

**DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE FLUORURO
EN ORINA Y SALIVA, EN NIÑOS QUE RECIBIERON UNA
DOSIS ÓPTIMA DE FLUORURO**

TESIS PRESENTADA POR:

GLORIA MARINA ANCKERMANN SAM

ANTE EL TRIBUNAL DE LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA DE LA
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
QUE PRACTICÓ EL EXAMEN GENERAL PÚBLICO, PREVIO
A OPTAR AL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

Guatemala, Junio 2001

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

DL
09
T (874)

JUNTA DIRECTIVA DE LA FACULTAD DE ODONTOLGIA

Decano	Dr. Carlos Guillermo Alvarado Cerezo
Vocal Primero	Dr. Manuel Miranda Ramírez
Vocal Segundo	Dr. Alejandro Ruiz Ordóñez
Vocal Tercero	Dr. César Mendizábal Girón
Vocal Cuarto	Br. Edgar Areano Berganza
Vocal Quinto	Br. Sergio Pinzón Cáceres
Secretario	Dr. Otto Raúl Torres Bolaños

HONORABLE TRIBUNAL QUE PRACTICÓ EL EXAMEN GENERAL PÚBLICO

Decano	Dr. Carlos Guillermo Alvarado Cerezo
Vocal Primero	Dr. César Mendizábal Girón
Vocal Segundo	Dr. Manuel González Ávila
Vocal Tercero	Dr. Ricardo A. Sánchez Ávila
Secretario	Dr. Otto Raúl Torres Bolaños

DEDICO ESTE ACTO

A Dios

A mis padres: Alfredo Anckermann Alvarez
María Olivia Sam de Anckermann

A mi esposo: James Hazbun H.

A mis hijos: James Lawrence, Albert y Christopher

A mis suegros: Lorenzo Hazbun +
Lily de Hazbun

A mis hermanos: Alfredo, Sonia y Claudia

A mi abuelita: María Álvarez de Anckermann +

A mi tío: Enrique Anckermann Alvarez

DEDICO ESTA TESIS

- A: Guatemala
- A: Universidad San Carlos de Guatemala
- A: Facultad de Odontología
- A: Mis Catedráticos e Instructores
- A: Todas las personas que contribuyeron a mi formación profesional.

HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR

Tengo el agrado de someter a vuestra consideración mi trabajo de Tesis titulado **“DETERMINACION DE LA CONCENTRACION DE FLUORURO EN ORINA Y SALIVA, EN NIÑOS QUE RECIBIERON UNA DOSIS ÓPTIMA DE FLUORURO”**, conforme le demandan los reglamentos de la Facultad de Odontología de la Universidad San Carlos de Guatemala, previo a optar al título de Cirujano Dentista.

Deseo agradecer sinceramente al Dr. Manuel González Ávila, señorita Silvia Montenegro, señora Claudia de Amado y al Dr. James Hazbun H.; el esfuerzo y colaboración que me brindaron para poder realizar el presente trabajo.

Y vosotros, miembros del tribunal examinador, aceptad las muestras de mi más alta consideración y respeto.

Muchas gracias

ÍNDICE

	Página
<u>Sumario</u>	<u>1</u>
<u>Introducción</u>	<u>2</u>
<u>Planteamiento del Problema</u>	<u>3</u>
<u>Revisión de la Literatura</u>	<u>4</u>
<u>Justificación</u>	<u>15</u>
<u>Objetivos</u>	<u>16</u>
<u>Hipótesis</u>	<u>17</u>
<u>Técnicas, Materiales y Equipo</u>	<u>18</u>
<u>Diseño Experimental</u>	<u>20</u>
<u>Toma de Muestra de Orina</u>	<u>20</u>
<u>Medición de la Excreción Urinaria del Fluoruro</u>	<u>21</u>
<u>Medición de la Concentración de Fluoruro en Saliva</u>	<u>21</u>
<u>Técnica del Procesamiento de Datos</u>	<u>22</u>
<u>Resultados</u>	<u>23</u>
<u>Discusión</u>	<u>28</u>
<u>Conclusiones</u>	<u>30</u>
<u>Recomendaciones</u>	<u>31</u>
<u>Bibliografía</u>	<u>32</u>

ÍNDICE DE CUADROS

CUADRO No. 1

Datos sobre las Concentraciones de Fluoruro en Orina 26

ÍNDICE DE CRÁFICAS

GRÁFICA No. 1

Gráfica sobre las Concentraciones de Fluoruro en Orina,
En relación a los Resultados Semanales 27

SUMARIO

Esta investigación se realizó en la Escuela Oficial Urbana Mixta, San José Pinula en niños de ambos sexos entre siete y ocho años de edad con la finalidad de determinar la concentración de fluoruro en orina y saliva, en niños que recibieron una dosis óptima de fluoruro.

Se inició la investigación con la revisión de literatura sobre dicho tema, luego en forma aleatoria se asignó el número necesario de niños para conformar cada grupo (control y experimental). Se efectuó el análisis de concentración de fluoruro en saliva y orina antes de iniciar la administración de 1 mg de fluoruro diario. Luego se procedió a la administración de 1 mg diario de fluoruro durante cuatro semanas, recogiendo las muestras de saliva y orina al final de cada semana, haciéndose luego los análisis en un potenciómetro Orión 901 y electrodo específico de fluoruro de tipo de combinación.

Posteriormente se procesaron los datos comparándolos por medio del análisis de variancia, por medio de la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis y la prueba *t* de Student. Al observar los resultados se ve que el efecto que tuvo ingerir 1 mg de fluoruro diario sobre las concentraciones del mismo en orina y saliva, es poco perceptible en las primeras cuatro semanas, haciéndose necesario efectuar estudios por periodos más prolongados. La información obtenida en este estudio es de carácter preliminar o introductorio y servirá de base en la ejecución y evaluación de programas de fluorización.

INTRODUCCIÓN

El presente estudio tuvo por objeto determinar cuál era la relación cuantitativa en que se relaciona la excreción urinaria y de saliva de fluoruro en niños durante las primeras cuatro semanas después de iniciar un programa de la ingesta de la dosis óptima del mismo; 1 mg de fluoruro por día. Es conocido que, hay una relación entre la ingesta de fluoruro y la excreción urinaria de éste, lo que hace factible el estudio de la ingesta; por tanto, es necesario determinar cómo responde en tiempo la excreción urinaria y de saliva de fluoruro cuando se inicia un programa con una dosis de 1 mg de fluoruro por día. Esta información es básica para desarrollar proyectos colectivos de fluoración, debido a que cualquier trabajo de esta naturaleza necesita una evaluación de la ingesta de fluoruro.

La población motivo de estudio fueron escolares entre 7 y 8 años de edad del municipio de San José Pinula, Departamento de Guatemala, en donde el agua de consumo contiene 0.11 mg/lit del ión (11).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Cuando se inicia una ingesta que incorpora 1 mg diario del ión fluoruro en la dieta es necesario determinar la cantidad que se emite en orina y saliva por las personas, para ajustar la dosis a la adecuada absorción; para obtener la ingesta que se necesita para la retención indicada. Esta retención depende de si el fluoruro es ingerido en forma aislada o combinada con otros minerales, y si es aplicada en una o varias dosis diarias, ya que esto puede hacer que varíe la velocidad de absorción de los mismos (6).

Por medio de la presente investigación se abordaron las siguientes interrogantes:

- a. Cuáles son los cambios iniciales que ocurren en la concentración del ión en orina y saliva en las primeras cuatro semanas después de iniciar una ingesta diaria de 1 mg del ión fluoruro
- b. ¿Cuál es la concentración de fluoruro en orina y saliva en niños que reciben: 1 mg diario de fluoruro en comparación con los niños que no la reciben?

REVISIÓN DE LITERATURA

Existen numerosas y amplias revisiones de literatura sobre las características físicas y químicas del flúor elemental y del Ion fluoruro con relación a caries dental (12), (21). A continuación se presenta un breve resumen sobre estos aspectos.

El flúor actúa como un agente anticariogénico (23), reduciendo la incidencia de caries dental en un 50% aproximadamente a concentraciones de 1 a 2 mg/lit (partes por millón), en el agua de consumo (15), (16).

La capacidad de absorción de fluoruros por el organismo depende de numerosos factores, entre ellos de la solubilidad y el estado físico del compuesto fluorado ingerido, la frecuencia de la administración, la presencia concomitante de ciertos Iones orgánicos y la naturaleza de los componentes orgánicos de la dieta (4).

Se ha observado que las pequeñas concentraciones de Ca^{++} , Mg^{++} y Fe^{++} presentes de ordinario en el agua potable, no alteran la absorción de los fluoruros en la rata, y que tampoco se modifica la cantidad absorbida si el agua se le añade aisladamente cualquiera de los siguientes iones, en las cantidades que se indican: Ca (0-200 ppm.), Mg (0-160 ppm.) ó PO_4 (0-80 ppm.). (4).

La rapidez con que el fluoruro se absorbe en la sangre y se distribuye por el organismo, muestra que en la absorción gastrointestinal de este ion no interviene ningún sistema de transporte activo; así pues cabe suponer que se trata de un simple proceso de difusión (4), (6), y que se modifica por la edad o ingesta anterior.

Los trabajos con F18 realizados en el hombre y en los animales domésticos (4), (22), hacen pensar que la absorción de los fluoruros se efectúa en el estómago a juzgar por la rápida aparición de estos en la sangre. Algunos experimentos in vitro (8) han demostrado el paso del flúor a través de la pared gástrica, mientras que otros estudios, citados por H.D. Cremer y W. Buttner, muestran que se difunde no sólo a través de la membrana gástrica, sino también en las paredes del conducto intestinal.

Más del 95% de la absorción del flúor por ingesta ocurre en el estómago y porción superior del intestino delgado. Este proceso es influenciado por el pH del medio. Se forma mayor cantidad de flúor como ácido fluorhídrico HF, cuyas moléculas, por ser de volumen más pequeño que el ion flúor y por no ser partículas polarizadas, se difunden más rápidamente por esto, al ser el pH del estómago de 1 a 3, se llega a una rápida penetración y reabsorción directamente en este órgano (6).

Como puede verse, al principio la absorción de fluoruros es lenta. A los quince minutos después de la administración, la cantidad comienza a disminuir rápidamente y al cabo de una hora ha sido absorbida aproximadamente 50 por ciento de la dosis inicial. La absorción continúa y a las cinco horas sólo 16% del fluoruro ingerido se encuentra en el estómago (4). El F18 administrado en forma oral no es absorbido completamente después de nueve horas de su administración. A este tiempo hay alrededor de 10 por ciento de la dosis administrada en el apéndice cecal, intestino grueso y heces (28).

Otros estudios han indicado que el estómago absorbe una cantidad notable de fluoruro administrado, si bien esta absorción es menor por término medio que la que ocurre en el intestino (4), a diferencia de lo descrito antes.

La absorción del fluoruro por los pulmones es rápida y casi total (4). La absorción de los fluoruros disueltos en el agua potable es también casi total (86 – 97%), y no depende de la concentración del ion fluoruro, que puede variar desde vestigios hasta 8 ppm. O más (4).

Feldman y colaboradores han señalado que en las aguas potables que contienen 1 ppm. de F^- , 0.03 a 2.8% de éste se encuentran unidos al calcio y 0.3 a 2.8% al magnesio, dependiendo de la dureza del agua (7). No obstante, en cualquier agua potable con un contenido de hasta 16 ppm. de fluoruro y un pH de 5 o más, la totalidad de flúor se encuentra en forma de iones fluoruro que pueden absorberse casi completamente. Largent y Heyroyh llegaron a la conclusión de que un adulto es capaz de absorber el 96% de fluoruro contenido en una solución de fluoruro cálcico (4).

La absorción de los fluoruros presentes en los alimentos depende de la solubilidad de los fluoruros inorgánicos y de la riqueza de calcio de esta. Aproximadamente se absorbe el 80 por ciento de los fluoruros existentes en la alimentación humana. Si se añaden compuestos de calcio (fosfatos o carbonatos cálcicos) o de aluminio, la absorción disminuye de una manera notable (hasta un 50%) debido a que el fluoruro se combina para dar compuestos menos solubles, con el consiguiente aumento de la cantidad eliminada en las heces (9). En las condiciones normales de nutrición humana, las concentraciones de los elementos minerales citados, rara vez alcanzan los límites necesarios para que la absorción de fluoruro se vea afectada apreciablemente (4).

Los iones inorgánicos presentes en el agua y en los alimentos pueden hacer difícil la absorción de los fluoruros. En el caso del agua y de los alimentos corrientes, ese efecto es poco importante y puede considerarse despreciable desde el punto de vista de la acción cario profiláctica del fluoruro administrado a razón de 1 ppm. En el agua.

Respecto a las formas utilizadas como vehículos del fluoruro se ha planteado posibilidad de que la ingestión de un comprimido diario de 1 mg de fluoruro quizás resulte menos eficaz para prevenir la caries dental, debido a la rapidez con que se absorbe y se excreta, que la administración de la misma dosis a lo largo del día en pequeñas cantidades, por ejemplo, del suministro de agua potable fluorada.

Los trabajos de Twarock (4) sobre la absorción y eliminación del ion fluoruro tras la administración en adultos y niños, de comprimidos de fluoruro sódicos o de una mezcla de Na_3

FeF₆, MgF₂, CaF₂ y NaF, con un contenido de 1.3 mg de F⁻, han indicado que el fluoruro de los primeros se absorbe rápidamente y se elimina casi por completo en la orina a las ocho horas de la ingestión, mientras que los comprimidos mixtos se absorben lentamente y sólo al cabo de 16 horas se encuentran en la orina una concentración elevada de fluoruro.

Con relación a la sal tratada con fluoruro sódico que se ingiere con las comidas, la absorción de fluoruro es algo menor, especialmente si los alimentos son ricos en calcio (4). Los iones calcio, magnesio y aluminio son los que más reducen la absorción del fluoruro cuando se encuentran en concentraciones elevadas, como se desprende de los experimentos realizados en la rata (29).

Después de su absorción, el flúor es distribuido por los líquidos extracelulares, siendo metabolizado en el organismo en dos formas: primero, se produce el depósito principalmente en el tejido óseo y dentario (17), (30). Luego, la excreción por vía renal (17). En la etapa de depósito, la cantidad retenida se ve influenciada, en primer lugar, por la edad ya que en personas con tejidos duros en formación, puede haber una retención de 50% de la dosis diaria ingerida, en el adulto sólo se retiene 2 a 10%.

En los jóvenes, en los que es mayor la proporción del esqueleto asequible a la circulación y hay un depósito activo de mineral óseo, el porcentaje excretado de la dosis ingerida es menor que en los adultos. Los niños excretan el 32-50% (medida: 40%) del F ingerido diariamente (13), (17). Un estudio encontró que los niños londinenses de 5-6 años de edad excretan por la orina la mitad de la cantidad de F (0.16 mg. diarios), que eliminan los niños de 10-12 años de edad (0.5 mg. diarios) (14). En los niños de 1-3 años el contenido de fluoruro de la orina es sólo la mitad que en los niños de 4-6 años y que, en general, aumenta con la edad desde un año hasta doce (9). En cambio, la concentración urinaria de F en los niños de 5 a 14 años sólo ascendió de 0.3 ppm. a 0.6 ppm. En el curso de tres meses, para alcanzar 0.8 ppm. a los dos años y 0.9 ppm. a los tres años.

En lugares donde el agua doméstica está libre de fluoruro, el contenido de fluoruro en la orina del adulto contiene 0.3 a 0.5 ppm. de flúor. Con la fluoruración artificial de dicha agua a 1 ppm., la concentración de flúor en la orina del adulto que había ingerido esa agua, se elevó en poco menos de 1 a 6 semanas a 1 ppm., pero la de niños de 5 a 14 años se mantuvo baja (cerca de 0.5 ppm.) y se elevó a 1 ppm. entre 3 y 5 años después. Los datos de estos estudios sugieren que el organismo en crecimiento retienen más fluoruro que el organismo maduro (19).

A la fecha, hay pocos datos acerca de la distribución de pequeñas cantidades de fluoruro en los tejidos de animales, con excepción del encontrado en huesos, dientes y excremento. Una de las razones de la escasez de estos datos es que se dificulta hacer un análisis químico cuando las cantidades de flúor son menores de 1 ppm. (28).

Los resultados en algunos estudios, sobre la retención de flúor en la rata, hacen pensar que la absorción aumenta cuando la alimentación es muy rica en grasa (20), (2). Se ha observado en la rata que si se aumenta la proporción de grasa de la dieta del 5 al 20%, aumenta también apreciablemente la acumulación del fluoruro en el esqueleto.

En un estudio en el que se utilizó una variante del método del Baumler-Glitz para la determinación de fluoruro por difusión de ácido perclórico, se estudio en la saliva y la leche de personas. En ayunas se encontró una concentración de fluor inferior a 0.05 ppm., es decir, algo menor a la obtenida por otros investigadores. La ingestión de 0.3 mg de fluoruro en 30 ml. de agua produjo en algunos individuos un ligero aumento en la cantidad de éste en la saliva; por otra parte, cuando se administró 1.65 mg de fluoruro en las mismas condiciones a varias personas, se observó que en todas ellas la cantidad presente en la saliva a los 30 minutos, era más alta que las personas en ayunas. En cambio, las concentraciones en la leche no experimentaron variación a raíz de la ingestión de fluoruro (1).

El fluoruro se excreta en la orina, la piel descamada, las heces y el sudor. También se encuentran pequeñas cantidades del fluoruro en la leche, la saliva, el cabello y probablemente en las lágrimas (4).

Su principal vía de excreción es la urinaria. La cuantía de la excreción se realiza con rapidez y, en general, refleja la ingestión diaria de fluoruro. Está gobernada por otros factores, algunos de los cuales son conocidos como: a) La ingesta total de F; b) la forma de esta ingestión; c) El carácter regular o accidental de la exposición del individuo al fluoruro; y d) El estado de salud del individuo, sobre todo en lo que se refiere a enfermedades renales avanzadas..

Se considera que la excreción urinaria de fluoruro en la orina es uno de los mejores índices de la ingestión de este ion. La provisión de fluoruro para el hombre puede evaluarse estudiando la absorción de este elemento o su excreción urinaria (17).

En los períodos transitorios en que la ingestión de fluoruro es elevada, los rápidos procesos de distribución y la excreción de fluoruro; depositan aproximadamente la mitad del exceso de éste en el sistema óseo; y eliminan del organismo el resto por la orina.

En el hombre, la concentración urinaria de fluoruro depende de la concentración de éste en el agua potable. De hecho, ambas son casi equivalentes (4), (9).

La concentración urinaria de fluoruro en los habitantes de poblaciones que consumen un agua rica en F⁻, varía entre amplios límites.

En una colectividad abastecida con agua fluorada a razón de 1 ppm., la concentración urinaria normal oscila entre 0.5 y 1.5 ppm. Las personas que han residido mucho tiempo en poblaciones que consumen agua fluorada y en las que se llega probablemente a un balance equilibrado de fluoruro, excretan una cantidad diaria de F⁻, prácticamente igual a la que ingieren.

Cierta proporción de la cantidad diaria ingerida se almacena en los huesos, pero esta retención queda compensada por el F^{-} movilizado de los depósitos del esqueleto.

Por lo tanto, el hecho de que las concentraciones de fluoruro en el agua y en la orina coincidan, refleja la relación cercana entre el consumo de agua potable y la excreción urinaria que tiene lugar en un estado del equilibrio del fluoruro.

Las concentraciones urinarias de fluoruro varían característicamente de hora en hora, de día en día y de individuo en individuo. Sólo en los estudios suficientemente prolongados se pone de manifiesto la constancia subyacente. La excreción de fluoruro es tan rápida, que en la muestra de orina recogida a las tres horas de la ingestión se encuentra una proporción apreciable de la cantidad total de fluoruro que se eliminará por esta vía; por otra parte, si el individuo ingiere gran cantidad de líquido puede excretar una orina diluida con una concentración más baja de fluoruro (17).

Las muestras de 24 horas son las más fidedignas y las que conviene recoger siempre que las decisiones o interpretaciones se basen en los datos procedentes de un solo individuo.

Puede anticiparse que la concentración de fluoruro en la orina es un indicador de fluoruro bajo condiciones climáticas en América Latina, en el Caribe o en otros países tropicales. Alta ingestión de agua tiende a diluir la orina y factores como el sudor, ejercicio físico o vivir en ambientes con aire acondicionado, puede afectar las concentraciones de fluoruro en la orina. Las condiciones climáticas prevalecientes en estos países necesitan evaluar la excreción de fluoruro durante períodos de tiempo específicos, preferentemente en muestras de 24 horas. (5), (17).

La rapidez de la excreción urinaria es característica del comportamiento del ion fluoruro en el organismo. Incluso, cantidades pequeñas tales como 1.5 mg. (14) o 5 mg. (30), tomadas en un vaso de agua, se absorben y excretan tan rápidamente que a las tres horas de la ingestión se puede encontrar el 20% del fluoruro ingerido en la orina.

Utilizando F18 se ha observado que cuatro horas después de la ingestión aparece en la orina con máxima rapidez en la primera hora, disminuye después de la excreción rápidamente hasta que al cabo de ocho horas llega de nuevo al valor basal de 0.1 mg por hora (30).

En los individuos poco expuestos al fluoruro y en quienes se administra una dosis única del mismo, la mitad aproximadamente se excreta por la orina en las 24 horas siguientes y la otra mitad se deposita en el sistema óseo. En un experimento que ya es clásico, Largent recogió durante muchos meses muestras de todos los alimentos y bebidas que tomaba, así como de todas sus excreciones, con el fin de medir con exactitud la retención del fluoruro ingerido en dosis diarias de 1-18 mg el período de observación osciló entre uno y varios meses para cada dosis. Este estudio del balance del fluoruro, insuperado en cuanto a calidad y riqueza de datos, demuestra claramente que la retención del fluoruro sigue una progresión lineal que revela un almacenamiento del 50% del fluoruro absorbido (14).

Algunos estudios previos han demostrado que el nivel del fluoruro en la orina equilibra el nivel del flúor del agua que se bebe (9), (17). En el caso de los adultos, el fluoruro en agua y el fluoruro en orina eran aproximadamente iguales después de una semana de la introducción de agua fluorada (19).

Varios autores han investigado el contenido de flúor en la orina del adulto que ha tomado libremente flúor en el agua, y de adultos que han ingerido agua sin flúor o agua fluorizada artificialmente: Ellos encontraron que el contenido de flúor en la orina del adulto correspondiente al contenido natural del flúor del agua doméstica que ingieren (9).

La extraordinaria rapidez con que elimina el fluoruro se manifiesta claramente en el hecho de que un miligramo de fluoruro, consumido absorbido y probablemente distribuido en la reserva halogenada normal del organismo (100-150 gr. de cloruro), es tratado por el riñón de un modo tan expeditivo que aproximadamente la tercera parte aparece en la orina en las cuatro horas

siguientes a la ingestión. Se ha señalado que "no parece necesario buscar un mecanismo especial de excreción por cuanto que la depuración renal puede explicar por si sola la celeridad con que aparece en la orina una proporción apreciable de una pequeña dosis oral"(14). Algunos autores han estudiado la depuración renal en dos personas que ingirieron 1 mg de fluoruro marcado con F18. En ambos casos la depuración del fluoruro: a) Fue siempre mayor que la de cloruro; b) Aumentó con el flujo urinario; c) Fue siempre inferior a la depuración de creatinina.

Por consiguiente en el hombre, la rapidez de la excreción urinaria de F, puede explicarse por la acción de los mecanismos renales normales sin necesidad de pensar en una secreción de fluoruro, ya que a lo largo de todo el estudio, la depuración de F18 fue siempre menor que la de creatinina.

No cabe duda, pues, de que la eliminación del fluoruro de la circulación, se hace por filtración glomerular y que la rapidez de su excreción puede atribuirse a una reabsorción tubular menos eficaz..

Sólo se dispone de datos fragmentarios sobre este aspecto de la excreción urinaria de fluoruro. Sircovith, Gedalia y Zukerman, citados por Gedalia y Cols. (10) observaron que las mujeres de edad avanzada, sin ninguna enfermedad renal, emiten una orina con la misma concentración de F que las mujeres más jóvenes y premenopáusicas.

Estos datos, aún siendo escasos, parecen indicar que la concentración urinaria de fluoruro tiende a disminuir en insuficiencia renal. Las determinaciones de fluoruro en el tejido óseo humano, confirman esta suposición.

Las nefropatías y lesiones renales de poca gravedad no parecen reducir apreciablemente la excreción urinaria de F.

Se han observado que en las regionales donde el agua potable contiene 0.5-0.6 ppm. de F, la concentración urinaria de fluoruro de embarazadas desciende ininterrumpidamente desde el quinto al octavo mes de la gestación y aumenta después, pero sin llegar a alcanzar la cifra inicial. A los dos o tres meses, del parto, la concentración de fluoruro retorna al valor existente antes del embarazo (10).

El depósito de fluoruro en el esqueleto humano no es un proceso irreversible. El proceso de variación del fluoruro óseo, advertido por primera vez por Roholm, implica probablemente la pérdida de fluoruro tanto de la superficie como del interior de los cristales del mineral óseo. Cuando la concentración de fluoruro en el plasma y en los líquidos extracelulares disminuye, el fluoruro intercambiable de la superficie cristalina es reemplazado por iones oxhidrilo y pasa a la circulación para ser eliminado con la orina (14).

Como era de esperar, la excreción urinaria del fluoruro disminuye en adultos y niños cuando se reduce drásticamente la ingesta del ion, pero se reduce más lentamente en los niños, posiblemente porque el esqueleto de éstos es más accesible a la circulación y, en consecuencia, dispone de más tiempo para el intercambio y de más reacciones destinadas a restablecer el equilibrio.

En muestras de saliva humana, se ha encontrado menos del 1% de la actividad del fluoruro radioactivo ingerido (14). Las concentraciones normales de fluoruro en la saliva son, probablemente, muy semejantes a las que se encuentran en la sangre (18).

En una persona que ingirió 8 mg de fluoruro, sólo después de dos horas se encontró fluoruro en la saliva (3). Entre la saliva estimulada y la normal, no se encuentran diferencias apreciables en lo que se refiere a la excreción de fluoruros, pese a que la primera se segrega con mucha más rapidez que la segunda (14).

COMENTARIOS DE LA REVISIÓN DE LITERATURA

En conclusión; los estudios realizados sobre el metabolismo de flúor en humanos indican la factibilidad y conveniencia de utilizar las variables de excreción urinaria de fluoruro por unidad de tiempo y concentración de flúor en orina y saliva como indicador de la ingesta. Sin embargo quedan pendientes de resolver interrogantes relacionadas con la velocidad con que los cambios en la excreción urinaria reflejan los cambios en la ingesta del flúor.

JUSTIFICACIÓN

El tipo de estudios como el que se planteo aquí sobre el metabolismo del fluoruro y, en particular, los que están orientados a estudiar la excreción urinaria del fluoruro, son investigaciones fundamentales cuando se trata de impulsar proyectos de fluoruración. De esta manera se podrá, por un lado, seleccionar la dosis óptima para la población y, por el otro, aumentarla o disminuirla en caso necesario, para alcanzar esa dosis óptima. Como es evidente, éstos son criterios básicos en la evaluación de los programas de administración de fluoruro por vía sistémica..

El tema abordado en este trabajo se refiere al principal mecanismo de excreción de fluoruro que, como se sabe, es renal. La información obtenida tiene carácter preliminar o introductorio, de manera que se espera que ayude a diseñar procedimientos de investigación más correctos.

OBJETIVOS

Los objetivos del presente estudio fueron los siguientes:

- a. Aportar información fundamental que permite planificar y evaluar programas de fluoración por vía sistémica.
- b. Proporcionar los datos básicos que servirán de referencia para evaluar los proyectos de administración sistémica de fluoruro desarrollado en la misma población.
- c. Determinar la relación que existe entre la medición inicial sin suplemento fluorado en las concentraciones de fluoruro en orina y saliva con la medición final después de administrar 1 mg diario de fluoruro por mes.
- d. Determinar qué efecto tiene la ingesta de 1 mg diario de fluoruro en las concentraciones de orina y saliva, cuando las muestras son tomadas cada semana.
- e. Establecer en qué medida la excreción urinaria del fluoruro depende de la ingesta de 1 mg diario de fluoruro durante un mes.

HIPÓTESIS

La hipótesis planteada fue la siguiente:

La cantidad diaria de ingesta de fluoruro y la magnitud de la excreción urinaria del mismo guardan estrecha relación positiva, es decir, que si se somete a un grupo de niños en período de crecimiento rápido a una dieta diaria que contenga 1 mg de fluoruro, se observarán cambios importantes en la excreción del Ion a través de la orina.

TÉCNICAS, MATERIALES Y EQUIPO

La excreción urinaria de fluoruro en 24 horas, según algunos investigadores, es variable con valor promedio de $378.1 \mu\text{g} \pm 51.3$. El estudio se hizo en la Escuela Oficial Urbana Mixta, San José Pinula, en niños de ambos sexos sin problemas renales entre siete y ocho años de edad, que no estaban tomando fluoruro, ni que recientemente habían recibido administración local de fluoruro y, además, que tenían una dieta regularmente baja de fluoruro a juzgar por la concentración de fluoruro en agua; para los propósitos del estudio esta concentración fue menor de $0.2 \text{ mg} \times \text{lt}$.

En vista de que el procedimiento del estudio es comparativo, se hizo una estimación del tamaño apropiado de la muestra por el procedimiento siguiente:

$$\eta \geq 2 \left(\frac{\sigma}{15} \right)^2 \left(t_{\alpha} [\sqrt{v}] + t_{2(1-p)} [\sqrt{v}] \right)^2$$

En donde η es el número de niños por grupo; σ es la desviación estándar paramétrica; en este caso se aplicó el valor de 51.3 unidades, que equivale a 13.5% de coeficiente de variación, según se acepta tolerar, 30% (0.20 ml/lt . diario de agua, lo que equivale a una ingesta diaria de 0.20 mg . Asumiendo que toman un litro diario de agua, y que está en equilibrio) $1.2 \text{ lt} = 0.24 \text{ mg}$. de fluoruro al día. A continuación se les da un mg adicional, y pasarán de una ingesta de 0.24 mg a 1.24 ; Después de un periodo de estabilización de 15 días, \sqrt{v} es grado de libertad igual a número de grupos por número de niños por grupo menos de uno. α es el nivel de significación estadística igual a 0.05 p es la probabilidad deseada de encontrar una diferencia significativa,

0.75 . Los dos valores de t son los valores encontrados en la tabla correspondiente con grados de libertad y probabilidades de 0.05 y $2(1 - p)$ (25).

Después de integrar la población del estudio compuesta por niños de ocho años, de ambos sexos, escolares no indígenas, sin deficiencia renal evidente, en forma aleatoria se asignó el número necesario de niños para conformar cada grupo.

Diseño Experimental

En el estudio se procedió de acuerdo con el diseño siguiente:

R O X O

R O O

En el cual se presenta, en forma esquematizada, el procedimiento experimental en el cual se asignan los sujetos a estudio, a cada uno de los grupos en forma aleatoria. Luego se hizo la primera estimación del parámetro, que en este caso es la medición de excreción urinaria del fluoruro en 24 horas, y concentraciones de fluoruro en saliva estimula en todos los niños; luego se administró durante cuatro semanas una dosis de 1 mg diario de fluoruro en el grupo experimental y placebo en el grupo de control.

El último paso fue el de efectuar nuevas mediciones de fluoruro en orina y saliva.

Toma de Muestra

De Orina

Las muestras de orina se hicieron al final de cada semana, después de la ingestión de las dosis óptima de fluoruro de sodio. Se tomaron en un recipiente plástico, del cual se tomaron 50 ml de orina en un frasco plástico con tapadera similar al cual se le agregaron 10 gotas de ácido clorhídrico; fueron transportados en una hielera a una temperatura de 5 y 8° Centígrados y analizados antes de 24 horas; cada muestra fue rotulada para identificar al niño correspondiente, con lápiz y una cinta adhesiva que no se despegas.

Medición de la Excreción Urinaria del Fluoruro

Para medir la excreción urinaria de fluoruro se utilizó un potenciómetro Orión 901 y electrodo específico de fluoruro, de tipo de combinación, para hacer las mediciones de fluoruro en orina. Todas las muestras se ajustaron en lo relativo a pH y respaldo iónico, de manera que fueran similares en estos dos aspectos; para ello se utilizó la solución TISAB. La estimulación de la excreción de fluoruro de 24 horas se hizo por medio de la proporción fluoruro: creatinina, que es un procedimiento aceptable. La medición de la concentración de creatinina en orina se hizo por el método de las modificaciones de la reacción de Jaffe con picrato alcalino (27)

Medición de la Concentración De Fluoruro en Saliva

De cada niño se tomó una muestra de saliva estimulada con parafilm.

La saliva fue medida en su concentración de fluoruro de una manera similar a como se describió en la sección anterior.

Técnicas de Procesamiento de Datos

Se obtuvieron las estadísticas descriptivas básicas en el grupo experimental y el de control, por cada semana.

Los datos de ambos grupos fueron comparados por medio del análisis de variancia y por medio de la prueba no paramétrica de Kruskal- Wallis; el nivel de significación que fue utilizado para comparar ambos grupos fue el de 0.05. Se utilizó también la prueba t de Student

RESULTADOS

A continuación se presentaron los resultados obtenidos del análisis de las concentraciones de fluoruro en saliva y orina y la excreción urinaria de fluoruro estimada por la relación fluoruro: creatinina.

En el cuadro No. 1 se observan los resultados obtenidos antes de la ingesta de fluoruro (semana 0), y los obtenidos al administrarse 1 mg de fluoruro diario durante cuatro semanas, en forma de fluoruro de sodio. Igualmente se presentan los resultados correspondientes al grupo control al cual se tomó dos muestras, una al inicio del estudio (semana 0) y otra en la cuarta semana.

Se observa que entre el grupo experimental y el grupo control hay una pequeña diferencia entre los resultados de la concentración de fluoruro obtenidos en la cuarta semana del estudio, pero según se estableció con el análisis de variancia, tal diferencia no es estadísticamente significativa, y por lo tanto, podría ser explicada por el componente aleatorio de la variancia.

A continuación se presenta la tabla de análisis de variancia para comparar ambos grupos en la cuarta semana después de iniciar el estudio.

ANÁLISIS DE VARIANCIA

Fuente	gl	Media de Cuadrados	Valor F	Valor P
Pastilla	1	0.020	1.967	0.175
Error	22	0.010		

Con el análisis se obtuvo un valor F de 179.0 al que corresponde una probabilidad de 0.093 el cual, aunque no permite indicar que hay diferencia significativa entre ambos grupos a nivel de 0.05 si deja ver que hay cierta diferencia que podría ser manifestada mejor con otro diseño experimental. Como complemento de lo anterior, se hizo la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis, para determinar si había diferencia significativa entre las concentraciones de fluoruro obtenidas en la semana inicial, con respecto a las obtenidas en la cuarta semana.

Se hizo también la prueba t de Student, en la cual al comparar los resultados entre el grupo experimental y el de control, se obtuvo un valor de estadística t de 2.242 con lo cual se obtiene un valor de p de 0.028 lo que indica que sí hay diferencia entre las concentraciones de fluoruro en la orina de los dos grupos.

En la gráfica No. 1 se observa que el grupo control no sufre casi ningún cambio entre el inicio del estudio y la cuarta semana, mientras que el grupo experimental, experimenta variaciones durante las semanas intermedias (primera, segunda y tercera semana), y en la cuarta semana el resultado obtenido es similar a los resultados obtenidos al inicio.

En lo que respecta a concentraciones de fluoruro en saliva, se encontró que ninguno presentó concentraciones detectables del Ion al inicio del estudio (semana 0), mientras que al finalizar el estudio (cuarta semana), 4 de 12 niños que correspondían al grupo experimental

presentaban excreción de fluoruro en saliva, en ninguno de los casos la concentración de fluoruro fue mayor de 0.21 mg/l. (0.11, 0.21, 0.21 y 0.10 mg/l.).

En lo que respecta a la relación fluoruro: creatinina, los resultados se compararon por medio de análisis de variancia y la prueba *t* de Student. No. Se encontró diferencia estadísticamente significativa, ya que los valores de la relación fluoruro: creatinina que se encontraron tanto en el grupo de control como en el experimental antes de la administración de fluoruro (semana 0) tuvieron muy alta variabilidad; por esta razón la interpretación de resultados se enfocará principalmente al análisis de la concentración urinaria de fluoruro, a pesar de que en muchos estudios anteriores se ha puesto de mayor énfasis en la relación fluoruro: creatinina como indicador de la ingesta total de fluoruro.

A continuación se presentan los promedios y la desviación estándar para la relación fluoruro: creatinina : semana 0, 2.20 ± 4.39 ; semana 1, 0.56 ± 0.45 ; semana 2, 0.52 ± 0.33 ; semana 3, 0.50 ± 0.13 ; semana 4, 0.38 ± 0.30 .

Actualmente la concentración de fluoruro en orina, en el lugar donde se realizó la investigación, es de $0.22 \text{ mg/l.} \pm 0.17 \text{ mg/l.}$

CUADRO No.1

Datos sobre las Concentraciones de Fluoruro en Orina *

GRUPO EXPERIMENTAL

1	0.14	0.41	0.18	0.25	0.00
2	0.00	0.00	0.21	0.16	0.22
3	0.17	0.35	0.33	0.21	0.44
4	0.14	0.22	0.13	0.29	0.21
5	0.23	--	0.24	0.28	0.40
6	0.18	0.34	0.20	1.00	0.26
7	0.68	1.85	0.41	0.84	0.26
8	0.15	0.21	0.37	0.40	0.23
9	0.42	0.51	0.25	0.64	0.34
10	0.14	0.28	0.17	0.25	0.16
11	0.26	0.23	0.35	0.44	0.17
12	<u>0.31</u>	<u>0.58</u>	<u>1.00</u>	<u>0.19</u>	<u>0.29</u>
	0.235	0.453	0.32	0.412	0.25
X±p	±0.17	±0.49	±0.23	±0.27	±0.12

Datos sobre las Concentraciones de Fluoruro en Orina *

GRUPO CONTROL

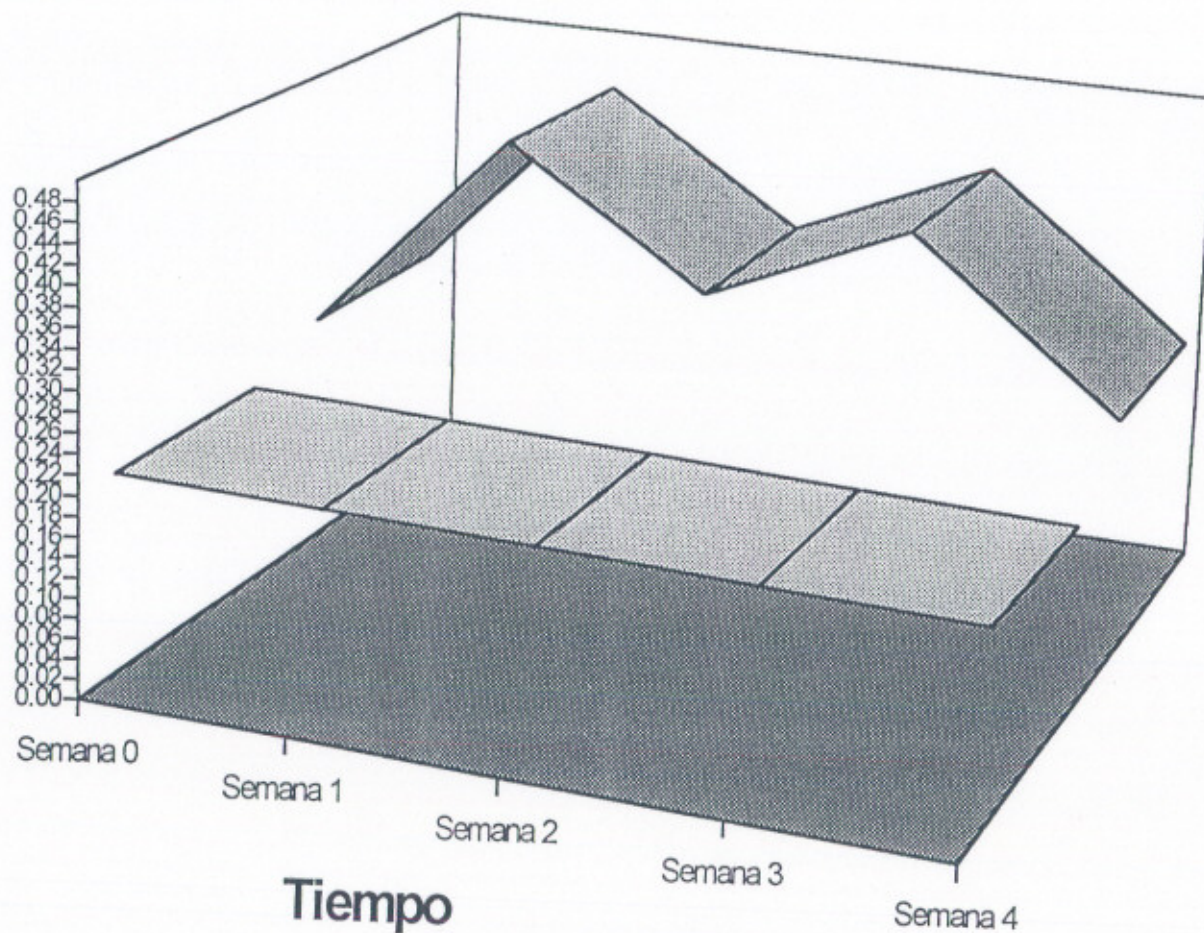
13	0.68	0.22
14	0.21	0.18
15	0.22	0.21
16	0.12	0.20
17	0.00	0.15
18	0.00	0.21
19	0.17	0.16
20	0.11	0.19
21	0.23	0.12
22	0.19	0.00
23	0.27	0.34
24	<u>0.20</u>	<u>0.30</u>
	0.20	0.19
X±p	±0.17	±0.08

*Método de Análisis: ORION/Electrodo Selecivo

Concentración de Fluor en Orina

□ Grupo Control ■ Grupo Experimental

ppm de fluor
en orina



DISCUSIÓN

La presente investigación se realizó en la Escuela Oficial Urbana Mixta, San José Pinula, en niños de ambos sexos, entre siete y ocho años de edad. El objetivo principal fue el de determinar la concentración de fluoruro en orina y saliva, después de haber recibido una dosis óptima de fluoruro durante cuatro semanas. Esto se hizo para averiguar cuáles son los cambios iniciales que se realizan en la excreción urinaria de fluoruro, cuando se empieza un programa de fluoruración que agrega 1 mg diario de fluoruro a la dieta. Se sabe que la estabilización de la excreción urinaria tarda entre tres y cinco años. (19).

Al comparar resultados obtenidos entre el grupo control y el experimental, se observó lo siguiente: en el grupo experimental, al inicio, la concentración de fluoruro fue de 0.23mg/l. y 0.25mg/l. Al final del experimento; mientras que en el grupo control se mantuvo en 0.20mg/l. al inicio, y 0.19mg/l. al final. Esto muestra poca diferencia en la excreción de fluoruro entre el grupo al que se le administró 1 mg diario de flúor, con respecto al que no se le administró.

El grupo que se estudió es un grupo joven, en el que es alta la proporción de tejido óseo asequible a la circulación, y en constante intercambio con ella. Además, hay un alto grado de depositación activa de mineral óseo. Por la anterior, la proporción excretada de la dosis ingerida es menor que en los grupos de mayor edad. Se sabe que los niños excretan de 32 a 50% de flúor ingerido diariamente (13). Más de la mitad se deposita en el sistema óseo. Por esto, algunos investigadores han señalado que la concentración urinaria de flúor parece depender más de las cantidades absorbidas que de las ingeridas (14).

Los valores en la concentración urinaria de fluoruro en el grupo control, 0.20 y 0.19 mg/l. son similares a la concentración de fluoruro del agua de bebida y refleja la relación cercana entre

las dos variables en estado de equilibrio de la ingesta de fluoruro (4), (9). Se considera que la excreción de fluoruro es uno de los mejores indicadores de la ingesta de este ion (17).

Se pudo observar que el efecto de iniciar la ingesta de 1 mg diario sobre las concentraciones del mismo en orina y saliva, es poco perceptible en las primeras cuatro semanas. Esto indica que se debe hacer este tipo de estudios por períodos más prolongados. Ahora bien, si son de suma importancia los datos básicos obtenidos en este estudio, ya que sirven de base en la ejecución y evaluación de programas de fluorización.

Después de realizado el estudio, se puede concluir que el valor de la concentración de fluoruro en orina en el grupo del estudio es de 0.22 ± 0.17 mg/l., por lo cual para implementar un programa de fluorización por vía sistemática, es necesario suplementar la ingesta de fluoruro en el agua de bebida,, o a través de un vehículo tal como la sal doméstica.

Con la información que se tenía al momento de planificar el tamaño de los grupos, con lo cual se llegó a establecer que 12 era suficiente, se esperaba una diferencia significativa de 0.75 mg/l., entre ambos grupos al final del periodo (experimento). Es necesario indicar, entonces, que tales expectativas eran muy grandes a juzgar por la naturaleza y magnitud de los cambios observados en el estudio, pues ésta se basó en estudios realizados previamente sobre el tema.

CONCLUSIONES

Con base en la información obtenida en este estudio, se concluye que:

1. Las concentraciones de fluoruro para el grupo de control fueron 0.20 ± 0.17 mg/l., al inicio, y 0.19 ± 0.08 mg/l., al finalizar el estudio. Las concentraciones de fluoruro en el grupo experimental fueron 0.23 ± 0.17 mg/l., al inicio, y 0.25 ± 0.12 mg/l., al finalizar el estudio.
2. Hay pequeña diferencia entre las concentraciones de flúor en la orina de los dos grupos.
3. El grupo experimental presentó variaciones en las concentraciones de fluoruro durante las semanas intermedias del estudio, llegó casi al mismo nivel de concentración de fluoruro inicial al finalizar el estudio.
4. En relación a la cantidad de flúor excretado en saliva al inicio del estudio, los resultados fueron de 0.00 mg/l., mientras que al finalizar cuatro individuos presentaron una concentración detectable de fluoruro; todas ellas por debajo de 0.21 mg/l.
5. Por variaciones tan grandes observadas entre los niños cada semana, se hace necesario estudiar a grupos más grandes y durante periodos más prolongados.

RECOMENDACIONES

Las recomendaciones de este estudio son las siguientes:

1. Realizar más investigaciones de este tipo para establecer datos comparativos que afinen más los estudios realizados, así como para ubicarlos en otras comunidades con diferentes características, para poder interrelacionarlas.
2. Ampliar el presente estudio a otras edades de la misma comunidad para poder contar, así con otro tipo de comparación.
3. Realizar este tipo de estudios a largo plazo, para poder tener un indicador de mayor fineza, ya que estudios similares indican que en estas edades es necesario hacer los estudios entre 3 y 5 años, tiempo en el cual se logra un equilibrio del Ion fluoruro en el organismo de individuos jóvenes.
4. Hacer estudios con grupos experimentales, administrando en uno fluoruro en el agua de consumo, y en otro en forma de comprimido diario, dada la posibilidad de que la ingesta de un comprimido de 1mg., de fluoruro quizás resulte menos eficaz, debido a la rapidez con que se absorbe y se excreta, que la administración de la misma dosis a lo largo del día en pequeñas cantidades (4).
5. Investigar aquellos temas que dan fundamento teórico para comprender los mecanismos implicados en el metabolismo del fluoruro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Armstrong, W.D. Distribución de los fluoruros. In Adler, P., et al. Fluoruros y Salud. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1972. pp 93-141.
2. Buttner, W. and J.C. Muhler. The retention of fluoride by the skeleton, liver, heart and kidney as a function of dietary fat intake in the rat. J Nutr 65 (2): 259-266, June 1958.
3. Buttner, W. and J. C. Muhler. Effects of salivary fluoride on enamel solubility. J Dent Res 41 (3): 617-623, May-June 1962.
4. Cremer, H.D. y W. Buttner. Absorción de los fluoruros. In: Adler, P., et al. Fluoruros y Salud. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1972. pp 75-91.
5. Crosby, N.D. and P.A. Shepherd. Studies on patterns of fluid intake water balance and fluoride retention. J Aust Dent J 2:341-346, 1957.
6. Environmental Health Criteria 36. Fluorine and fluorides. Published under the joint sponsorship of the United Nations Environment Programme, The International Labour Organization, and the World Health Organization. World Health Organization, Geneva, 1984. pp 37-45.
7. Feldman, I., D. Morken and H.C. Hodge. The state of fluoride in drinking water. J Dent Res 36 (2): 192-202, April 1957.
8. Foster, W.C. and J.P. Rush. Movement of fluoride across the gastric membranes. Fed Proc 20:294-298, 1961.
9. Gedalia, I. Urinary fluoride levels of children and adults. J Dent Res 37 (4): 601-604, Aug 1958.
10. Gedalia, I. Brzezinski, A. and B. Bercovici. Urinary fluoride levels in women during pregnancy and after delivery. J Dent Res 38 (3): 548 - 551, May-June 1959.
11. González, M., y R. Sánchez. Mediciones de las concentraciones de fluoruro en las principales fuentes de agua de consumo de la República de Guatemala. Guatemala, Universidad de San Carlos. Facultad de Odontología, Departamento de Educación Odontológica, 1988. s.p.



12. Guatemala, Universidad de San Carlos, Facultad de Odontología, Area de Ejercicio Profesional. El fluor en odontología, prevención y generalidades. Guatemala, 1978. 6 p. (mimeografiado).
13. Ham, M.P. and M.D. Smith. Fluorine balance studies of four infants. J Nutr 53: 215-223, 1954.
14. Hodge, H.C., Smith F.A. e J. Gedalia. Excreción de los fluoruros. In: Adler, P., et. al. Fluoruros y Salud. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1972. pp 143-164.
15. Jenkins, G.N. The physiology and biochemistry of the mouth. 4th. ed. London, Plackwell, 1978. pp 301, 599.
16. Katz, S. and J. Muhler. Prenatal and postnatal fluoride and dental caries experience in deciduos teeth. J Am Dent Assoc. 76:305-311, Feb 1968.
17. Marthaler, Th. Practical aspects of salt fluoridation. Helv Odont Acta 27 (3): 39-55, 1983.
18. McClure, F.J. Domestic water and dental caries. Amer J Dis Child 62:512-515, 1941.
19. McClure, F.J. Water fluoridation. The search and the victory. Maryland, U.S. Department of Health, Education and Welfare, 1970. pp 197-206.
20. Miller, R.F. and P.H. Phillips. The enhancement of the toxicity of sodium fluoride in the rat by high dietary fat. J Nutr 56:447-454, Jan 1955.
21. Nicolau, J. Estado actual del aspecto bioquímico de la formación de la caries dental. Guatemala, Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Odontología, Disciplina del Niño y del Adolescente, 1980. 11 p. (mimeografiado).
22. Perkinson, J.D. Jr., I.B. Whitney, R.A. Monroe, W.E. Lotz and C.L. Comar. Metabolism of fluorine 18 in domestic animals. Amer J Physiol 182:383-389, 1955.
23. Restrepo, D., G.M. Gillespie y H. Vélez. Estudio sobre la fluorización de la sal. Colombia, OPS/OMS, 1972. pp 1-81.
24. Schiffel, H. and Binswonger, U. Renal fluoride excretion in kidney disease in proceedings of a satelity symposium of the XXVIII international congress of Physiology Sciences. Ed by the International Documentation Center for preventive dentistry under the direction of K. Binder; M. Hohenegger, Vienna, 9-11 July 1980.





25. Sokal, R.R. and F.J. Rohlf. Biometry, the principles and practice of statistics in biological research. San Francisco, W.H. Freeman, 1969. p 759.
26. Stare, F. Effect of fluorides on bone reconstitution. Dent Abst 13: 4, 1968.
27. Toro, G. and P.G. Ackermann. Practical clinical chemistry St. Louis, Little Brown, 1975. pp 151-160.
28. Wallace-Durbin, P. The metabolism of fluoride in the rat using F^{18} as a tracer. J Dent Res 33 (6): 789-800, Dec 1954.
29. Withford, G.M., J.R. Patten, K.E. Reynolds and O.H. Pashley. Blood and urinary ^{18}F pharmaco-kinetics following parenteral administration in the rat. J Dent Res 56 (7): 858-861, July 1977.
30. Zipkin, I., W.A. Lee and N.C. Leone. Rate of urinary fluoride output in normal adults. Amer J Publ Health 47: 848-851, July 1957.

Vo. Bo.

[Handwritten signature]



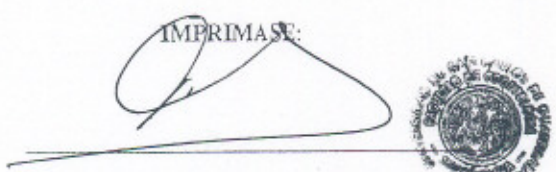

GLORIA MARIBEL ANCKERMANN SAM
SUSTENTANTE


DR. MANUEL GONZALEZ AVILA
ASESOR


DR. RICARDO ANTONIO SANCHEZ AVILA
COMISION DE TESIS


DR. OTTO MANUEL ESPAÑA MAZARIEGOS
COMISION DE INVESTIGACION



IMPRIMASE:

Dr. Otto Raúl Torres Bolaños
Secretario

