



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE ESTOMATOLOGÍA

**EVALUACIÓN A TRIPLE CIEGO DE LA
CONCENTRACIÓN DE FLUORURO EN PASTAS
DENTALES DE MAYOR CONSUMO EN LIMA-
METROPOLITANA, 2018**

Tesis para optar el Título de Cirujano Dentista

Diego Angeles Romero

LIMA-PERÚ

2018

ASESORES:

CD. Esp. Edgar Quenta Silva

Departamento Académico Estomatológico del Niño y Adolescente

CD. Mg. Flor de María Pachas Barrionuevo

Departamento Académico de Odontología Social

JURADO CALIFICADOR

Coordinador : Bani Gonzales Vega

Profesor Calificador 1 : Carlos García Zavaleta

Profesor Calificador 2 : Jennifer Quiroz Torres

FECHA DE SUSTENTACIÓN : 21/06/2018

CALIFICATIVO : Aprobado con mención honorable.

DEDICATORIA:

A mi familia por su apoyo constante en toda mi preparación profesional.

AGRADECIMIENTO

- A mis padres por el apoyo y paciencia durante el desarrollo de mi tesis y la genialidad de las decisiones que tomaron desde que nací, pues ello me ayudó a tomar retos cada vez más grandes, fue la perseverancia frente a los obstáculos lo que me llevo al éxito.
- Al Dr. Quenta por su confianza en mi y su ayuda durante la ejecución de los pilotos y la ejecución final. Además por darme la oportunidad de desarrollar mi curiosidad como científico en un laboratorio, de la UPCH.
- A la Dra. Pachas quien estuvo durante muchos días y varias horas leyendo mis primeras redacciones hasta el final, aportando la perspectiva de Salud Publica en mi proyecto de tesis y aprendiendo mucho sobre la redacción científica en esta última etapa preprofesional.
- Un agradecimiento importante para Angelica Rodríguez, quien con todos sus conocimientos de química pura, me ayudó a manipular mejor los reactivos y desarrollar un buen trabajo durante mis pilotos en el laboratorio.
- A mi madre por ayudarme en un proceso difícil de ejecución de mi tesis, durante más de 30 horas en el laboratorio LIDES-Lince, y no dejarme vencer por el sueño.
- A mi padre por motivarme a realizar personalmente el análisis estadístico de mi propio estudio y por sus consejos metodológicos.
- Un agradecimiento especial al Dr. Daniel Blanco, por sus consejos en el análisis estadísticos y presentación de los resultados, quien lo conocí mientras me capacitaba en los cursos de estadística con Stata durante el 2017.
- Agradezco a un sabio, un profeta (E.S.) quien me transmitió sus sabios consejos y enseñanzas sobre la vida y la ciencia antes de ingresar a la UPCH.
- Finalmente a todos, familiares, amigos, doctores y pacientes quienes me prepararon para la vida en lo personal y profesional.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la concentración de fluoruros presentes en pastas dentales de mayor consumo en Lima – Metropolitana, Perú. **Materiales y Métodos:** 57 muestras de pastas dentales se evaluaron en base a la metodología “Muestreo por lotes para evaluar la calidad” (LQAS) para tres marcas diferentes, y por cada grupo, 19 de un mismo lote de producción. Se utilizó el método potenciométrico directo con electrodo de ion selectivo de fluoruro, para hallar la concentración de fluoruros total (FT), fluoruro soluble total (FST) e iónico (Fi). **Resultados:** La concentración promedio de FT de pastas dentales formulado solo con MFP (1500ppmF) fue de 1471.8 ± 32.41 ppm, el grupo solo con NaF (1450ppmF) tuvo un promedio 1479.5 ± 30.38 ppm y el grupo con MFP (0.76%) y NaF (0.1%) (1540ppmF) mostró un promedio de 1391 ± 41.39 ppm. Se usó la prueba ANOVA de una vía ($p < 0.05$) para comparar las medias por marcas. Solo el lote de pastas dentales con sales fluoradas combinadas tuvo el 68.42% (13 unidades) de incumplimiento respecto a lo indicado por el fabricante. **Conclusiones:** Las concentraciones de FT en promedio de las pastas formuladas con un solo tipo de fluoruro están en el rango establecido. Sin embargo, el fluoruro biodisponible, calculado como Fi, solo supera los 1000ppm cuando esta formulado con NaF. Se recomienda actualización de normativas nacionales en cuanto a dentífricos fluorados, y efectuar un control permanente por la instancia correspondiente respecto a la composición y nivel efectivo de fluoruro soluble.

PALABRAS CLAVE: Pasta dental fluorada, LQAS, electrodo ion selectivo de fluoruro.

ABSTRACT

Objectives: The purpose of the study was to evaluate the fluoride concentration in the most consumed toothpastes in Lima-Perú. **Materials and Methods.** 57 toothpaste samples were evaluated based on the Lot Quality Assurance Sampling methodology (LQAS) in three different brands of toothpaste, and for each group, from the same production lot. The direct potentiometric method with fluoride selective ion electrode was used to find the concentration of total fluoride (FT), total soluble fluoride (FST) and ionic (Fi) **Results:** The average concentration of total fluoride (FT) of toothpaste formulated only with MFP (1500ppmF) was 1471.8 ± 32.41 ppm F, the group formulated only with NaF (1450ppmF) was 1479.5 ± 30.38 ppm F and the group with MFP (0.76%) and NaF (0.1%) (1450ppmF) the average 1391 ± 41.39 ppm F was found. The one-way ANOVA test ($p < 0.05$) was used to compare means of all brands. Only in the batch of toothpastes with combined fluoride salts had 68.42% (13 units) of noncompliance as indicated by the manufacturer. **Conclusions:** The average total fluoride concentrations of the pastes formulate with single type of fluoride are in the established range. However, bioavailable fluoride, calculated as ionic fluoride, only exceeds 1000ppm when formulate with NaF. It is recommended to update the national normative of fluoride toothpastes and carry out a permanent control by the corresponding instance regarding the composition and effective level of soluble fluoride.

KEYWORDS: Fluoride toothpastes, LQAS, fluoride selective ion electrode.

INDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Concentración de fluoruros Total (FT) en ppm por marca de dentífrico de mayor consumo en Lima-Metropolitana, 2018.	30
Tabla 2. Concentración de Fluoruro Soluble Total (FST) en ppm por marca de dentífrico de mayor consumo en Lima- Metropolitana, 2018.	31
Tabla 3. Concentración de Fluoruro Iónico (Fi) en ppm por marca de dentífrico de mayor consumo en Lima-Metropolitana, 2018.	32

INDICE DE GRAFICOS

	Pág.
Gráfico 1. Concentración de Fluoruro Total (FT) en 3 marcas de pasta dental	33
Gráfico 2. Concentración de Fluoruro Soluble Total (FT) en 3 marcas de pasta dental	34
Gráfico 3. Concentración de Fluoruro Ionico (Fi) en 3 marcas de pasta dental.	35
Gráfico 4. Comparación de medias de FT, FST y Fi en 3 marcas de pasta dental de mayo consumo.	36
Gráfico 5. Frecuencia y porcentaje de pastas dentales dentro y fuera del rango establecido por el fabricante de mayor consumo Lima-Metropolitana, 2018	37

INDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Ficha de recolección de datos	55
Figura 2. Flujoograma del análisis del dentífrico	56
Figura 3. Protocolo de dilución para la curva de calibración	57
Figura 4. Preparación de las diluciones patrones para la curva de calibración	58
Figura 5. Curva de Calibración Lineal para dentífricos	59
Figura 6. Tabla de números aleatorios	60
Figura 7. Dentífricos analizados. Códigos para Analisis ciego e información descriptiva proporcionada por el fabricante.	61
Figura 8. LQAS Sampling Plan Calculator	62
Figura 9. Medidas de Milivoltaje de las diluciones preparadas para la curva de calibración	63

LISTA DE ABREVIATURAS Y SIMBOLOS

ADA	:	Asociación Dental Americana
CDC	:	Centro para el Control y Prevención de Enfermedades
FT	:	Fluoruro Total
FST	:	Fluoruro Soluble Total
Fi	:	Fluoruro Ionico
Fins	:	Fluoruro Insoluble
IUPC	:	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada
HF	:	Ácido fluorhídrico
LQAS	:	Lot Quality Assurance Sampling
MFP	:	Monofluorofosfato de Sodio (Na ₂ FPO ₄)
OMS	:	Organización Mundial de la Salud
RM	:	Resolución Ministerial
TISAB	:	Total ion strength adjustment buffer
α	:	Riesgo del consumidor
β	:	Riesgo del productor
ppm	:	partes por millón.
pH	:	Potencial de hidrogeno
M	:	Molar
ml	:	mililitros
°C	:	Grados Celsius

INDICE DE CONTENIDO

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN	3
	II.1 Planteamiento del problema	3
	II.2 Justificación	5
	II.3 Hipótesis	6
III.	MARCO REFERENCIAL	7
	III.1 Historia de la pasta dental	7
	III.2 Composición de las pastas dentales y su mecanismo de acción.	8
	III.3 Estudio sobre dentífricos fluorados.	11
	III.4 Lineamientos normativos peruanos sobre los dentífricos.	13
	III.5 Lot Quality Assurance Sampling (LQAS)	15
	III.6 Metodología de medición de fluoruros	16
IV.	OBJETIVOS	17
	IV.1 Objetivo General	17
	IV.2 Objetivo Especifico	17
V.	MATERIALES Y MÉTODOS	18
	V.1 Tipo de estudio	18
	V.2 Universo	18
	V.3 Muestra	18
	V.4 Criterios de Selección	19
	V.4.1 Criterios de inclusión	19
	V.4.2 Criterios de exclusión	19
	V.5 Variables	19
	V.6 Técnicas y procedimientos	21
	V.7 Plan de análisis	27
	V.8 Consideraciones éticas	27
VI.	RESULTADOS	28
VII.	DISCUSIÓN	38
VIII.	CONCLUSION	47
IX.	RECOMENDACIONES Y LIMITACIONES	48
X.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
XI.	ANEXO	54

I. INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera la caries dental como uno de los principales problemas de salud pública mundial con mayor frecuencia en los países en desarrollo y en comunidades de pobreza. En términos globales, entre el 60 y 90% en niños y cerca del 100% de adultos presenta caries dental.¹

En Perú, el Ministerio de Salud (Minsa), realizó un estudio epidemiológico durante el 2000-2001, reportando que la prevalencia de caries dental a nivel nacional fue de 90.4%, considerándose un problema de salud pública.²

Esta situación ha promovido la formulación de políticas de salud pública orientadas a establecer distintas estrategias para la prevención de las enfermedades orales y la promoción de la salud en la población, bajo lineamientos de la OMS.³

Un ejemplo de estas políticas fue la adición de fluoruros al agua para prevenir la caries dental, que inicio hace más de 60 años.⁴ El Centro para el Control y Prevención de enfermedades (CDC), en sus siglas en inglés, proclamaron la fluorización del agua como uno de los 10 grandes logros de salud pública más importante en el siglo XX.⁵ De igual manera la Asociación Dental Americana (ADA) considera el uso de fluoruros y el agua fluorada como medidas preventivas efectivas para evitar la caries dental tanto en niños como en adultos.^{4,6}

En Perú, a finales de los años 50 se iniciaron medidas para fluorizar el agua, sin embargo, no tuvo éxito a largo plazo.⁷ En 1984, la fluorización de la sal, como otra modalidad de administración sistémica, fue permitida su adición en sal de consumo humano conforme al decreto supremo 015-84-SA, y mediante la RM 0131-85-SA se establece que la concentración debe ser de 200mg de fluoruro de sodio por kilogramo de sal (200ppm).^{8,9}

Sin embargo, existen estudios donde demuestran que las concentraciones de fluoruros están muy por debajo a lo establecido por la norma o incluso la ausencia de este.^{10,11}

Por otro lado, el uso de pastas dentales fluoradas es una medida de obtención de flúor de manera tópica y de autoadministración que las personas lo obtienen durante el cepillado de los dientes.

En más de una revisión sistemática sobre la efectividad de las diferentes concentraciones de fluoruro en pastas dentales en la dentición decidua, confirman el beneficio preventivo contra la caries dental, solo cuando estas tienen una concentración de 1000ppm o superior, remarcando que no existen diferencias significativas entre el grupo control (placebo), cuando son concentraciones inferiores (< 1000ppm).^{12,13}

Debido a la falta de rigor metodológico de los estudios de fluoruros en pastas dentales en Perú, este trabajo de investigación pretende evaluar las pastas dentales más comercializadas en el mercado de Lima Metropolitana y analizar cuantitativamente la concentración de fluoruro, así como también obtener información más precisa sobre el fluoruro total soluble, insoluble e iónico; permitiendo conocer la naturaleza de su proporción química del principio activo más conocido, así mismo conocer el estado actual de la normativa técnica peruana referente a los fluoruros, especialmente en los dentífricos y verificar su cumplimiento.

II. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

II.1 Planteamiento del problema

En Perú (2017), el Ministerio de Salud (Minsa) publicó la “Guía clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la caries dental en niños y niñas” donde se recomienda que desde la erupción del primer diente todo niño y niña deben utilizar pastas dentales fluoradas de 1000 a 1500ppm de fluoruro con la supervisión de los padres y su dosificación estaría en función a la edad.¹⁴

Por ello, conocer su concentración es importante para valorar la calidad de las pastas dentales, así como también, demostrar el cumplimiento de las normativas. Actualmente, en Perú se ofertan diferentes marcas de dentífricos y pese a la evidencia científica contundente sobre su efectividad en función de la concentración, en el mercado se sigue ofertando pastas dentales con fluoruros por debajo de las concentraciones recomendadas, y por lo tanto este grupo de pastas dentales no tendría ningún efecto preventivo. Se debe mencionar que según las actuales normativas peruanas los dentífricos son considerados como productos cosméticos.¹⁵ Los últimos cambios legislativos referente a los productos cosméticos ocurrieron en el año 2017 donde el control se transfiere de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (Digemid) a la Dirección General de Salud Ambiental e Inocuidad Alimentaria (Digesa) para la supervisión y control de calidad.¹⁶⁻¹⁸

Según la normativa peruana vigente sobre la adición de fluoruros en pastas dentales las concentraciones convencionales de fluoruro están en un rango de 1000 a 1100ppm y el control de calidad debe estar regulado por la Dirección General de Medicamentos, insumos y drogas (Digemid).¹⁹

El presente trabajo de investigación pretende realizar una evaluación crítica a la normativa técnica actual publicada el 2001 sobre los lineamientos de la concentración de los fluoruros en pastas dentales¹⁹, así como también subsanar las falencias metodológicas de estudios previos peruanos sobre la cuantificación del fluoruro en dentífricos. Este nuevo estudio no solo pretende evaluar el contenido total del fluoruro, además evaluará la concentración de fluoruro total soluble e iónico. Esta nueva información permitirá aproximarnos a la verdadera porción del fluoruro con la propiedad de remineralización y evaluar si cumple las normativas vigentes en el país.

Por lo tanto, la pregunta de investigación será ¿Cuáles son las concentraciones de fluoruro total, fluoruro soluble total, fluoruro iónico (ppm) presentes en las pastas dentales de mayor consumo en Lima Metropolitana, en el año 2018?

II.2 Justificación

Esta investigación aportará en lo teórico en el campo de la salud pública bucal, específicamente se pretende evaluar la concentración de fluoruro total, soluble total e iónico en los dentífricos del mayor consumo en Lima metropolitana.

Además, este estudio permitirá aportar en lo metodológico con relación al empleo de la estrategia de determinación de la muestra denominado Lot Quality Assurance Sampling (LQAS) indicado como un método para el control de calidad de producción industrial.

Asimismo, aportará en lo social, proporcionando información relevante para orientar la toma de decisión de los responsables de la Dirección General de Salud Bucal del Minsa, a partir de un análisis crítico de los hallazgos de este estudio respecto a los estándares establecidos por las normativas vigentes en el país. Se evaluará si la concentración de los dentífricos cumple con lo reglamentado en el marco legal peruano y lo informado por el fabricante, en el rotulado del producto. Esto permitirá establecer mecanismos de monitoreo por parte de los responsables de salud pública.

II.3 Hipótesis

Las concentraciones de fluoruro soluble total difieren significativamente del fluoruro total y del fluoruro iónico en las pastas dentales de mayor consumo en Lima Metropolitana y no cumplen con la concentración mínima efectiva.

III. MARCO REFERENCIAL

III.1 Historia de la pasta dental

Etimológicamente la palabra dentífrico deriva del latín *dentifricium* que se interpreta como *denti* (diente) *fricare* (frotar)²⁰; pero la población lo conoce coloquialmente como pasta o crema dental. Las primeras evidencias de las pastas dentales para el cuidado dental se encontraron en manuscritos de Egipto en el Siglo IV a.C. que fueron elaboradas a partir de sal, piedra pómez, uñas de buey, pimienta, hojas de menta cascara de huevo y mirra. Posteriormente la civilización china y árabe comenzaron a realizar sus propios preparados para su elaboración. Los datos históricos resaltan que los romanos utilizaban orina humana para el lavado dental.^{21,22} Después de los descubrimientos de Robert Koch y con las teorías bacterianas las pastas dentales tuvieron un gran cambio en la modificación de sus componentes que fueron enfocados en la inclusión de antisépticos para inhibir a las bacterias y neutralizar la acidez de la placa dental.²⁰ Fue Washington Wentworth Sheffield (1827-1897) quien desarrollo por el año 1892 las pastas dentales tal y como los conocemos actualmente. Posteriormente esta forma de presentación fue adoptada por la compañía de Colgate.²¹ En 1954, se realizó el primer informe de un dentífrico fluorado clínicamente eficaz, que fue presentado a la Asociación Dental Americana (ADA), utilizando el fluoruro de estaño (SnF₂) con un sistema abrasivo de fosfato de calcio el primer principio activo en ser aprobado por dicha entidad después de estudios de ensayo clínicos.^{23,24}

III.2 Composición de las pastas dentales y su mecanismo de acción.

Las pastas dentales contienen diversos componentes entre los más estudiados se encuentran sus agentes terapéuticos que generalmente son distintas sales de fluoruro. Dentro de este grupo podemos destacar el Fluoruro de sodio (NaF), Monofluorofosfato de Sodio (Na_2FPO_4) y Fluoruro de Estaño (SnF_2) al igual que sus combinaciones.²⁵

Las pastas dentales también contienen sistemas abrasivos, los cuales tienen la función de eliminar la biopelícula que se forma en la superficie dentaria.²⁰ Es importante resaltar que el requisito fundamental de los abrasivos es que no tenga ninguna incompatibilidad con algún otro componente de la pasta dentífrica. El abrasivo más utilizado es el carbonato cálcico, sin embargo, se conoce la incompatibilidad con los fluoruros de sodio y de estaño, por lo que inicialmente se tuvo este inconveniente. Este problema fue superado usando Monofluorofosfato de Sodio (MFP) que es compatible con el calcio que contienen los abrasivos. Además, se requiere de la hidrólisis enzimática de la MFP para la liberación de flúor soluble que cumplirá el rol durante el proceso de remineralización. Otros abrasivos menos utilizados son la sílice, el carbonato cálcico, el fosfato dicálcico dihidratado, el fosfato dicálcico anhidro.²⁰

En la composición de las pastas dentales existen conservantes que la protegen frente a los microorganismos. Entre los más usados encontramos el benzoato sódico, mezclas de parabenos y formalina entre otros. Adicionalmente, contienen edulcorantes como la sacarina sódica, xilitol, etc. y finalmente contienen detergentes como el laurilsulfato de sodio y espesantes o aglutinantes que le confieren mayor viscosidad para obtener una suspensión estable; los más utilizados se encuentran los alginatos y carragenatos.²⁰

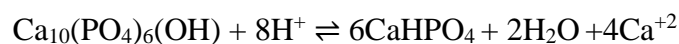
Las sales fluoradas contenidas en las pastas dentales contribuyen a la liberación de iones fluoruros y a su interacción bioquímica sobre la estructura del esmalte y dentina.

Los modos de acción de los fluoruros de las pastas dentales pueden ser resumida en cuatro aspectos: a) Disminución de la solubilidad del esmalte b) inhibición de la producción de ácidos por la placa bacteriana c) inhibición de la desmineralización, y d) la promoción de la remineralización.²⁶

La disminución de la solubilidad del esmalte puede ser explicada por cambio químico en su superficie. Lozano menciona que Kleinberg diferencia tres tipos de placa para entender los cambios de solubilidad del apatito. 1) Normal, 2) Cariogénica y 3) Litógena.²⁷

En la placa normal, las condiciones del pH son muy similares a la saliva, y se encuentra sobresaturada de calcio y fosfato. La placa cariogénica se caracteriza por tener un pH ácido (inferior a 5). Esta condición afecta al apatito el esmalte. Se debe recordar que la molécula cristalina del esmalte se denomina hidroxiapatita $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ que en condiciones críticas de pH inferior a 5 provoca la liberación del calcio y produce especies más solubles como el fosfato monocálcico.²⁷

En una ecuación química se puede expresar esta disociación:



La placa litógena se caracteriza por tener un pH más estable pero superior al pH de la saliva lo que permite la formación de fosfato amorfo sobre el esmalte y los tejidos gingivales. La elevación del pH por parte del metabolismo bacteriano produce la precipitación de CaHPO_4 entre otras especies similares y conlleva a la formación de lo que comúnmente se conoce como los cálculos dentarios.²⁷

Los iones de fluoruro (F^-) pueden sustituir a los iones hidroxilo (OH^-) y permite la formación de la fluorohidroxiapatita, comparado a la hidroxiapatita, este nuevo compuesto tiene la propiedad de ser más resistente a los ácidos, así como también el aumento de los puentes de hidrogeno, permitiendo disminuir la solubilidad del esmalte.^{26,28}

Los fluoruros adicionalmente tienen actividad antimicrobiana, y su mecanismo de acción puede ser a nivel citoplasmático como de la pared celular. Cuando el ion fluoruro gana un protón, por encontrarse en un medio ácido, se convierte en ácido fluorhídrico (HF) permitiendo su ingreso intracelular. En el citoplasma éste ácido se disocia y provoca alteraciones enzimáticas por disminuir el pH intracelular logrando inhibir a las bacterias. La acción inhibitoria está directamente relacionada en función del nivel de acidez (pH de 5.8 o inferior).²⁸

Sin embargo, la propiedad más importante de los fluoruros es la remineralización, especialmente para las lesiones iniciales del esmalte.²⁸ El efecto de la remineralización contribuye especialmente en la disminución del tamaño de la lesión y la lesión remineralizada se hace más resistente a su progresión.²⁹

En términos sencillos, dentro de la dinámica del proceso carioso, la desmineralización es la disolución cristalina del tejido adamantino y el proceso de remineralización es la restauración de los cristales parcialmente disueltos y la formación de nuevos dentro de la lesión cariosa. La remineralización de la lesión subsuperficial ocurren cuando los iones de calcio y fosfato que se encuentran en la saliva logran recombinarse nuevamente en un cristal. Esta reacción se ve aumentada con la presencia de fluoruro.³⁰

III.3 Estudio sobre dentífricos fluorados.

Santos *et al* (2012) en una revisión sistemática con metaanálisis evaluaron el efecto preventivo del fluoruro de las pastas dentales en niños durante la dentición decidua. Se realizó una búsqueda de diferentes bases de datos, seleccionando solo ensayos clínicos aleatorizados y cuasi-aleatorizados. Se analizaron por separado aquellos estudios que solo usaron pastas dentales de bajas concentraciones de fluoruro (< 600ppm) y aquellos que usaron concentraciones estándares de 1000 a 1500 ppm de fluoruro. Finalmente se concluyó con un nivel de evidencia superior, que las pastas dentales en concentraciones estándares (1000 a 1500ppm) son eficaces en la reducción de la caries dental y por lo tanto es recomendable su uso en niños de dentición decidua.¹³

Cury y Tenuta (2014) publicaron un artículo de revisión crítica, sobre la evidencia basado en la recomendación del uso de pastas dentales resaltando su importancia en el control de la caries dental basándose en otras revisiones de estudios clínicos donde se expone la evidencia contundente de su efectividad junto con el cepillado, y compara las diferencias entre usar pastas dentales fluoradas y no fluoradas. Además, menciona que las concentraciones bajas de flúor (menor a 1000ppm) en los dentífricos no ha probado ser estadísticamente significativo para la prevención de caries dental en dentición permanente ni decidua.³¹

Wright *et al* (2014) en una revisión sistemática evaluaron la eficacia y la seguridad del uso de pastas fluoradas en niños de 6 años. Asimismo, el estudio realizó un metaanálisis para determinar los efectos del cepillado con pasta dental fluorada. Los autores concluyen que los resultados demostraron que los niños menores de 6 años, los dentífricos fluorados son efectivos en el control de la caries. Sin embargo, la ingestión de la pasta iguales o mayores a un guisante podrían causar fluorosis leve.³²

Pirir (2010) estudió la concentración de fluoruros en pastas dentales por el método de ion selectivo, en la república de Guatemala. Esta investigación indagó aspectos normativos y bibliográficos para establecer un parámetro en la concentración de fluoruro soluble total, de esta manera se determinó que 1003 ppm F si deriva de MFP o 1086ppm F si deriva de NaF, permitiendo un límite máximo de 1500ppm para ambos. El autor concluye que las concentraciones de las pastas dentales en relación con lo rotulado en su envase, solo el 62% si cumple lo establecido.³³

Ayala (2014) evaluó la concentración de fluoruros en pastas dentales en función al tiempo de almacenamiento y a la variación de la temperatura ambiental en Pasco Perú. El estudio concluye que ambas variables influyen en la concentración del fluoruro de los dentífricos estudiados Colgate®, Dento® y Kolynos® siendo estadísticamente significativa su influencia para la variable temperatura para las muestras almacenada a temperaturas 25 a 33 °C.³⁴

En términos químicos, “fluoruro soluble” puede definirse como aquella sal de flúor que sobre un medio puede disociarse y generar el flúor iónico. El término ion alude a una partícula atómica o molecular que tiene una carga eléctrica neta.³⁵

Existen estudios que logran diferenciar los términos de “fluoruro total” y “fluoruro soluble total” y que buscan conocer específicamente, la concentración del fluoruro soluble, pues diversos autores están de acuerdo que esta porción del fluoruro interactúa con el esmalte y por lo tanto esta fracción representa al fluoruro biodisponible.^{36,37}

III.4 Lineamientos normativos peruanos sobre los dentífricos.

Dentro del marco legal, las pastas dentales son considerados dentro de los productos cosméticos, tal como lo contempla la Decisión N° 516 sobre “La Armonización de legislaciones de Productos Cosméticos” , precisando un producto cosmético como: “[...] Toda sustancia o formulación de aplicación local a ser usada en las diversas partes superficiales del cuerpo humano: epidermis, sistema piloso capilar, uñas, labios y órganos genitales externos o en los dientes y las mucosas bucales, con el fin de limpiarlos, perfumarlos, modificar su aspecto y protegerlos o mantenerlos en buen estado y prevenir o corregir los olores corporales[...]”.³⁸

En términos jurídicos “decisión” se refiere al acto jurídico comunitario que busca alcanzar ciertos objetivos para delimitarlos a sujetos concretos y que se deben cumplir de manera obligatoria para todos los Estados vinculantes sin dejar alguna discrecionalidad.³⁹

Por lo tanto, esta decisión 516 que fue publicada el 2002 por la Comunidad Andina se aplica a los países que la comprenden que son: Bolivia, Colombia, Ecuador y Perú.⁴⁰ El objetivo principal de esta decisión es direccionar los lineamientos generales de todo producto que se considera cosmético, en donde está incluido los productos de higiene bucal, desde su información técnica hasta su legislación en control y comercio.

En Perú, el año 2001 se aprobó la “Norma Técnica Sanitaria para la adición de fluoruros en Cremas Dentales, Enjuagatorios, y otros productos utilizados en la Higiene Bucal” donde se detalla que una pasta dental se considera producto cosmético, si es que se cumple un rango de concentración de fluoruro delimitando entre 0 a 1500ppm. Concentraciones superiores a 1500ppm de fluoruro deberán considerarse como medicamentos.¹⁹ Adicionalmente se especifica que las cremas dentales 1100ppm serán indicadas para niños mayores de 6 años y adultos. Esta normativa declara que concentraciones convencionales de fluoruro (1000 hasta

1100ppm) puede ser indicadas para niños y adultos y que se rotule en el envase la advertencia: “No se recomienda el uso en menores de 6 años”.¹⁹

La misma resolución indica que para los niños menores de 6 años las concentraciones de fluoruro en cremas dentales deben ser de 250 a 550ppm.¹⁹

Se indica que las pastas dentales que contenga la concentración de 1000 a 1500ppm de fluoruro, deberá presentar mínimo 600ppm de flúor soluble al año de fabricación y 450 ppm de flúor soluble hasta su expiración.¹⁹

Finalmente, la normativa declara que la supervisión y la vigilancia respecto al uso de fluoruros tanto en cremas dentales, como en otros productos para la higiene bucal, como preventivo de la caries dental, deberá estar a cargo de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (Digemid) mediante monitores biológicos de eficacia y seguridad de los productos.¹⁹

El ministerio de salud el año 2005 redactó la Norma Técnica Sanitaria de Calidad para las Cremas Dentales Cosméticas, donde se detallan los requisitos de calidad, así como también detalles de su rotulado envase y embalaje, y los directrices sobre el contenido se rigen actualmente por la RM.454-2001 SA/DM del 27 de Julio del 2001 anteriormente mencionada.^{15,19}

III.5 Lot Quality Assurance Sampling (LQAS)

Lot Quality Assurance Sampling (LQAS) es una metodología muestreo aleatorio estratificado desarrollada en los años 1920 como método de control de calidad en la producción industrial.⁴¹ Inicialmente fue desarrollado en los Laboratorios Bell (Bell Labs) actualmente llamado Nokia Bell Labs, pero a mediados de 1980 fue adaptado para estudios de evaluación de programas de salud pública en países en desarrollo, el cual continúan siendo utilizados en áreas afines a la salud especialmente epidemiológicos.⁴²⁻⁴⁵

Dodge y Roming (1927) describen en su artículo “*A Sampling inspection*” los fundamentos conceptuales y matemáticos de la metodología LQAS, metodología de muestreo y de análisis, basados en teorías de probabilidades binomial y distribución de Poisson exponencial para construir un modelo matemático capaz de solucionar el problema de la inspección, así como también garantizar un control de calidad en la producción industrial por lote.⁴¹

Esta metodología nace de la problemática de encontrar la manera de minimizar costos en la supervisión de productos del trabajo diario industrial. Se introduce dos conceptos importantes el Riesgo de consumidor (β) y el Riesgo del productor (α), así como también poder encontrar el número menor de muestra para rechazar o no un lote de producción.⁴¹

El Muestreo por Aceptación de Lotes (LQAS), permite evaluar muestras pequeñas de un lote y bajo ciertos criterios de calidad previamente establecidos para aceptar o rechazar un lote. Además, se utiliza para encontrar que el número de unidades a evaluar de interés (unidades defectuosas) en la muestra sea mayor que los estándares predeterminados.

III.6 Metodología de medición de fluoruros

Las técnicas más utilizadas para la cuantificación de iones son cromatográficas, colorimetrías y potenciométricas.

La concentración de fluoruro al ser cuantificada de manera potenciométrica necesita utilizar un ion de electrodo específico, generalmente es un cristal de fluoruro de lantano (LaF_3) que funciona como membrana para la conducción iónica.⁴⁶

De acuerdo con la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) un electrodo selectivo de ion se define como un sensor electroquímico donde el potencial depende logarítmicamente de la actividad en disolución de una especie cargada (ion).³⁵

En la solución donde se espera cuantificar el ion fluoruro, estará en contacto con un alambre de plata cubierto de AgCl de manera que estará conectado al voltímetro. Al momento de contactar la solución con el electrodo selectivo se provocará una asimetría en la distribución de iones fluoruros.

El potencial medido dependerá de la actividad de ion fluoruro de la solución que se describe en la ecuación de Nernst.^{47,48}

$$E = E_0 + S \cdot \log[\text{F}^-]$$

Donde

E = es la medida del potencial de electrodo.

E_0 = es la referencia potencial (una constante)

S = es la pendiente del electrodo (cerca de 57 mV por década de cambio)

$[\text{F}^-]$ = es el nivel de actividad iónica del fluoruro en solución

En este tipo de metodología es necesario utilizar un TISAB (Total ion strength adjustment buffer), permitiendo que regule la fuerza iónica y el pH de la solución para estandarizar las muestras.⁴⁶

IV. OBJETIVOS

IV.1 Objetivo General

- Evaluar y comparar la concentración de fluoruro total, fluoruro soluble total, fluoruro Ionico, y en las pastas dentales de mayor consumo en Lima Metropolitana.

IV.2 Objetivo Especifico

- Determinar la concentración de fluoruro total en las pastas dentales según tipo de marca.
- Determinar la concentración de fluoruro soluble total en las pastas dentales según tipo de marca.
- Determinar la concentración de fluoruro iónico en las pastas dentales según tipo de marca.
- Comparar las concentraciones de fluoruro total, fluoruro soluble total y fluoruro iónico según tipo de marca.
- Comparar y determinar la frecuencia y porcentaje de incumplimiento de la concentración de fluoruro total en las diferentes marcas de pastal dental frente a lo rotulado en el empaque.

V. MATERIALES Y MÉTODOS

V.1 Tipo de estudio

Estudio de tipo transversal, observacional y descriptivo.

V.2 Universo

El universo estuvo conformado por tres lotes de marcas de dentífricos fluorados de mayor consumo en Lima Metropolitana, basándose en previos estudios de mercado de Ipsos Perú⁴⁹, en el rubro de Liderazgo de productos del cuidado personal y limpieza del hogar del 2013 se determinó las marcas de cremas dentales de mayor predominio, para todos los niveles socioeconómicos fueron:

- Marca Colgate® (47%)
- Marca Dento® (25%)
- Marca Kolynos® (20%)

V.3 Muestra

El tamaño de la muestra fue calculado en una calculadora virtual⁵⁰ basado en la metodología LQAS, que es aplicado para la determinación de la calidad del lote en producción industrial. La aplicación de esta metodología ya ha sido aplicada para estudios de fluoruros como el estudio de Raygada⁵¹ y de Jauregui⁵² quienes evaluaron la concentración de fluoruros en agua embotellada y sal de mesa, respectivamente.

V.4 Criterios de Selección

V.4.1 Criterios de inclusión

- Pastas dentales del mismo número de lote dentro de un mismo grupo de marca.
- Pastas dentales de mayor consumo en Lima- Perú según estudios de Ipsos Apoyo.⁴⁹
- Pastas dentales en buen estado de conservación del empaque y se encuentre vigente.
- Pastas dentales que indican en su empaque tener concentración de flúor mayor igual a 1000ppm.

V.4.2 Criterios de exclusión

- Pastas dentales que indiquen en su empaque concentraciones de 500ppm o inferior.

V.5 Variables

- **Concentración de fluoruros**

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	DIMENSION	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	INDICADOR	TIPO	ESCALA DE MEDICION	VALOR
Concentración de Fluoruros	Concentración de Fluoruro Total (FT)	Cantidad total de fluoruro en partes por millón (ppm) en el contenido neto total de una pasta dental.	Cantidad de fluoruro en ppm determinada por un potenciómetro y que representa: $[FT] = [FST] + [Fins]$	Registro del valor en la pantalla del potenciómetro en milivoltios (mV)	Cuantitativa	Razón	Valor fluoruro en ppm (0-∞)
	Concentración de Fluoruro Soluble Total (FST)	Cantidad máxima potencialmente soluble de un compuesto fluoruro (ppm) bajo condiciones experimentales determinadas.	Cantidad de fluoruro en ppm indicada en el potenciómetro y representa: $[FST] = [FPO_3^{2-}] + [F^-]$ si deriva de MFP. $[FST] = [F^-]$ si deriva de NaF.				
	Concentración de Fluoruro Iónico (Fi)	Cantidad de fluoruro (ppm) biodisponible con el potencial de remineralizar la superficie del esmalte.	Cantidad de fluoruro en ppm indicada en el potenciómetro y representa: $[Fi] = [F^-]$ si deriva de NaF o MFP. (anexo 2)				
	Concentración de Fluoruro insoluble (Fins)	Cantidad de fluoruro químicamente enlazado a un agente abrasivo y/o a otro componente de un dentífrico sin actividad anticariogénica. ⁵⁴	Cantidad de fluoruro que representa la diferencia calculada a partir de la concentración de FT-FST o FT - Fi	Resultante de FT-FST o FT - Fi			

Peso bruto = Peso neto + tara

V.6 Técnicas y procedimientos

Fase 1: Identificación de los dentífricos de mayor consumo.

Se realizó una búsqueda de los últimos estudios de mercado de las pastas dentales de mayor consumo en Lima Metropolitana con la finalidad de aplicar la evaluación. La determinación del universo de los dentífricos es sustentada con la información de Ipsos⁴⁹ en su encuesta de Liderazgo de productos de cuidado persona y limpieza del hogar del año 2013, con el objetivo de tener representatividad en el estudio.

Fase 2: Selección de las muestras

Se obtuvo directamente de los centros de mayor distribución de pastas dentales accesible a cualquier persona natural, por ser el nexo entre los productos de fábrica y los centros comerciales (Metro, Tottus, etc.) La cantidad de muestra fue establecida por el método LQAS, mediante el software online (LQAS Sampling Plan Calculator)⁵⁰, donde se indicó que el número de muestras es 19 unidades de cada marca de pasta dental, obtenida por medios propios (anexo 7). La selección de los dentífricos fue de manera aleatoria utilizando una tabla números aleatorios de un mismo lote y con los criterios de selección antes mencionado. (anexo 5 y 6)

Fase 3: Prueba piloto y calibración del potenciómetro

La prueba piloto permitió reconocer el uso de los equipos necesario tanto para la técnica del cálculo del peso de las muestras de pasta dental dentro de los tubos de ensayo de plástico en una balanza analítica, como la construcción de una curva de calibración para una correcta lectura, así como también un eficiente manejo del potenciómetro con el electrodo selectivo para ion fluoruro. Además, se entrenó en el correcto manejo de las diluciones para la construcción de la curva de calibración en concentraciones de 0.5ppm, 1ppm, 2ppm, 4ppm, 8ppm, 16ppm y 32ppm.

Respecto a la calibración del uso del potenciómetro, se entrenó con el responsable del Laboratorio de Investigación de Estomatología (LIDES) quien es un patrón en manejo del instrumento de medida.

Tanto para la prueba piloto y el análisis de las 19 muestras de los tres grupos de pastas dentales se siguió un protocolo de dilución (anexo 3)

De cada dilución preparada (en un rango 0.5ppm a 32ppm de fluoruro), almacenada en frascos de muestra estériles, se extrajo 2 ml con una micropipeta y se colocó en tubos de ensayo de plástico previamente rotulado para evitar confusión.

Adicionalmente se preparó una solución en blanco en un tubo de ensayo (1 ml de agua desionizada y 1 ml de TISAB II Orión) y en otro tubo se utilizó 2 ml de KCl 4 M. Este último permitió proteger el electrodo después de la evaluación de fluoruro en las muestras de pastas dental.

Para una correcta determinación de la curva de calibración se utilizó el programa Excel 2017. Se ingresó los datos de calibración lo que permitió contrastar la concentración teórica y la concentración obtenida experimentalmente, la cual no debe tener una diferencia mayor al 10% y debe existir linealidad entre el milivoltaje (mV) de las disoluciones y el logaritmo de la concentración de fluoruro, así como también tener un slope entre -54 a -60mV para garantizar una correcta medida de las concentraciones. Además, se trabajó a una temperatura constante de 25 grados Celsius en promedio.

En cada tubo de ensayo previamente se colocaron magnetos y sobre una barra magnética agitadora se introdujo el electrodo de fluoruro (un electrodo Combinado Fluoruro Ion Plus Sure-Flow. 9609BNWP, Thermo-Orion, acoplado para la lectura al Multiparamétrico VERSA STAR VSTAR-40A2, Thermo-

Orion), dentro del tubo de ensayo y se registró el valor de milivoltios del potenciómetro en programa. (anexo 3)

Entre lecturas de muestra fue necesario el lavado prolijo del electrodo con agua desionizada y el secado con papel tisú, para evitar la contaminación y garantizar una correcta medida.

Con una curva de calibración aceptable, se realizó el análisis de una pasta dental por cada marca, previamente se codificaron las muestras (α , β , θ) por una persona externa y se siguió el protocolo detallado en un esquema en el anexo 2 explicando en la fase 5 de la sección de técnicas y procedimientos.

Para la ejecución del experimento, todas las pastas se conservaron a temperatura ambiente.

Las tres marcas de dentífricos fueron enmascaradas con letras del alfabeto griego (α , β , θ) por un personal externo quien codificó numéricamente del 1 al 19 las pastas dentales y (F, FST y FT) para diferenciar la porción de fluoruro (operacionalización de variables y anexo 6).

Fase 4: Triple cegamiento de los grupos experimentales, y la Aleatoriedad de las mediciones.

Los cegamientos o enmascaramientos en los experimentos tienen el objetivo de tener mayor objetividad y disminuir el sesgo del investigador. Generalmente son utilizados en ensayos clínicos, pero puede ser aplicados para comparar diversos productos. El simple ciego es el más utilizado, donde el paciente desconoce el grupo asignado, pero el investigador si lo conoce. El doble ciego tanto el paciente como el investigador desconoce la asignación, y el triple ciego se conoce cuando además el análisis y la evaluación de los datos se hace sin conocer la identidad de las asignaciones.

En la ejecución del proyecto como el piloto se utilizó la misma codificación, en además se señaló la cantidad de muestras por partas dental (dos muestras). Para un correcto enmascaramiento se solicitó la colaboración de una persona externa para la extracción de las muestras de pasta dental y su rotulación de cada en los tubos de ensayo. El investigador solo recibió la dilución y realizó los cálculos de los diferentes fluoruros de cada muestra y anotó los valores en una ficha de tabulación impresa. (Ver anexo 1)

Todas las pastas dentales ubicadas en una caja se extrajeron de manera aleatoria para su medición.

Finalmente, con todos los datos registrados se procedió analizar estadísticamente apoyado con el programa Stata 12.

Fase 5: Preparación de las muestras

El procedimiento para la preparación de las muestras de pastas dentales constó de tres etapas, cada etapa correspondió a la obtención de: Fluoruro total (FT), Fluoruro soluble total (FST) y Fluoruro Ionico (Fi), y por cálculo matemático se obtuvo el valor del fluoruro insoluble (Fins). En un flujograma se detalla la ruta de los procedimientos para los análisis del fluoruro de las muestras de pasta dental (anexo 2).

Determinación del fluoruro total (FT) en pasta dental

- 1) Se procedió a tarar el peso cada tubo de ensayo de plástico en una balanza analítica. Sin quitar el tubo de la balanza, y con una espátula estéril de plástico se extrajo una muestra de pasta dental y se colocó en lo más profundo del tubo de ensayo calculando que tenga un peso de $100 \pm 10\text{mg}$. El valor registrado se anotó en una tabla diseñada en el anexo 1. Antes del cálculo del peso de las muestras de cada pasta dental se eliminó la primera porción de esta.
- 2) Se agregó a la preparación 10ml de agua desionizada, medido con una fiola calibrada en 10ml.
- 3) Se utilizó un vortex mixer (eurolab) para homogenizar la mezcla.
- 4) De la suspensión se obtuvo 0.25ml utilizando una micropipeta y se trasladó a un nuevo tubo de ensayo previamente rotulado, luego se le agregó 0.25ml de ácido clorhídrico (HCl) de concentración de 2 molar y se taparon las muestras con parafilm para evitar que el vapor de agua o las gotas condensadas de la tapa entren en los tubos de ensayo y evitar la alteración de las diluciones de las muestras preparadas.
- 5) Posteriormente se llevaron las muestras en gradillas al baño maría a una temperatura constante de $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ por una hora.
- 6) Se procedió a sacar las muestras del baño de maría, y luego de destapar los tubos de ensayo, se agregó 0.50 ml de hidróxido de sodio (NaOH) a 1 M. (para bajar la acidez de la muestra)
- 7) Luego se le agregó 1ml de esta mezcla se le agrega el TISAB II, además se le colocó una pequeña barra magnética dentro del tubo de ensayo que estuvo funcionando durante la lectura del potenciómetro.
- 8) El electrodo de ion selectivo de fluoruro se introdujo en el tubo de ensayo para en análisis de la muestra y se registraron tres lecturas por cada muestra y se obtuvieron dos muestras de cada pasta dental. Se lavó con agua desionizada y se limpió el electrodo con papel tisú después de cada lectura entre las muestras,

y mientras no se estuvo realizando lecturas se colocó el electrodo en un tubo de ensayo con 2 ml de KCl 4 M.

Determinación del fluoruro soluble total (FST) en pasta dental

- 1) A partir de la suspensión obtenida con la muestra con 10ml de agua desionizada del procedimiento anterior, se llevaron los tubos de ensayo a una centrifuga a 3000 rpm por 10 minutos, con el objetivo de tener un sobrenadante y un precipitante.
- 2) Solo se extrajo 0.25ml del sobrenadante con una micropipeta y se trasladó a un nuevo tubo de ensayo, y luego se le agregó 0.25 ml de HCl a 2M.
- 3) Luego se sumergió al baño maría a una temperatura constante de 45 °C, por una hora, previamente tapando cada tubo de ensayo con parafilm.
- 4) Se sacaron las muestras del baño maría y se le agregó 0.50ml de hidróxido de Sodio (NaOH) 1 M.
- 5) Finalmente, se le agregó a cada muestra 1 ml de TISAB II a 2 Molar.
- 6) Se procede a la lectura.

Determinación del fluoruro iónico (FST) en pasta dental

A partir de las muestras obtenidas después del centrifugado y que solo fue utilizado 0.25 ml de sobrenadante para el cálculo de FST, se extrajo nuevamente 0.25ml a otro tubo de ensayo debidamente rotulado, y se le añadió 1 ml de TISAB II.

Con una micropipeta se le agregó 0.50ml de NaOH 1 M, y antes de agregar el ultimo reactivo (0.25 ml de HCl, 2 M) se preparó todo para una lectura lo más inmediato posible luego de agregar el ácido, como se indica en el anexo 2.

V.7 Plan de análisis

Los datos de este estudio fueron ingresados al programa de Excel 2016, que contuvo una plantilla para calcular la ecuación de la curva de calibración. Así como los cálculos de concentración de fluoruros para cada pasta dental. Se procedió a obtener una media con su respectiva desviación estándar. Se aplicó la prueba Shapiro-Wilk y Test de Bartlett para verificar normalidad y homogeneidad de los datos respectivamente, y poder ejecutar pruebas paramétricas. Se aplicó prueba estadística de ANOVA de una vía, con un 95% de confianza para comparar medias entre los grupos; luego se aplicaron pruebas *ad-hoc* (Bonferroni), mediante el software Stata 12.⁵⁵

V.8 Consideraciones éticas

El proyecto fue aprobado al Comité de Investigación de la Facultad, luego fue enviado y aprobado de por el Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia para obtener el permiso de ejecución del proyecto. Se registró el proyecto en el SIDISI con el código 101891, con el nombre del investigador y los asesores.

VI. RESULTADOS

La concentración promedio de fluoruro total (FT) en la marca alfa fue de 1471.8ppm con una desviación estándar de 32.4ppm y con valores mínimo y máximo de 1426.9 y 1530ppm, respectivamente. La concentración promedio de FT en la marca beta fue de 1391ppm con una desviación estándar de 41.3ppm y con valores mínimo y máximo de 1313.7 y 1499.1 ppm, respectivamente. Las concentraciones promedio de FT en la marca theta fue de 1499.1 ppm con una desviación estándar de 30.8 ppm y con valores mínimo y máximo de 1440.2 y 1545 ppm, respectivamente. (Tabla 1 y Gráfico 1)

La concentración promedio de fluoruro soluble total (FST) en la marca alfa fue de 1177.2ppm con una desviación estándar de 25.4 ppm y con valores mínimo y máximo de 1114.1 y 1220.3 ppm, respectivamente. La concentración promedio de FST en la marca beta fue 1212.7 ppm con una desviación estándar de 31.1ppm y con valores mínimo y máximo de 1148.6 y 1258.5 ppm, respectivamente. Las concentraciones promedio de FST en theta fue de 1561.3 ppm con una desviación estándar de 54.3ppm y con valores mínimo y máximo de 1437.6 y 1679.8 ppm, respectivamente (Tabla 2 y Gráfico 2)

La concentración promedio de fluoruro iónico (Fi) en la marca alfa fue de 266.3 ppm con una desviación estándar de 9.8 ppm y con valores mínimo y máximo de 256.9 y 300.5 ppm, respectivamente. La concentración promedio de Fi en beta fue de 385.6 ppm con una desviación estándar de 22.1 ppm y con valores mínimo y máximo de 313.6 y 408.4 ppm, respectivamente. La concentración promedio de Fi en theta fue de 1521 ppm con una desviación estándar de 39.6 ppm y con valores mínimo y máximo de 1433.6 y 1583.5 ppm, respectivamente. (Tabla 3 y Gráfico 3)

Entre todas las marcas de pasta dental, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$) en la concentración de fluoruros total (FT), fluoruro soluble total (FST) y el fluoruro Iónico (Fi). (Gráfico 4)

La concentración de fluoruro total calculado versus lo rotulado se encontraron diferencias según marca. En la marca alfa, el 73.68% (14 unidades) cumplen con la concentración rotulada (1500 ppm) considerando un $\pm 5\%$ de variación de la concentración de fluoruro total establecida por el fabricante. Solo el 26.32% (5 unidades) no cumplen con la concentración rotulada, encontrándose por debajo del límite inferior ($<1450\text{ppm}$). En la marca beta se encontró el 31.58% (6 unidades) cumplen con la concentración rotulada (1450 ppm) considerando un $\pm 5\%$ de variación de la concentración de fluoruro total establecida por el fabricante. En este grupo, se encontró que 68.42% (13 unidades) no cumplen con la concentración rotulada, encontrándose por debajo del límite inferior ($<1400\text{ppm}$). Finalmente, la marca theta se encontró que el 63.16% (12 unidades) cumplen con la concentración rotulada (1450pppm) considerando un $\pm 5\%$ de variación de la concentración de fluoruro total establecida por el fabricante. Solo el 36.84% (7 unidades) no cumplen con la concentración rotulada, encontrándose por encima del límite superior ($>1500\text{ppm}$) (Grafico 5).

Tabla 1. Concentración de Fluoruro Total (FT) en ppm por marca de dentífrico de mayor consumo en Lima-Metropolitana

Marca	n	Media	D.E	Me	Mínimo	Máximo	CV	IC 95%	p
Alfa^a	19	1471.87	32.41	1465.9	1426.5	1530	0.22	1456.25 - 1487.49	0.0001*
Beta^b	19	1391.0	41.39	1379.7	1313.7	1499.1	0.29	1371.05 - 1410.95	
Theta^t	19	1479.5	30.38	1466.8	1440.2	1545.0	0.20	1464.86 - 1494.14	

*ANOVA $p < 0.05$ significativo

F=37.17 a-b, b-t; $p < 0.05$ significativo (Bonferroni)

Tabla 2. Concentración de Fluoruro Soluble Total (FST) en ppm por marca de dentífrico de mayor consumo en Lima-Metropolitana

Marca	n	Media	D.E	Me	Mínimo	Máximo	CV	IC 95%		p
Alfa^a	19	1177.2	25.42	1181.8	1114.1	1220.3	0.21	1164.95	1189.45	0.0001*
Beta^b	19	1212.74	31.19	1218.6	1148.6	1258.5	0.25	1197.71	1227.77	
Theta^t	19	1561.34	54.35	1552.5	1437.6	1679.8	0.34	1535.14	1587.54	

*ANOVA $p < 0.05$ significativo

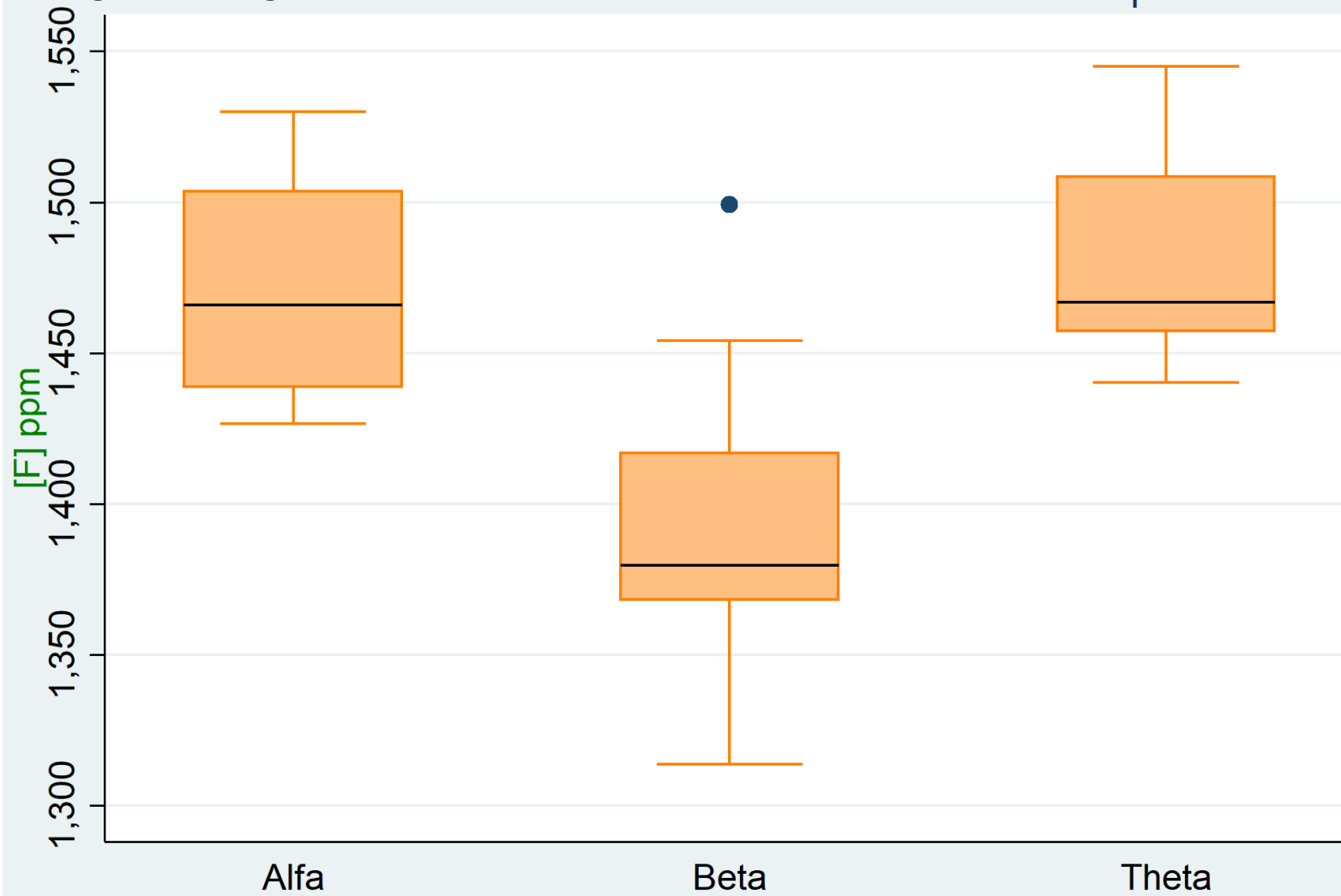
F=561.58 a-b, a-t, b-t; $p < 0.05$ significativo (Bonferroni)

Tabla 3. Concentración de Fluoruro Iónico (Fi) en ppm por marca de dentífrico de mayor consumo en Lima-Metropolitana.

Marca	n	Media	D.E	Me	Mínimo	Máximo	CV	IC 95%		p
Alfa	19	266.34	9.82	265.2	254.9	300.5	0.036	261.61	271.07	0.0001*
Beta	19	385.60	22.16	394.2	313.6	408.4	0.057	374.92	396.28	
Theta	19	1521.46	39.65	1519.5	1433.6	1583.5	0.026	1502.35	1540.57	

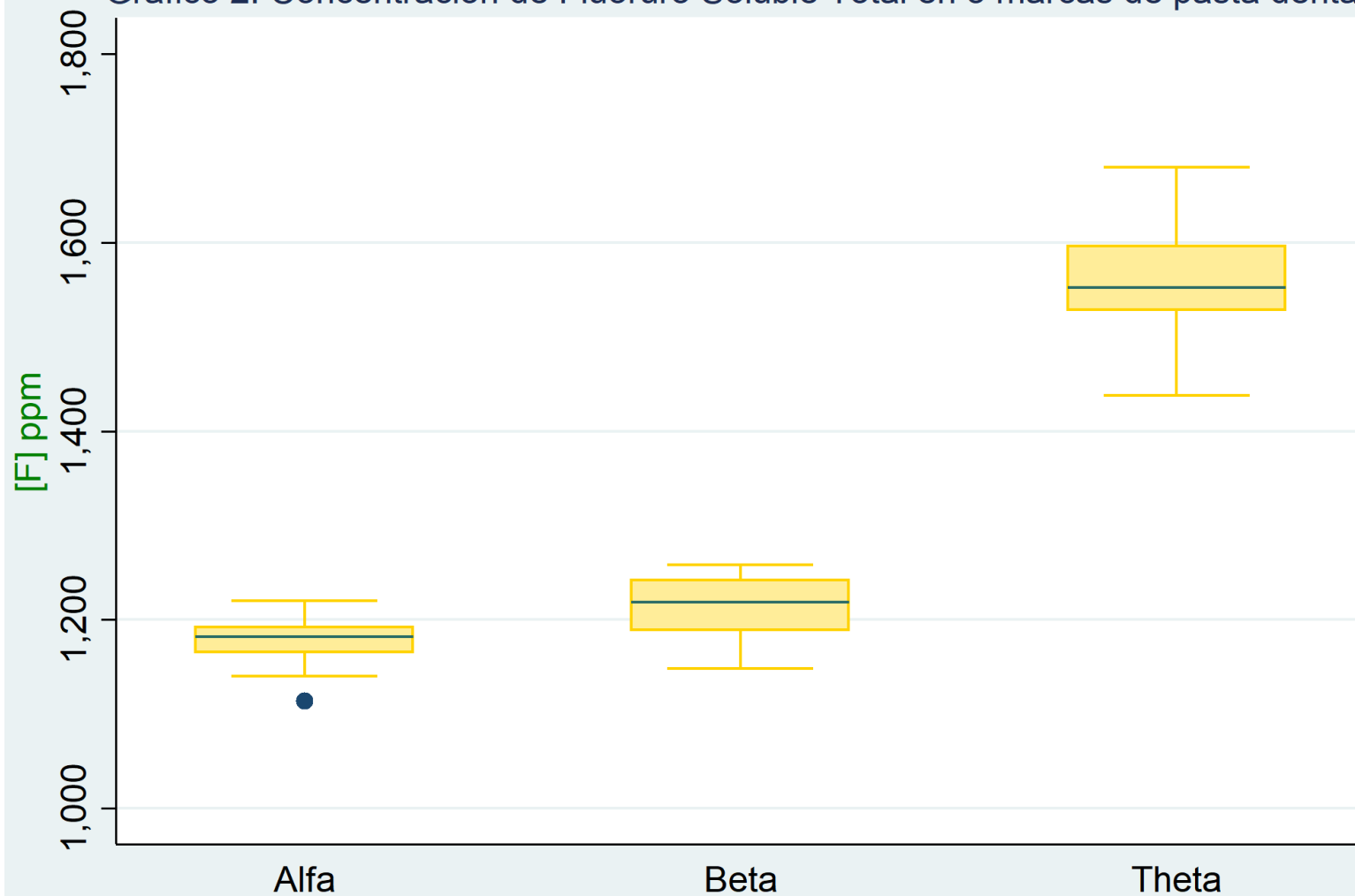
*ANOVA $p < 0.05$ significativo F=12664.67 a-b, a-t, b-t; $p < 0.05$ significativo (Bonferroni)

Grafico 1. Concentración de Fluoruro Total en 3 marcas de pasta dental



Fuente: Datos obtenidos LIDES-2018

Grafico 2. Concentración de Fluoruro Soluble Total en 3 marcas de pasta dental.



Fuente: Datos obtenidos LIDES-2018

Grafico 3. Concentración de fluoruro iónico en 3 marcas de pasta dental



Fuente: Datos obtenidos LIDES-2018

Grafico 4. Comparacion de medias del FT, FST y Fi en 3 marcas de pasta dental de mayor consumo

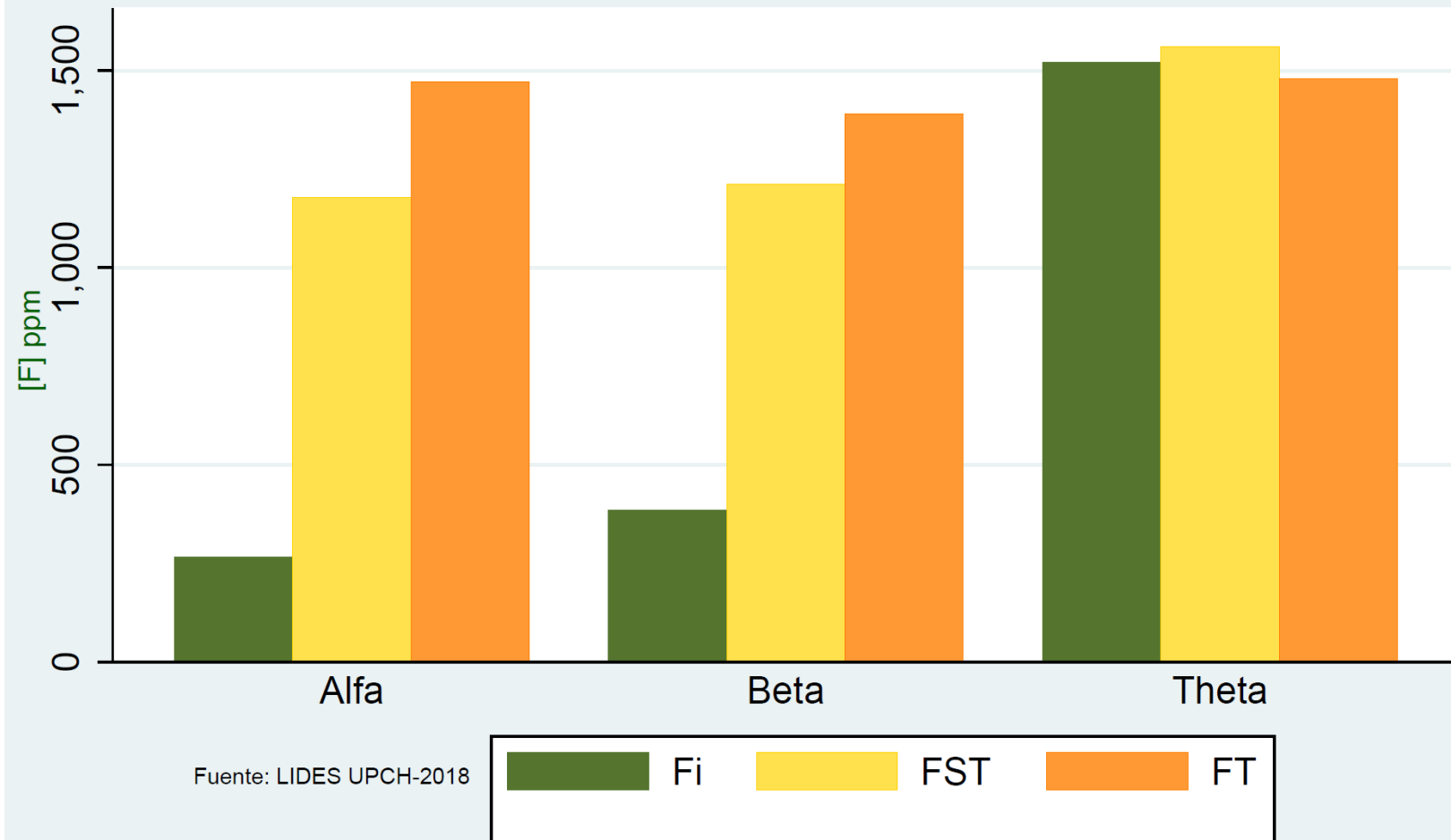
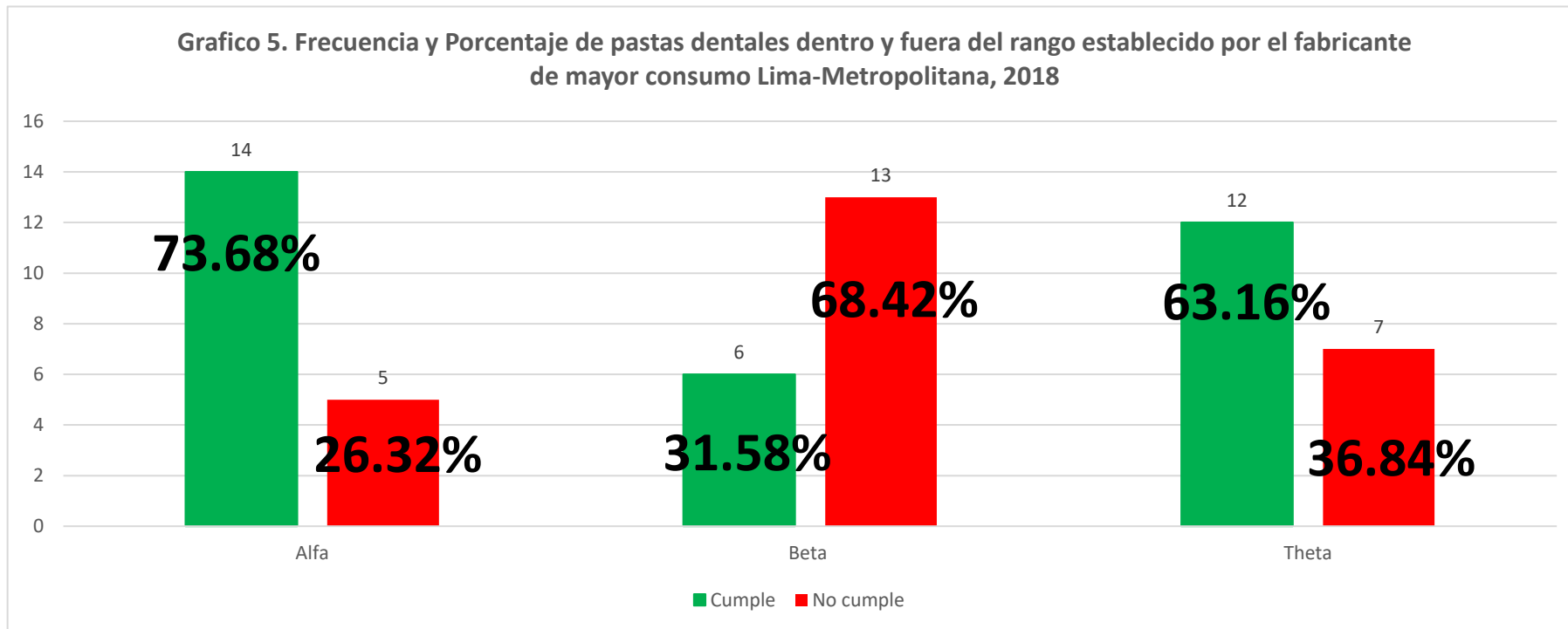


Grafico 5. Frecuencia y Porcentaje de pastas dentales dentro y fuera del rango establecido por el fabricante de mayor consumo Lima-Metropolitana, 2018



Fuente: LIDES-UPCH 2018

VII. DISCUSIÓN

En los últimos 50 años, la prevención de la caries dental ha tenido importancia por las autoridades sanitarias de salud bucal en el mundo, y los científicos han buscado demostrar nuevas evidencias de la efectividad de medidas preventivas como mejorar mecanismos de disponibilidad de fluoruros sea por vía sistémica o por vía tópica, como es el caso de las pastas dentales. Este producto ha contribuido a disminuir la prevalencia de caries dental en la población dado que esta enfermedad es considerada un problema de salud pública. Por otro lado, es importante que los productos destinados para la población, tales como los destinados a consumo (alimentos), medicación o de carácter preventivo, sean controlados por parte de las instituciones para garantizar estándares mínimos que respalden el propósito de dichos productos. En Perú, una pasta dental, de acuerdo con las normas vigentes, es considerada un producto cosmético, sin embargo, este producto está destinado para ser un producto preventivo permitiendo la autoadministración de fluoruros de manera tópica por la población.

Esta investigación tuvo el propósito de evaluar distintas fracciones del fluoruro en los dentífricos de mayor consumo en Lima Metropolitana, mediante potenciometría directa utilizando un electrodo de ion selectivo para fluoruros y respaldando la selección y tamaño de la muestra en un lote aleatorio por marca, mediante la metodología LQAS.

En el proceso de análisis de muestras de las pastas dentales, para garantizar una precisión y exactitud de las medidas en el proceso, se elaboró una curva de calibración lineal, obteniendo un valor cercano a la unidad ($r^2 = 0.9996$), esto significa que los datos, registros en milivoltaje (mV) tienen una función lineal dependiente del logaritmo de la actividad iónica de los fluoruros patrones,

obteniendo la exactitud de las medidas en cada dilución patrón, con un error absoluto menor al 10%.

Al determinar las concentraciones de fluoruro total (FT) en los tres lotes de las diferentes marcas se encontró diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$), resaltando que la concentración media del grupo beta fue de 1391ppm. La prueba de Bonferroni ayudó a determinar que solo entre la marca alfa y theta no hay diferencias significativas (alfa:1471.8ppm, theta:1479.5ppm); pese a que difieren en su rotulación 1500ppm y 1450ppm, respectivamente. Estos resultados significarían que, entre los lotes de dentífricos de distintas marcas, pero de misma rotulación (1450ppm F), hay diferencias de concentración de fluoruro total. El coeficiente de variabilidad (CV) de beta fue de 0.29, siendo el grupo con mayor variabilidad de los datos hallados en este lote, lo que puede estar explicado por diferencias en la homogeneidad de la adicción de fluoruros a los dentífricos de los diferentes lotes. Este hallazgo concuerda con lo reportado en el 2015 por Ross⁵⁴ quien, en un estudio similar sobre la concentración de fluoruro total y biodisponible en 28 pastas dentales, comercializadas en Sudáfrica encontraron que existen diferencias estadísticamente significativas entre el fluoruro total rotulado y lo calculado, resaltando que solo el 78.6% contenían niveles aceptables de fluoruro biodisponible. La biodisponibilidad es entendida como el grado en que una sustancia está disponible en el sitio de actividad fisiológica.

Ross en su trabajo de investigación, explica que el termino de Fluoruro Total puede ser definido de dos formas, dependiendo de la molécula de fluoruro presente. Cuando la molécula es (NaF, NH₄F, SnF₂) el FT, se calcula en términos de Fluoruro Iónico (Fi) y el Fluoruro insoluble (Fins), pero cuando se refiere a la molécula de monofluorofosfato de sodio MFP (Na₂PO₃F), se calcula en términos de FST y Fins.⁵⁴

En el presente estudio, cuando se determinó las concentraciones de fluoruro soluble total (FST) entre los tres lotes diferentes se encontraron diferencias significativas. El test Bonferroni permitió establecer que estas diferencias se encuentran entre todos los grupos evaluados (alfa: 1177.2ppm; beta:1212.7ppm; theta:1561.3ppm). Sin embargo, solo el grupo theta presentan valores mínimo y máximo de 1437.6 y 1679.8 ppm, respectivamente, marcado una diferencia de más de 340ppm respecto a las medias de la marca alfa y beta. Esto quiere decir que en términos de solubilidad total del fluoruro entre alfa y beta existe menor diferencia de FST. El gráfico 2 evidencia la diferencia del grupo theta distintivamente alejado de las otras dos marcas. Entre estas dos últimas marcas, también existen diferencias, la causa de estas discrepancias puede ser explicado por las diferentes moléculas de fluoruro (NaF y Na₂FPO₄ y sus combinaciones). El grupo theta contiene fluoruro de sodio (NaF), esta es una molécula iónica y por tanto altamente soluble en compuestos polares como el agua, es decir, es mucho más factible obtener fluoruro de un compuesto iónico, que de una molécula con enlaces covalentes como en el caso del MFP.

Shibu *et al.* en un estudio similar realizado el 2015 en la India, determinaron la concentración de fluoruro total (FT) y fluoruro soluble total (FST), denominando a este último como “fluoruro libre”. Doce marcas de pastas dental fueron evaluadas, utilizando la misma metodología que nuestro estudio.⁵⁶ En este estudio los dentífricos evaluados en casi todas las marcas, el fabricante indicó concentración total de fluoruro de 1000ppm. Solo cinco marcas de dentífricos mostraron que su FT calculado (41.6%) fueron consistentes con lo especificado considerando el $\pm 5\%$ de variabilidad. Además, se encontró que el cálculo de FST en la mayoría son similares al FT, sin embargo, de acuerdo con otros estudios por Cury *et al.*, estos resultados no serían los óptimos para tener un efecto preventivo

pues tendría que alcanzar un mínimo de 1000ppm de fluoruro soluble para su biodisponibilidad.

A partir de los resultados del presente estudio se desprende que para el cálculo de óptima biodisponibilidad del fluoruro debiera estimarse un Rango significativo de Biodisponibilidad de fluoruro (1000ppm \pm 5%), entendido como el rango mínimo dentro del cual los valores de FST y/o F iónico deberían alcanzar para considerar a un dentífrico, con el potencial mínimo preventivo.

Entre el estudio de Shibu *et al.*⁵⁶ y Ross⁵⁴ se puede apreciar que el término “fluoruro soluble total (FST)” puede ser sinónimo de “fluoruro biodisponible” o “fluoruro libre”, debido a que ambos utilizan el mismo protocolo en su cálculo, sin embargo, existen estudios como el de Farooq *et al.*⁵⁷, que el 2018 publicaron un estudio piloto en Arabia Saudita para evaluar la concentración de FT y FST, en cinco marcas de pastas dentales indicadas para niños. Este estudio nos muestra que no hay una única forma de medir el FT y FST mediante metodologías potenciométricas. La diferencia de protocolos daría lugar a inconsistencias. La necesidad de estandarizar una metodología es importante puesto que permite la comparación de estudios a futuro. En su estudio, reconocen que existen inconsistencias entre el FT calculado y lo indicado por el fabricante, sin embargo, ni lo declarado ni lo calculado y menos aún el FST en las pastas estudiadas, tuvieron la concentración de fluoruros adecuadas para considerarlas con efectos preventivos.

En el presente estudio, la concentración de fluoruro Iónico (Fi) en las pastas dentales mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$) entre todas las marcas, sin embargo, el mismo patrón diferencial que se muestra en el gráfico 4 entre la marca alfa y beta obteniendo promedios inferiores a 500ppm. Solo el grupo theta, la discrepancia entre el FST y Fi total es menor, respecto a todos los grupos evaluados por marca. Esto puede ser explicado por que el grupo theta presenta en su composición solamente NaF, y el FST podría ser equivalente

al Fi. Solo cuando una pasta dental esta formulada con MFP, la diferencia entre FST y Fi se hace mucho más evidente. Nuestros resultados de Fi fueron muy similares a los reportados por Carrera *et al.*⁵⁸ quienes realizaron un estudio similar con el objetivo de determinar la concentración del fluoruro total y soluble en dentífricos comercialmente disponibles en la población chilena. Se evaluaron 18 pastas dental cada una de diferentes marcas y se utilizó el mismo protocolo que nuestro estudio para determinar el FT, FST y Fi. Este estudio tuvo similares resultados al comparar Fi de las pastas dentales formuladas solo NaF, solo MFP y la combinación de MFP 0.76% y NaF 0.1% obteniendo valores de 1508.8, 455.3 y 333ppm, respectivamente.

En el 2012 Giancaman *et al.*⁵⁹ en un estudio evaluó la concentración de fluoruros en los dentífricos comercializados indicados para niños en Chile, con el objetivo de determinar la porción de fluoruro soluble y discutir el lineamiento de las políticas de regulación de uso de fluoruro en las pastas dentales. Se evaluaron 3 pastas dental por cada marca dental y se consideraron doce marcas de las cuales solo tres declaran tener concentraciones mayores a 1000ppm (n=2; 1100ppm y n=1 1450ppm), esto quiere decir que solo el 25% (tres marcas de pastas dental) están siendo indicadas para niños de forma correcta según la evidencia disponible, pero no se conoce si son las de mayor consumo en la población chilena. El estudio concluye que ocho marcas de pasta dental son consistentes con lo declarado por su manufactura, solo dos marcas presentaron valores inferiores y 2 valores superiores considerándose un $\pm 5\%$ de variabilidad respecto de su valor rotulado.

Este criterio fue incluido en nuestro estudio, y los resultados obtenidos nos muestran que en dos marcas distintas más del 50% cumplen con lo establecido como se muestra en el grafico 5. El grupo alfa y theta tienen un 73.68% (n=14) y 63.16% (n=12) de cumplimiento con lo rotulado, respectivamente. Solo el grupo beta presentó un 68.16% de incumplimiento (n=13); lo cual sugiere que el control

de la concentración de fluoruro total en esta marca dentro de un mismo lote no es tan eficaz como en las otras marcas estudiadas. De acuerdo con el artículo 3, inciso f, de la RM N 454-2001-SA/DM (Norma técnica Sanitaria para la adicción de fluoruro en cremas dentales, enjuagatorios y otros productos utilizados en la higiene Bucal) se indica textualmente que “las cremas dentales cuya concentración es de 1000 a 1500ppm F, deberán presentar como mínimo 600ppm de flúor soluble, al año de fabricación y 450ppm de flúor soluble hasta su expiración.”¹⁹ Nuestros resultados al comparar la norma técnica actual nos indica que solo cuando se expresa el flúor soluble en términos de FST estaríamos cumpliendo la actual normativa, pero en función al Fi el de biodisponibilidad inmediata de mayor probabilidad, solo un grupo cumpliendo la norma (grupo theta). Los grupos de dentífricos alfa y beta, formulados con MFP no alcanzarían los valores mínimos de 600 ppm (alfa=266.34ppm; beta=385.60ppm) como lo indica la norma pese a que no se considera que este sería el fluoruro soluble que debería tener al año de fabricación. Sin embargo, la norma con la evidencia disponible debe ser corregida para puntualizar que el fluoruro soluble ya sea el FST o Fi deben cumplir con el rango significativo de Biodisponibilidad de fluoruro (1000ppm \pm 5%), valores inferiores a este rango debería considerarse como dentífricos inadecuados para considerarlos con efectos preventivos frente a la caries dental.

La normativa técnica sanitaria de calidad para las cremas dentales cosméticas, se indica que las inspecciones de las cremas dentales deberán ser realizadas por los inspectores de la DIGEMID, quienes podrán tomar las muestras tanto desde las líneas de producción, como de bodegas o distribuidoras. El análisis del producto terminado según lo reglamentado debe ser realizado por el Centro de Control de Calidad del Instituto Nacional de Salud (INS).¹⁵

En el 2017, Constanza *et al.*⁶⁰ en un estudio longitudinal evaluaron la estabilidad química de las pastas dentales fluoradas chilenas, aplicando la misma metodología que nuestro estudio. Éste comprendió una ampliación de un estudio previamente realizado por Giancaman *et al.*⁵⁹ en el 2012, en este nuevo estudio permitió evaluar la concentración de fluoruro total y fluoruro soluble total luego de un año de almacenamiento a temperatura ambiente, encontrando que el FST a través del tiempo no sufre una relevante degradación en la mayoría de las muestras estudiadas, salvo en algunas excepciones, concluyendo que el FST se reduce principalmente por una inapropiada combinación entre la sal fluorada y su abrasivo o por una hidrólisis del MFP dentro del tubo de pasta dental durante su almacenamiento. El estudio en Chile muestra que la mayoría de las pastas dentales contienen una correcta combinación entre la sal fluorada usada y su abrasivo, salvo una marca donde se encontró la combinación inadecuada (NaF con Silica y Fosfato di cálcico). El estudio nos indica que las pastas dentales formulas con NaF deben contener un abrasivo inerte, como los abrasivos de sílice. (SiO₂). Solo cuando es formulado con MFP (Na₂FPO₄) debe contener abrasivos basados en calcio.

En nuestro estudio dos de las tres marcas estudiadas presentaron una correcta combinación entre el fluoruro y su respectivo abrasivo, solo la marca que presentaron dos tipos fluoruros en distinta proporción (MFP 0.76% y NaF 0.1%) con una concentración total rotulada de 1450ppm F, contenía un abrasivo inadecuado basado en calcio (Fosfato dicálcico bihidratado) este componente solo sería incompatible con la porción de fluoruro de sodio (NaF) y químicamente se conoce que puede generar fluoruro de calcio dentro del tubo de la pasta dental (CaF₂), lo cual formaría fluoruro insoluble el cual no es biodisponible como medida preventiva.

Recién el 2015, el Ministerio de Salud en Chile, publicó una resolución exenta N° 727 sobre la Norma General Técnica N°105 sobre “Usos de fluoruros en la

prevención” para modificar y especificar ciertos criterios sobre la concentración de fluoruro adecuada para los dentífricos.⁶¹ En esta norma se señala que las pastas dentales consideradas como especiales deben cumplir el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Cosméticos y las consideradas como producto farmacéutico deberán regirse por el reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano. La principal modificación de la resolución es que tanto a niños como adultos la concentración efectiva radica a partir de las 1000ppm diferenciando la forma de su dosificación, basando sus normas en los estudios de revisiones sistemáticas sobre la efectividad del fluoruro en pastas dentales.⁶¹ A diferencia de la normativa peruana la cual debe ser actualizada por parte de las autoridades correspondientes, para que estas normas sean respaldadas por las últimas recomendaciones de los estudios vigentes de mayor evidencia. Es necesario actualizar la concentración de fluoruro en los dentífricos que se están indicando para los niños, pues las evidencias confirman que concentraciones bajas 500ppm de fluoruro no tienen un efecto preventivo, y solo en concentraciones de 1000ppm, se pueden apreciar estos efectos. Este estudio además nos podría indicar que el fluoruro que debemos analizar con mayor detalle es el fluoruro Iónico (Fi), puesto que es el fluoruro más próximo a la realidad debido a sus condiciones experimentales. Además de acuerdo con los resultados de cada grupo, se evidencia que solo el grupo formulado con NaF se obtienen valores de Fi más cercanos a lo rotulado, lo cual refleja que lo rotulado y el fluoruro biodisponible tendría valores más coherentes. Los grupos formulados con MFP y combinados solo presentan un Fi inferiores a 500ppm lo cual podría sugerirnos que es la biodisponibilidad del fluoruro dependerá del tipo de molécula, así como también un correcto abrasivo para evitar la formación de fluoruro insoluble. Una importante contribución en Perú, por parte del Ministerio de Salud, fue la publicación de el manual clínico para la prevención, diagnóstico y tratamiento de caries dental en niños y niñas. Es un buen referente, basado en estudios de alto

nivel, señalando que la concentración de las pastas dentales fluoradas de 1000 a 1500ppm para niños desde la erupción de su primer diente.¹⁴ Es necesario modificar las normas referentes a los dentífricos que no ha sido actualizada desde el 2001 donde aún se están diferenciando la concentración de fluoruros dependiendo de la edad, cuando esta debe variar en su dosificación.

En otros países, como el caso de Brasil, la última regulación sobre los lineamientos normativos acerca de los dentífricos declarados y publicado en la Resolución N° 79 del 28 de agosto del 2000 ANVISA (*Agência Nacional de Vigilância Sanitária*) determinando que la máxima concentración de fluoruro total para cualquier dentífrico debe ser 1500 ppm y no se debe exceder tal concentración. En una revisión bibliográfica se pone en discusión esta última normativa ya que solo se especifica la concentración total mas no se hace mención de la mínima concentración efectiva del fluoruro soluble la cual tiene el potencial anticariogénico. Finalmente, se concluye que en los mercados de Brasil algunas pastas dentales no contienen más de 1500 ppm de fluoruro total sin embargo contienen menos de 1000 ppm de fluoruro soluble y esto significa que la resolución actualmente simplemente prioriza la seguridad en vez de garantizar el efecto anticaries.⁶²

VIII. CONCLUSION

1. El promedio de la concentración de **Fluoruro Total (FT)** en las 3 marcas, se evidenció diferencias estadísticamente significativas; solo entre 2 marcas de diferente concentración indicada por el fabricante (1500 y 1450ppm), no se encontró diferencia significativa, y solo la marca beta (que presentó una formulación inadecuada entre su abrasivo y su sal fluorada); más del 50% de la distribución de sus datos están por debajo de las otras 2 marcas.
2. El promedio de la concentración de **Fluoruro Soluble Total (FST)** se encontró diferencias estadísticamente significativas entre todas las marcas, y todas presentaron concentraciones por encima de los 1000ppm de F.
3. El promedio de la concentración de **Fluoruro Iónico (Fi)** se encontró diferencias estadísticamente significativas, en este caso las diferencias aumentaron considerablemente, encontrado que dos marcas, entre ellas la marca peruana, presentaron concentraciones por debajo de 500ppm. Solo una demostró tener una marca presento concentraciones por encima de 1000ppm.
4. Dos marcas revelaron concentraciones de **FT, FST y Fi** con un patrón similar, solo un tipo de marca (theta) mostró tener las concentraciones de todos sus fluoruros por encima de las 1000ppm.
5. La marca beta presentó en el mayor porcentaje de incumplimiento de FT respecto a lo rotulado de un 63.43% que representa 13 unidades; seguido de la marca theta que presento un 36.84% (7 unidades) y el grupo alfa con 26.32% (5 unidades).

IX. RECOMENDACIONES

1. Replicar estudios aplicando la metodología LQAS para evaluar los dentífricos bajo otras variables (ejemplo: condiciones de almacenaje, temperatura, tiempo) en otras regiones del país.
2. Realizar estudios con una metodología estandarizada para evaluar la estabilidad química del fluoruro en las pastas dentales peruanas.
3. Promover el uso correcto de la combinación entre el abrasivo y su respectiva molécula de fluoruro para disminuir la posibilidad de formación de fluoruro insoluble (CaF_2) dentro del tubo de la pasta dental.
4. Actualizar las normativas peruanas respecto a las indicaciones de su concentración y dosificación de dentífricos para su efectividad, basado en la evidencia disponible de mayor nivel.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Salud Bucodental.. Centro de prensa. N°318. [Online].; 2012 [cited 2017 Diciembre 11. Available from: [HYPERLINK "](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs318/es/) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs318/es/> <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs318/es/> .
2. Ministerio de Salud del Perú. Prevalencia Nacional de Caries Dental, Fluorosis del esmalte y Urgencia de tratamiento en escolares de 6 a 8, 10,12 y 15 años, Perú. 2001-2002 [Internet]. ; Lima: MINSA;2005 [Citado: 11 diciembre 2017]. Disponible en: http://www.dge.gob.pe/publicaciones/pub_caries/prevalencia_caries.pdf.
3. Organización Mundial de la Salud. Políticas Publicas para la Salud. [Online].; 2008 [cited 2017 Diciembre 2017. Available from: [HYPERLINK](http://www.who.int/whr/2008/08_chap4_es.pdf) "www.who.int/whr/2008/08_chap4_es.pdf" www.who.int/whr/2008/08_chap4_es.pdf .
4. ADA. Fluoridation Facts. American Dental Association; 2005.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Achievements in public health, 1900–1999: fluoridation of drinking water to prevent dental caries. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1999; 48(41): p. 933–40.
6. ADA. Fluoride: Topical and Systemic Supplements. Oral health topics. Last update: December 4, 2017. [Cited 2017 Dec 19] Available from: <http://www.ada.org/en/member-center/oral-health-topics/fluoride-topical-and-systemic-supplements> December 4..
7. Vallejos R, Tineo P. Administración de fluoruros en salud pública en el Perú. Debilidades y obstáculos. *Rev Estomatol Herediana.* 2015 Ene-Mar; 25(1): p. 78-83.
8. Ministerio de Salud del Perú. Decreto Supremo 015-84-SA. MINSA. 1984.
9. Ministerio de Salud del Perú. Resolución Ministerial 0131-85-SA. MINSA. 1985.
10. Arana AS. Mapeo de sal con flúor en los mercados de la provincia de Trujillo utilizando el sistema de información geográfica. *Rev. Estomatol Herediana.* 2006; 16(1): p. 5-8.
11. Trevejo M. Determinación de la concentración de ion flúor y otros compuestos químicos en los tipos de sal de consumo humano disponibles en un asentamiento humano en Lima, Perú. [Tesis de Bachiller]. Universidad Peruana Cayetano Heredia. 1995.
12. Walsh T, Worthington HV, Glenny AM, Appelbe P, Marinho VC and Shi X. Fluoride toothpastes of different concentration for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan; 20(1): CD007868.
13. Santos AP, Nadanovsky P, Oliveira BH. A systematic review and meta-analysis of the effects of fluoride toothpastes on the prevention of dental caries in the primary dentition of preschool children. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2013 Feb ;41(1):1-12.

14. MINSA. Guía Técnica: Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la caries dental en niños y niñas, aprobada por la R.M. No 422-2017. MINSA. .
15. Ministerio de Salud.. Norma Técnica Sanitaria de Calidad para las Cremas Dentales Cosméticas. 2005.
16. El Peruano. Decreto legislativo N.º 1345. Decreto legislativo que complementa y optimiza el marco normativo para los productos cosméticos, productos de higiene doméstica y productos químicos especializados. [consultado 04 de Julio de 2017]. Disponible en: <http://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/decreto-legislativo-que-complementa-y-optimiza-el-marco-norm-decreto-legislativo-n-1345-1471548-5/>.
17. Gestión. Digemid reafirma que control de cosméticos debe estar a cargo de la Digesa. [consultado 16 de Julio de 2017]. Disponible en: <http://gestion.pe/economia/digemid-reafirma-que-control-cosmeticos-estar-cargo-digesa-2180691>.
18. El Comercio Disponible en: <http://elcomercio.pe/economia/peru/cambios-legales-desatan-debate-mercado-cosmeticos-233054>. Cambios legales desatan el debate en el mercado de cosméticos. [consultado 11 de Julio de 2017]. Disponible en: <http://elcomercio.pe/economia/peru/cambios-legales-desatan-debate-mercado-cosmeticos-233054>.
19. MINSA. Norma Técnica Sanitaria para la adición de Fluoruros en Cremas Dentales Enjuagatorios y otros productos utilizados en la Higiene Bucal. Resolución Ministerial 454-2001-SA/DM. Lima, 27 de marzo del 2001.
20. Contreras J y col. Dentífricos fluorados: Composición. Rev Esp Cienc Salud. 2014;17(2):114-19.
21. Weimark. [Colgate y el origen de las pastas dentales]. [cited 2017 Junio 10. Available from: HYPERLINK " <http://www.weimark.es/brann/colgate-y-el-origen-de-la-pasta-de-dientes/> " <http://www.weimark.es/brann/colgate-y-el-origen-de-la-pasta-de-dientes/> .
22. Lippert F. An introduction to toothpaste - its purpose, history and ingredients. Monogr Oral Sci. Basel, Karger. 2013; 23:1-14.
23. Wefel JS, Faller RV. A History and Update of Fluoride Dentifrices. [Online]. USA: dentalcare.com; 2017 - [Last Revision Date: 04/18/2017; acceded 04th January 2017]. Available on: <https://www.dentalcare.com/en-us/professional-education/ce-courses/ce94>.
24. Muhler JC, Radike AW, Nebergall WH, Day HG, The effect of a stannous fluoride-containing dentifrice on caries reduction in children. J Dent Res. 1954 Oct;33(5):606-12.
25. Amaechi B, Van Loveren C. Fluorides and Non-fluorides remineralization systems. Monogr Oral Sci. Basel, Karger. 2013;23:15-26.
26. Duckworth R. Pharmacokinetics in the Oral Cavity: Fluoride and Other Active Ingredients. Monogr Oral Sci. Basel, Karger. 2013; 23:125-139.

27. Lozano JA. Bioquímica y biología molecular para ciencias de la salud. Tercera ed.: McGraw-Hill Interamericana; 2005.
28. Palomino A. Remineralización con fluoruros. Perú. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Facultad de Estomatología. 2009.
29. Carrillo C. Desmineralización y remineralización. El proceso del balance y la caries dental. Revista AMD. 2010;67(1):30-2.
30. Jensen ME, Faller RV. An update on Demineralization/Remineralization. USA: dentalcare.com; [Last Revision Date: 04/25/2017]. [Online].; 2017 [cited 2018 January 05th. Available from: HYPERLINK "https://www.dentalcare.com/en-us/professional-education/ce-courses/ce7" <https://www.dentalcare.com/en-us/professional-education/ce-courses/ce7> .
31. Cury JA, Tenuta LM. Evidence-based recommendation on toothpaste use. Braz Oral Res. 2014; 28:1-7.
32. Wright JT, Hanson N, Ristic H. Fluoride Toothpaste efficacy and safety in children younger than 6 years. A systematic review. J Am Dent Assoc. 2014; 145:182-189.
33. Pirir H. Determinación de la concentración de flúor, por medio de un método selectivo, en pastas dentales comercializadas en la República de Guatemala. [Tesis de pregrado]. Guatemala: Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala. 2010.
34. Ayala G. Concentración de fluoruro en pastas dentales frente a la variación de temperatura ambiental y el tiempo de almacenamiento de los distritos de Yanacancha y Constitución. Pasco-Perú 2014. [Tesis de pregrado]. Facultad de Ciencias de la Salud Escuela Académico profesional de Odontología, Universidad Privada Norbert Wiener. 2016.
35. IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed, (The “Gold Book”). Compiled by A.D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997) XML on-line corrected version: <http://goldbook.iupac.org> (2006-) created by M Nic, J. Jirat, B. Kosata; updates compiled by A. Jenkins. ISBN 0-9678550-9-8. <https://doi.org/10.1351/goldbook>.
36. Carrera CA, Giacaman RA, Muñoz-Sandoval C, Cury JA. Total and soluble fluoride content in commercial dentifrices in Chile. Acta Odontologia Scandinavica. 2012;70(6):583-588.
37. Benzian H, Holmgren C, Buijs M, van Loveren C, van der Weijden F, van Palenstein Helderman W. Total y fluoruro libre disponible en pastas dentales en Brunei, Camboya, Laos, los Países Bajos y Surinam. Int Dent J. 2012; 62: 213-221.
38. Ministerio de Salud. Armonización de Legislaciones en materia de productos cosméticos. Digemid. [consultado 11 de julio de 2017]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/upload/uploaded/pdf/decision5166.pdf>.

39. Enciclopedia Jurídica. Edición 2014 [internet]. [consultado el 06 /01/18].. Disponible en: <http://www.encyclopedia-juridica.biz14.com/inicio-enciclopedia-diccionario-juridico.html> .
40. Comunidad Andina. Decisión 516. [internet]. [consultado el 06/01/18]. Disponible en: <http://www.comunidadandina.org/Normativa.aspx?GruDoc=07> .
41. Dodge H, Roming H. A method of sampling inspection. *Bell Syst Tech J.* 1929, 8(1):613-631.
42. Lemeshow S, Taber S. Lot quality assurance sampling: single-and double-sampling plans. *World Health Stat Q.* 1991; 44(3):115-32.
43. Lanata C, Black R. Lot quality assurance sampling techniques in health surveys in developing countries: advantages and current constraints. *World Health Stat Q.* 1991;44(3):133-9.
44. Bhuiya A, Hanifi S, Roy N, Streatfield K. Performance of the lot quality assurance sampling method compared to surveillance for identifying inadequately-performing areas in Matlab, Bangladesh. *J Health Popul Nutr.* 2017 Mar;25(1):37-46.
45. CORE Group. Introduction to lot quality assurance sampling basic principles. [Video file]. March 2nd, 2009. [cited August 23rd, 2017] [9:44]. Available on: <https://www.youtube.com/watch?v=YXaZosCLr3U> .
46. Rigalli A, Brun L, Di Loteto V, Pera L. Determinación del flúor en muestras biológicas. Universidad Nacional de Rosario. 2007 Disponible en: <http://hdl.handle.net/2133/6701>.
47. Thermo Fisher Scientific. Thermo Scientific Orion Fluoride Ion Selective Electrode. User manual. 2016 [Internet]. Lima: Thermo Fisher Scientific [Citado 24 Oct 2017] Disponible en: http://www.fondriest.com/pdf/thermo_fluoride_ise_manual.pdf .
48. International Standard. Dentistry Analysis of fluoride concentration in aqueous solution by use of fluoride ion-selective electrode.ISO 19448:2008(E) .
49. IPSOS APOYO Opinión y Mercado Liderazgo de productos de cuidado personal y limpieza del hogar 2013. Marketing Data-Plus [recurso electrónico]..
50. LQAS Sampling Plan Calculator [Online]. Office of Health, Infectious Diseases, and Nutrition, Bureau for Global Health, United States Agency for International Development (USAID). [Accessed 13 Jun. 2017]. Available at:<http://www.brixtonhealth.com/hyperLQAS.html> .
51. Raygada R. Concentración de fluoruros en agua embotelladas de mayor consume en Perú. [Tesis de pregrado]. Perú: Facultad de Estomatología, Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2016. .
52. Jauregui J. Concentración de fluoruro en sal de mesa de mayor consumo en supermercados de Lima-Perú, 2017. [Tesis de pregrado]. Perú: Facultad de Estomatología, Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2017. .

53. Asociación de académicas de la lengua española. (2017). In: Diccionario de la lengua española. 23rd ed. [online] Madrid: RAE. Available at: <http://dle.rae.es/?id=OMLt42i> [Accessed 19 Jun. 2017]. .
54. Ross L. Total and bioavailable fluoride concentrations in commercially available toothpastes in South Africa. [masters thesis]. South Africa: University of the Western Cape. 2015.
55. StataCorp. 2011. Stata Statistical Software: Release 12. College Station, TX: StataCorp LP. .
56. Shibu et al. Total and Free Fluoride concentration in various Brands of Toothpaste Marketed in India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015 Oct; 9(10):9-12.
57. Farooq I. et al. Total and soluble fluoride concentration present in various commercial brands of children toothpastes available in Saudi Arabia. A pilot Study. *Saudi Dental* 2018;30:161-165. .
58. Carrera CA, Giacaman RA, Muñoz-Sandoval C, Cury JA: Total and soluble fluoride content in commercial dentifrices in Chile. *Acta Odontol Scand* 2012;70:583-588. .
59. Giacaman RA, Carrera CA, Muñoz-Sandoval C, Fernandez C, Cury JA: Fluoride content in toothpastes commercialized for children in Chile and discussion on professional recommendations of use. *Int J Paediatr Dent* 2013;23:77-83. .
60. Constanza F, Carrera C, Muñoz-Sandoval C, Cury J, Giacaman R. Stability of chemically available fluoride in Chilean Toothpastes. *Int J Paediatr Dent*. 2017 Nov;27(6):496-505. .
61. Norma General Técnica No 105. Norma de “Uso de fluoruros en la prevención Odontológica”. Ministerio de Salud del Gobierno de Chile Resolución Exenta No 784 del 30 de octubre del 2015. [internet]. [citado el 05 de enero del 2017]. Disponible en: https://odontopediatria.cl/wp-content/uploads/2015/08/nueva_norma_pastas_dentales.pdf.
62. Cury JA et al. Necessity to review the Brazilian regulation about fluoride toothpaste. *Rev Saude Publica* 2015;49-74. .

XI. ANEXO

ANEXO 1

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha:

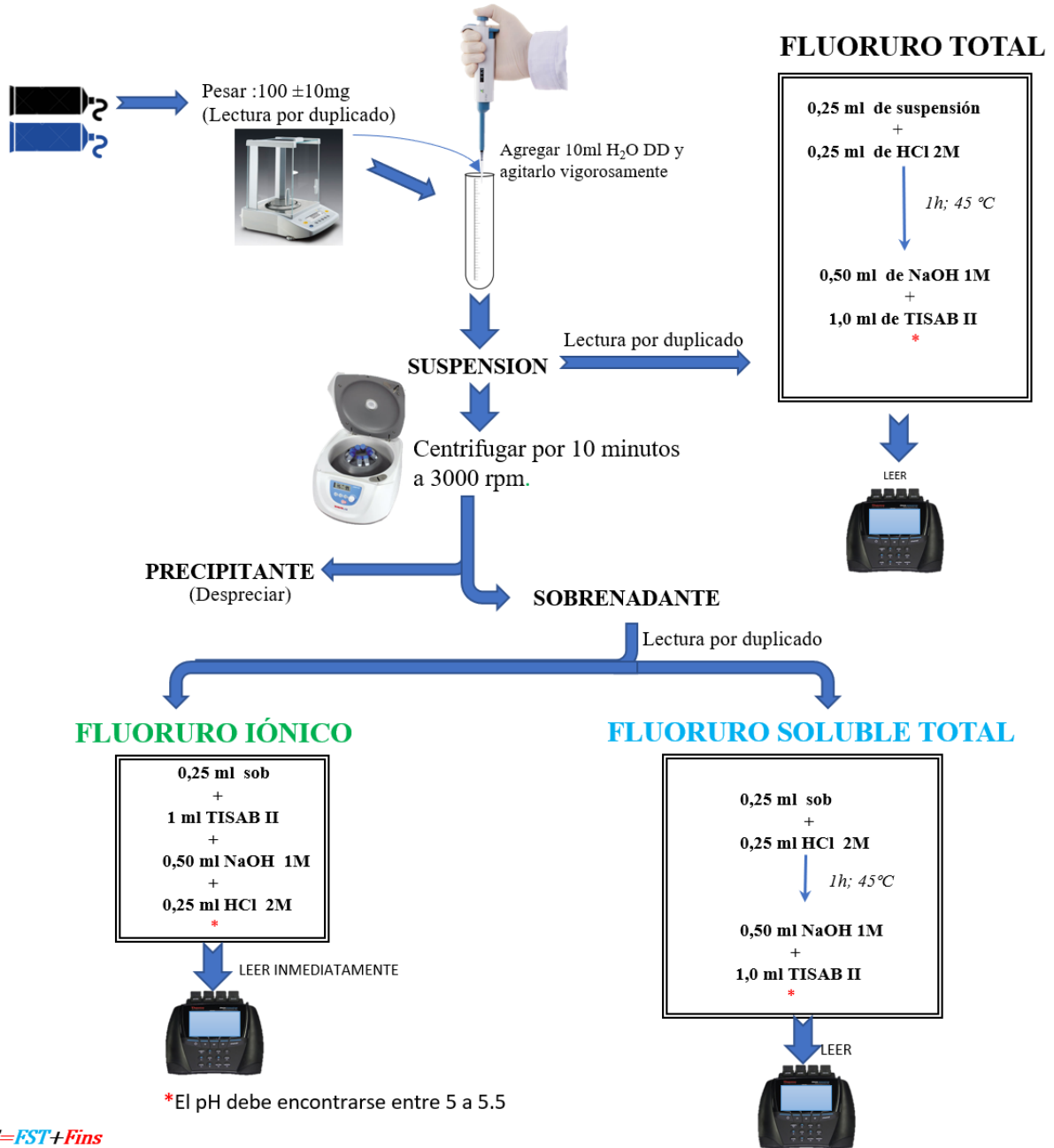
Marca de la pasta dental*:

Temperatura ambiente:

Marca $\alpha/\beta/\theta$	Muestras	Peso (M) g	Lecturas en el potenciómetro (mV)									
			Fluoruro Ionico			Fluoruro Soluble Total			Fluoruro Total			
			L1	L2	L3	L1	L2	L3	L1	L2	L3	
1	M ₁	0.102										
	M ₂	0.100										
2	M ₁	0.102										
	M ₂	0.107										
3	M ₁	0.098										
	M ₂	0.108										
4	M ₁	0.103										
	M ₂	0.104										
5	M ₁	0.106										
	M ₂	0.100										
6	M ₁	0.103										
	M ₂	0.104										
7	M ₁	0.102										
	M ₂	0.101										
8	M ₁	0.105										
	M ₂	0.098										
9	M ₁	0.101										
	M ₂	0.102										
10	M ₁	0.104										
	M ₂	0.104										
11	M ₁	0.105										
	M ₂	0.101										
12	M ₁	0.103										
	M ₂	0.102										
13	M ₁	0.103										
	M ₂	0.104										
14	M ₁	0.104										
	M ₂	0.102										
15	M ₁	0.103										
	M ₂	0.103										
16	M ₁	0.102										
	M ₂	0.098										
17	M ₁	0.103										
	M ₂	0.101										
18	M ₁	0.103										
	M ₂	0.101										
19	M ₁	0.104										
	M ₂	0.103										

Nota: los pesos deben ser registrados antes de las lecturas por la balanza analítica, como se muestra en el ejemplo

ANÁLISIS DEL DENTÍFRICO



$$FT = FST + Fins$$

$$FST = MFP + Fi$$

$$MFP = FST - Fi$$

$$Fins = FT - FST$$

$$\%Fins = \frac{Fins}{FT} \times 100$$

FT = Fluoruro Total
FST = Fluoruro Soluble Total
MFP = Monofluorofosfato de Sodio
Fi = Flúor iónico
Fins = Flúor Insoluble

ANEXO 3

PROTOCOLO DE DILUCIÓN PARA LA CURVA DE CALIBRACIÓN

Preparación de diluciones a partir de estándar de fluoruro de 100ppm. *	
32ppm	3.2 ml de 100ppm estándar + 6,8 ml H ₂ O DD**
16ppm	1.6 ml de 100ppm estándar + 8,4 ml H ₂ O DD**
8ppm	0.8 ml de 100ppm estándar + 8,4 ml H ₂ O DD**
4ppm	0.4 ml de 100ppm estándar completar fiola de 10ml con H ₂ O DD**
2ppm	0.2 ml de 100ppm estándar completar fiola de 10ml con H ₂ O DD**
1ppm	0.1 ml de 100ppm estándar y completar fiola de 10ml con H ₂ O DD**
0.5ppm	0.1 ml de 100ppm estándar completar fiola de 20ml con H ₂ O DD**

* Estándar de fluoruro sin TISAB II ** Agua desionizada con tratamiento de osmosis inversa.

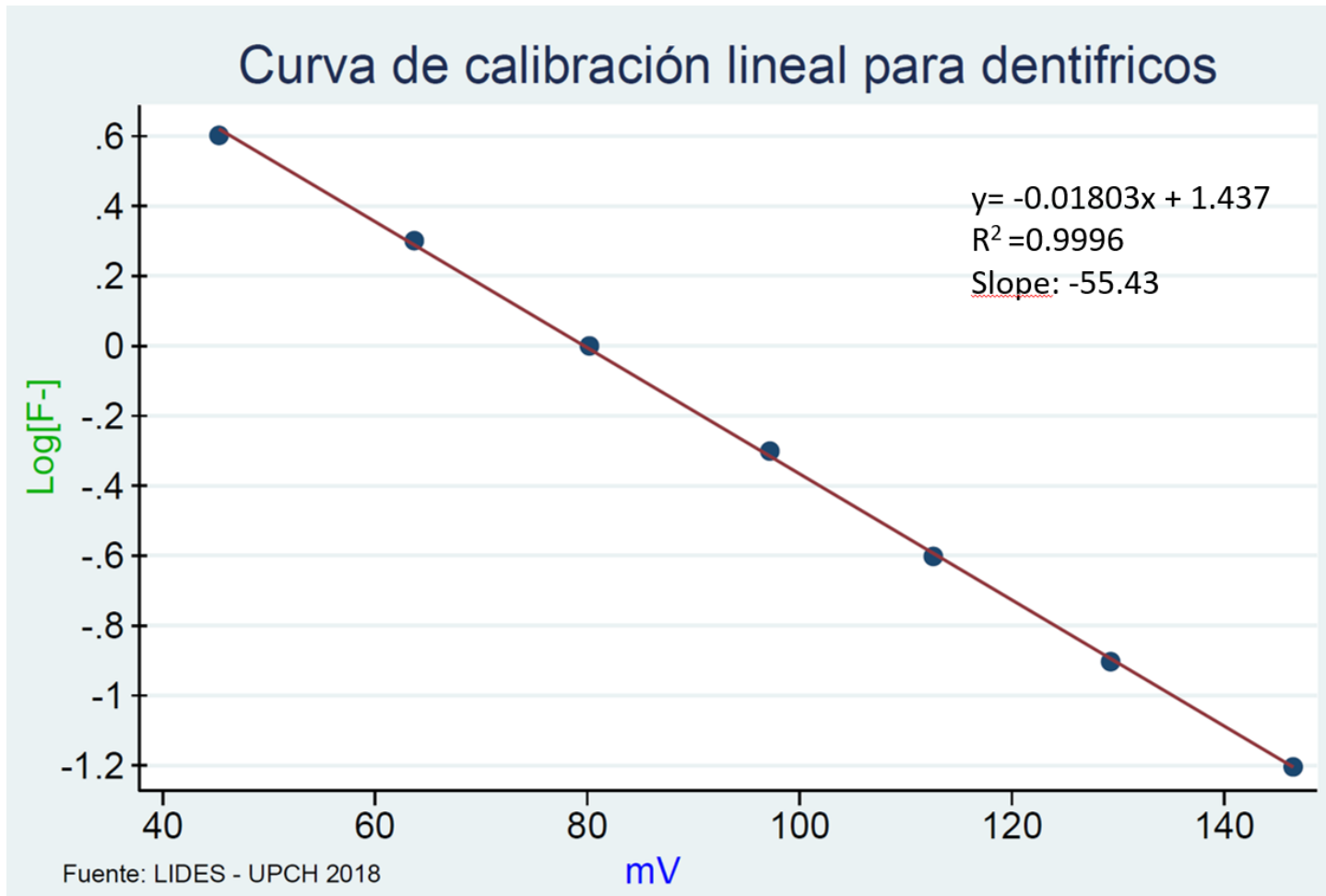
ANEXO 4

PREPARACIÓN DE LAS DILUCIONES PATRONES PARA LA CURVA DE CALIBRACIÓN

Conc. Patron $\mu\text{g F/mL}$	mL de patron	mL de HCl 2M	mL de NaOH M	mL de Tisab II	Conc. Mistura $\mu\text{g F/mL}$	log [F]	mV
0.50	0.25	0.25	0.50	1.00	0.0625	-1.2041	
1.00	0.25	0.25	0.50	1.00	0.1250	-0.9031	
2.00	0.25	0.25	0.50	1.00	0.2500	-0.6021	
4.00	0.25	0.25	0.50	1.00	0.5000	-0.3010	
8.00	0.25	0.25	0.50	1.00	1.0000	0.0000	
16.00	0.25	0.25	0.50	1.00	2.0000	0.3010	
32.00	0.25	0.25	0.50	1.00	4.0000	0.6021	

ANEXO 5

Curva de calibración





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

Centro de Ciencias Básicas
Departamento de Estadística

Tabla de Número Aleatorios

Renglón	Columna									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	34600	19108	69812	93480	65191	57359	24408	36527	60414	94913
2	79151	13078	01872	84469	83906	06881	22936	49856	97607	04230
3	92494	97825	58734	08516	37704	20133	70505	06395	54808	57036
4	44852	06858	81140	89296	54813	56856	24316	70468	90027	08372
5	97467	69926	51148	73026	43306	89484	33330	19093	80101	48435
6	96207	18877	70523	29690	44458	99242	35456	39595	87653	32716
7	60337	14292	12704	08359	36120	29596	67888	93498	74984	72836
8	04812	88937	96641	22579	73721	31921	35923	14615	40883	03776
9	30697	44518	57792	97046	99380	17005	30846	55406	22689	88659
10	60331	18044	08728	03094	03465	49651	90558	38744	11275	83301
11	18237	87670	02435	72480	99308	66631	17864	56993	98537	72231
12	98035	63712	25899	61025	35983	46596	59199	36711	03279	15780
13	67961	65714	61082	75324	85711	68100	91197	62429	68027	21201
14	70218	24572	67326	26462	87248	17841	87067	78185	42740	57149
15	83363	17664	88351	55077	07062	17763	60613	60318	05146	02800
16	68761	46051	17313	89765	00076	37890	69373	83061	32370	43278
17	67671	08649	76236	27897	17142	49988	96564	96447	51142	19597
18	95378	01544	76192	69697	29253	70416	17232	38553	21685	22376
19	84149	79121	41425	91820	04102	66022	43084	52345	42530	13834
20	95722	26655	74689	06488	39904	89072	54856	41955	54177	23443
21	19752	28685	28588	43556	66010	50637	37566	74944	20588	98308
22	45683	63873	88430	66485	06903	21488	50694	63228	23797	55052
23	99371	57461	20036	00612	19257	63458	57497	08098	74158	72297
24	72580	53039	43441	98578	54184	45921	65127	01318	68949	48418
25	34315	22973	71948	22061	65262	45078	31623	68896	05562	69511
26	68713	40962	66760	59066	51208	26809	54870	28032	73369	85440
27	44238	95669	78727	90871	08582	59089	73503	97694	68497	94423
28	95424	98332	30624	05323	17194	75596	56225	48613	19599	79610
29	49124	66002	32001	79866	31301	48747	93177	34517	05604	90547
30	74466	36981	62140	54336	98307	84174	31450	67320	24019	93067
31	62705	87371	27786	60655	04768	28167	89910	73654	39125	08345
32	79052	64426	81519	48547	52989	10767	44335	37239	39975	01336
33	77042	31204	27133	25775	26464	74715	90253	64489	09105	40317
34	92857	14367	89222	76064	42903	39980	98344	59800	29486	71233
35	38651	89649	14561	27064	20533	91217	63644	53458	40351	58349
36	09378	90060	82564	32916	71102	81222	74533	11621	10693	96972
37	58472	38563	24415	34840	58615	33807	12195	90969	73059	29497
38	42007	40047	43323	68349	91582	39506	77927	89534	87133	02449
39	53059	66560	80929	47058	64544	75657	68385	92748	31013	97111
40	82725	70760	74764	97880	46162	58002	62728	78882	77898	23641

Fuente: R Development Core Team (2008). R: A language and environment for statistical computing.
R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.

ANEXO 6

ANEXO 7

Dentífricos analizados. Código para análisis ciego e información descriptiva proporcionada por el fabricante

Marca	Código	FT _{Rotulado} (ppm)	Fuente de F	Abrasivo	Otros Ingredientes	Origen/Lote	Fecha de caducidad
Dento®	α	1500	MFP (1.14%)	Fosfato dicálcico	Agua, Glicerina, Sorbitol, Lauril sulfato de sodio, Carragenano, Benzoato de Sodio, Pirofosfato tetrasódico, Sacarina sódica.	Perú / 1101487	10/2020
Kolynos®	β	1450	MFP (0.76%) NaF (0.1%)	Fosfato Dicálcico Bihidratado	Agua, Glicerina, lauril sulfato de sodio, Pirofosfato tetrasódico, Goma de celulosa, Sacarina sódica.	Colombia/ L320CO1028	11/2020
Colgate Total 12 Clean Mint®	θ	1450	NaF (0.32%)	Sílica Hidratada.	Agua, sorbitol, Lauril sulfato de sodio, copolímero PVM/MA, Carragenano, hidróxido de sodio, Triclosán, Dióxido de titanio, Sacarina Sódica, Dipenteno.	México/ L349MX113H	12/2020
Elaboración propia.							

ANEXO 8

LQAS Sampling Plan Calculator (Hypergeometric model)

Population size :
Upper threshold :
Lower threshold :

Sample size :
Maximum tolerable α error :
Maximum tolerable β error :

Decision rule :
Actual α error :
Actual β error :

This calculator is made possible by the generous support of the American people, through the support of the Office of Health, Infectious Diseases, and Nutrition, Bureau for Global Health, United States Agency for International Development (USAID), under terms of Cooperative Agreement No. AID-OAA-A-00014, through the Food and Nutrition Technical Assistance II Project (FANTA-2) Bridge, managed by FHI 360. The contents are the responsibility of the authors and do not necessarily reflect the views of USAID or the US government.

ANEXO 9

MEDIDAS DE MILIVOLTAJE DE LAS DILUCIONES PREPARADAS PARA LA CURVA DE CALIBRACIÓN

Muestras	Milivoltaje (mV)			Promedio
Blanck	197.2	199.7	202.8	199.9
Diluciones ($\mu\text{g F/mL}$)				
0.5ppm	147.4	146.2	146	146.5
1ppm	129.5	129.3	129	129.3
2ppm	113.0	112.5	112.3	112.6
4ppm	97.6	97	96.9	97.2
8ppm	80.2	80.2	80.1	80.2
16ppm	63.7	63.3	64.2	63.7
32ppm	45.4	45.2	45.2	45.3