavailability of fluoride. Annu. Rev. Nutr. 1984;4:115-136.
6. Drill. Farmacología Médica. 2ª ed. México. Editorial La Prensa Médica Mexicana. 1978:939-941.
7. Katz S., McDonald JL., Stookey GK. Odontología Preventiva en Acción 3ª ed. México. Editorial Panamericana. 1983:195-201.
8. Menaker L. Bases Biológicas de la Caries Dental. Barcelona. Editorial Salvat 1986:475-477.
9. Portugal GM. Terapéutica Médica para el Odontólogo. México. Editorial Limusa. 1983:82-85.
10. Boyde CD, Cerklewski FL. Influence of type and level of dietary protein on fluoride bioavailability in the rat. J. Nutr. 1987;(117):2086-2090.
11. Sebastian GC. Farmacología Clínica para Odontólogos. 3ª ed. México. Editorial El Manual Moderno. 1990:191-202.
12. Organización Panamericana de la Salud. Instituto de Nutrición de Centroamérica y Panamá. Fundación W. K. Kellogg. Informe Final de la 1ª

- Reunión de Expertos Sobre Fluoruración y Yodatación de Sal de Consumo Humano. Antigua Guatemala., Guatemala, 1986. Capítulo V. Whithford MG. Procedimientos de Acción para la prevención del Bocio, Cretinismo y Enfermedades Dentoperiodentarias. A. Conocimientos y Tecnología. 1. Control Biológico de la ingesta de la sal fluorurada. pp.133-238.
13. Newbrun E. *Fluoride and Dental Caries*. 3ª ed. Springfield, Charles C. Thomas Publisher. 1986:174-220.
  14. Trías de Bes., Dexeus S. *Anticoncepción*. 2ª ed., Barcelona. Editorial Salvat. 1989:61-81.
  15. Craig ChR. *Farmacología Médica*. México. Editorial Interamericana. 1985:22-29.
  16. Jiménez VR., Torres CM. *Estudio Comparativo de la Eliminación de Fluoruro por Vía Urinaria en Mujeres que Utilizan Anticonceptivos Hormonales (tesis)*. Universidad Nacional Autónoma de México. FES Zaragoza. 1994.
  17. Cortes RP. *Determinación de flúor excretado por orina en una población mexicana de adultos jóvenes (tesis)*. Universidad Nacional Autónoma de México. FES Zaragoza. 1994.
  18. Cuenca E, Manau C., Serra LI. *Manual de Odontología Preventiva y Comunitaria*. Barcelona. Editorial Masson. 1991:78-88.
  19. Guyton AC. *Textbook of medical physiology*. 6ª ed Philadelphia. Editorial Saunders. 1981:101-103, 763.
  20. Silverstone LM. *¿¿ Caries Dental, Etiología, Patología y Prevención*. México Editorial El Manual Moderno. 1985:210-219.

21. Instituto de Salud del Estado de México. Laboratorio Estatal de Salud Pública. Curso Nacional de Técnicas de Análisis para el Monitoreo de Yodo y Flúor. (notas). Toluca, Estado de México, Octubre 1993.
22. Shafer GW., Levy BM. Tratado de Patología Bucal. 4ª ed. México. Editorial Interamericana. 1986:649-650.
23. Willians RA, Elliott JC. Bioquímica dental básica y aplicada. 2ª. ed México. Editorial El Manual Moderno. 1990:386-394.
24. Farley JR. Fluoride directly stimulates proliferation an alkaline phosphatase activity of bone forming cells. Science. 1983;222(4621):330-332.
25. Whitford GM., Reynolds KE. Plasma and developing enamel fluoride concentrations during chronic acid-base disturbances. J. Dent. Res. 1979;58(11):2058-2065.
26. Population Report. Dispositivos Intrauterinos. Population Information Program. The Johns Hopkins University. Baltimore. 1980;3:B3-B54.
27. Pernoll LM. Diagnóstico y Tratamiento Ginecoobstétricos. México Editorial El Manual Moderno. 1993:801-810.
28. Population Report. Dispositivos Intrauterinos. Population Information Program. The Johns Hopkins University. Baltimore. 1988;5:B1-B32
29. Population Report. Dispositivos Intrauterinos. Population Information Program. The Johns Hopkins University. Baltimore. 1973;1:B3-B50
30. Chantler EN., Scott K. Degradation of the copper-releasing intrauterine contraceptive device and its significance. Br. J. Obster. Gynecol. 1984(91):172-181.

31. Hagenfeldt, K. and D, M. (1972). Intrauterine Contraception with the Copper-T Device. *Contraception (I)*: 37-53.
32. Whitford GM., Reynolds KE. Plasma and developing enamel fluoride concentrations during chronic acid-base disturbances. *J. Dent. Res.* 1979;58(11):2058-2065.
33. Willians RA, Elliott JC. *Bioquímica dental básica y aplicada*. 2ª. ed México. Editorial El Manual Moderno. 1990:386-394.
34. Hagenfeldt, K. and D, M. (1972). Intrauterine Contraception with the Copper-T Device. *Contraception (I)*: 37-53.