



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**EFFECTOS SISTÉMICOS ADVERSOS ASOCIADOS AL
USO PROLONGADO DEL FLUORURO DE SODIO.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A:

LUIS EDUARDO MONTOYA VILLASEÑOR

TUTORA: Mtra. CLAUDIA PATRICIA MEJÍA VELÁZQUEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



ÍNDICE

Introducción	7
Objetivo	8
1. Antecedentes	9
1.2 Antecedentes del uso del fluoruro de sodio para uso dental	10
2. Generalidades del fluoruro de sodio	13
2.1 Naturaleza química	15
3. Niveles de exposición humana al fluoruro de sodio	20
3.1 Aire	20
3.2 Agua	22
3.3 Tierra	26
3.4 Comida	26
3.5 Uso dental	30
4. Cinética y metabolismo del fluoruro	36
5. Efectos adversos en estudios de laboratorio realizados en animales	42
5.1 Efectos neurológicos	42
5.2 Efectos en el sistema óseo	46
5.3 Efectos en el sistema reproductor	49
5.4 Mutagenicidad	52
5.5 Carcinogenicidad	54
5.6 Otros	55
6. Efectos sistémicos adversos en humanos	56
6.1 Efectos neurológicos	57
6.2 Efectos en el sistema óseo	62
6.3 Carcinogenicidad	65
6.4 Fluorosis dental	70
6.5 Otros	80
7. Conclusiones	83
8. Anexos	85
9. Bibliografía	91





INTRODUCCIÓN

Desde su descubrimiento en 1519 hasta hace algunas décadas el flúor era utilizado por su naturaleza química y sus propiedades reactivas y tóxicas, con un propósito totalmente industrial. Se sabe que el elemento no está por si solo en la naturaleza y que siempre se encuentra formando compuestos, generalmente con minerales, por lo que está en su mayoría asociado a depósitos de rocas subterráneos. Hasta la fecha, los desechos de grandes fábricas productoras principalmente de aluminio llenan la atmósfera terrestre con cantidades representativas de fluoruro, causando un efecto acumulativo en toda la corteza terrestre, incluyendo mantos acuíferos, vegetación, etc. No fue sino hasta 1845 que se comenzó a utilizar el flúor como medida de salud pública para la reducción de la caries dental. Durante mucho tiempo se ha apoyado la fluoración de suministros de agua potable y artículos de higiene dental en comunidades alrededor del mundo por considerarlo un método seguro, eficaz e inclusive necesario para prevenir la caries dental. Sin embargo, desde mediados del siglo XX se ha despertado una imperante curiosidad en la comunidad científica mundial por conocer los efectos adversos que este elemento puede traer al ser humano, ya que se encuentra, aún en proporciones muy pequeñas prácticamente en todo lo que consumimos y por la tanto es suministrado al organismo a través de diversas fuentes y de manera simultánea. El fluoruro no es un nutriente básico para el ser humano y hasta ahora diversos estudios han demostrado que a una exposición crónica causa diversas manifestaciones, no solo bucales como la fluorosis dental, sino que además afecta de manera considerable a diferentes sistemas del organismo, tales como el sistema óseo y el sistema nervioso central. Además, se discute aún la posibilidad de que sea un elemento con potencial cancerígeno. La literatura acerca de este tema aún es muy poca, sin embargo, existe y cada vez son más los estudios que se publican mostrando la otra cara de los



fluoruros; sobre todo del fluoruro de sodio el cual es, por mucho, el fluoruro con más presencia en la vida cotidiana y por supuesto en el consultorio dental. Por ello es necesario, que como odontólogos y sobre todo como profesionales de la salud, se tenga presente la química del flúor, las fuentes y niveles de fluoruros a los que estamos expuestos, su metabolismo en el cuerpo humano, su mecanismo de acción en la práctica dental y por supuesto los efectos adversos a nivel sistémico que los fluoruros pueden ocasionar.

OBJETIVO

Esta revisión bibliográfica surge de la falta de información que se tiene acerca de los efectos sistémicos adversos que se asocian a los fluoruros y busca expandir el panorama acerca del uso y abuso de los compuestos fluorados, principalmente el fluoruro de sodio, desde un punto de vista objetivo que solo la ciencia puede otorgar.



1. ANTECEDENTES

La fluorita o espato de flúor (fluoruro de calcio) fue el primer mineral fluorado que se conoció. En 1519, Georgius Agrícola, menciona un mineral que se aplicaba como fundente en las operaciones metalúrgicas. Al mirar que se fundía fácilmente y al mezclarse con otros minerales facilitaba el proceso de fusión, decidió llamar a tal mineral *fluores*, del latín *fluere*, que significa fluir. Sin embargo, este no era la sustancia en su forma más elemental.

En 1670, el alemán Heinrich Schwanhardt y en 1768 Margraff descubrieron que si se trataba la fluorita con un ácido fuerte se producía un vapor que atacaba al vidrio. Este fue su primer uso con fines comerciales.

En 1771 el sueco Karl Scheele demostró que el vapor producido era un ácido y decidió llamarlo “ácido fluórico” (actualmente conocido como ácido fluorhídrico).

Como muchos otros químicos de su época acostumbraban oler y/o probar cualquier nueva sustancia. Esto le ocasionó una muerte prematura a la edad de 44 años.

En 1883 Humphry Davy realizó un extenso trabajo sobre el compuesto a base de flúor, pero sin poder aislar la forma más elemental de este.

Hombres como R. Aimé o M. Faraday en 1833, los hermanos Knox en 1836, P. Layette en 1846, los franceses Niklesse y Louyet en 1848, Edmond Fremy en 1850, Kammerer en 1862, M. Guntz en 1864, el químico inglés G. Gore en 1869; fracasaron en su intento por aislar el Flúor, muchos de ellos incluso tuvieron una muerte prematura por inhalación del gas tóxico en sus experimentos. (1)

No fue sino hasta el 26 de junio de 1886 que el francés Ferdinand Frédéric Henri Moissan logró el aislamiento del flúor. Moissan sabía que por su gran actividad este elemento atacaba a casi todos los metales y también al vidrio,



así que empleó un sofisticado procedimiento electrolítico: como recipiente utilizó una aleación de platino e iridio muy resistente, y enfrió el sistema todo lo posible a fin de disminuir esa actividad. Fue así como logró aislar al menos una pequeña cantidad de flúor. Moissan recibió el Premio Nobel de Química en 1906. Murió un año después. (2)

Es de suma importancia aclarar que el flúor como elemento nunca está solo en la naturaleza; en cambio, el ión fluoruro es muy común y su presencia ocurre cuando se une a minerales o metales para hacer sales de fluoruro binario, tales como el calcio, el magnesio, los fosfatos y el sodio. Sin embargo, los enlaces que forma con átomos de otros elementos son relativamente fuertes.

1.2. ANTECEDENTES DEL FLUORURO PARA USO DENTAL

La primera ocasión que se tuvo contacto con el fluoruro relacionado a la odontología fue en 1901, cuando un joven graduado de la escuela dental llamado Frederick McKay dejó la costa del este para iniciar su práctica dental en Colorado Springs, Colorado. McKay encontró manchas de color café en la mayoría de los pobladores, al no saber de qué se trataba buscó en vano información sobre este extraño desorden. Al buscar y no encontrar mención de los dientes manchados de color marrón en ninguna de las publicaciones dentales de la época, decidió investigar por sus propios medios. (3)

Al mismo tiempo en el Reino Unido, un dentista de Essex, el Dr. Norman Ainsworth, había encontrado una tinción dental similar a la descripción de McKay de "dientes moteados"

En 1909, el renombrado investigador dental Dr. Greene Verdiman Black accedió a ir a la ciudad de Colorado Springs después de ver un estudio realizado por la Colorado Springs Dental Society donde se mostraba que casi el 90 por ciento de los niños nacidos en la ciudad tenían manchas en los dientes de color café. Cuando Black llegó a la ciudad, también se sorprendió



por la prevalencia de manchas color marrón en la boca de los residentes nativos. Escribiría más tarde:

"Pasé mucho tiempo caminando por las calles, notando a los niños en sus juegos, atrayendo su atención y hablando con ellos, etc., con el propósito de estudiar el efecto general de la deformidad. No es necesario buscarla, pues se está forzando continuamente a la atención por su persistencia, pero es mucho más que una deformidad de la infancia: si fuera sólo eso, sería una consecuencia, pero es una deformidad para la vida".

El Dr. Black continuó estudiando la fluorosis durante seis años, hasta su muerte en 1915.

Durante ese período, él y McKay hicieron dos descubrimientos cruciales.

1.- Demostraron que el esmalte moteado era consecuencia de una imperfección en el desarrollo dental de los infantes. Este hallazgo significó que los residentes de la ciudad cuyos dientes permanentes habían calcificado sin desarrollar las manchas no corrieron el riesgo de que sus dientes se volvieran marrones.

2.- En segundo lugar, encontraron que los dientes afectados en Colorado eran sorprendentemente e inexplicablemente resistentes a la descalcificación.

McKay tenía la idea que la causa de la condición podría residir en algún ingrediente en el agua de consumo, idea que se hizo más fuerte cuando en 1923 McKay viajó a las montañas Rocosas a Oakley, Idaho para encontrarse con los padres que habían notado manchas marrones peculiares en los dientes de sus niños. Los padres le dijeron a McKay que las manchas comenzaron a aparecer poco después de que en Oakley se construyera un oleoducto comunal a cinco millas de distancia. McKay analizó el agua, pero no



encontró nada sospechoso en ella. No obstante, aconsejó a los líderes de la ciudad abandonar el oleoducto por completo y utilizar otra fuente cercana como fuente de agua.

El consejo de McKay funcionó. Dentro de algunos años a los niños más pequeños de Oakley les estaban brotando dientes secundarios sanos sin ningún moteado. Tenía una teoría, pero no podía confirmarla. La respuesta vino cuando McKay y el Dr. Grover Kempf del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos (PHS) viajaron a Bauxite, Arkansas, cerca de una industria propiedad de la Aluminium Company of América (ALCOA), una de las empresas productora de aluminio con más presencia en el mundo, para investigar informes de manchas marrones y una vez ahí descubrieron que una comunidad tenía presencia de las manchas, pero otra, relativamente cercana a esta, no presentaba la condición. Se realizaron pruebas al agua que nuevamente no revelaron nada.

Sin embargo, se publicó un artículo describiendo estas situaciones, mismo que llegó a las manos del químico jefe de ALCOA, HV Churchill. Así, decidió realizar su propia prueba del agua en Bauxite, utilizando un análisis fotoespectrográfico e hizo un gran hallazgo; el agua de la ciudad tenía altos niveles de fluoruro. Los resultados de Churchill fueron confirmados años después por los laboratorios de la Universidad de Arizona. (4)

Para cerrar las grietas que existían aún en la investigación eran necesarios más estudios. El arquitecto de estos primeros estudios de fluoruro fue el Dr. H. Trendley Dean, jefe de la Unidad de Higiene Dental del Instituto Nacional de Salud (NIH). Dean comenzó a investigar la epidemiología de la fluorosis en 1931. Dean reclutó la ayuda del Dr. Elias Elvove, un gran químico que trabajaba en el NIH. Elvove había desarrollado un método para medir los niveles de fluoruro en el agua con una precisión de 0,1 partes por millón (ppm).



Con este nuevo método se hizo un descubrimiento crítico. A saber, los niveles de fluoruro de hasta 1,0ppm en el agua potable no causan fluorosis del esmalte en la mayoría de las personas y sólo fluorosis leve del esmalte en un pequeño porcentaje de personas.

Del otro lado del mundo, en el Reino Unido, Ainsworth era consciente de la investigación de Churchill y decidió comparar los suministros de agua de la zona endémica de tinción alrededor de Maldon en Essex con la de la cercana ciudad de Witham. El agua de Witham demostró tener el fluoruro de 0.5ppm, las muestras de alrededor de Maldon varió de 4.5 a 5.5ppm.

Parecía claro que los niveles de fluoruro en el agua estaban relacionados con la tinción de los dientes en pacientes expuestos a ello. (5,6)

A partir de este momento se propuso la adición artificial de flúor en el agua de consumo para la población en proporción de 1mgF/1L (1ppm). No fue, si no, hasta enero de 1945 que Dean y sus colaboradores iniciaron la fluoración artificial del agua de consumo en la población de Gran Rapids, Michigan. (4)

2.- GENERALIDADES DEL FLUORURO DE SODIO

FLÚOR

El Flúor pertenece a los elementos del grupo 17 de la tabla periódica; los halógenos. Son elementos oxidantes y el flúor es capaz de llevar a la mayor parte de los elementos al mayor estado de oxidación.

En condiciones normales el flúor es un gas incoloro (aunque en muchos textos se dice erróneamente que es de color verde claro).

Su símbolo es F, cuenta con el número atómico (9) y masa atómicos (18,9984) más bajos, dentro del grupo de los halógenos. Tiene un punto de fusión de -219°C y un punto de ebullición de -188°C . (3)



El flúor es el elemento más electronegativo (3,98), y por un margen importante es el elemento no metálico más energético y reactivo de todos. Es un elemento químico singular, al menos porque en principio es capaz de formar un mayor número de compuestos que cualquier otro elemento. Tabla 1.

El flúor es el 13º elemento más abundante del mundo y constituye el 0,08% de la corteza terrestre.

Número atómico	9
Masa atómica	18,9
Número de protones/electrones	9
Número de neutrones	10
Configuración electrónica	1s ² -2s ² -2p ⁵
Número de oxidación	-1
Electronegatividad	3,98
Punto de Fusión (°C)	-219,6
Punto de Ebullición (°C)	-188,14
Densidad (g/ml)	1,11
Estructura cristalina	Cúbica
Color	Incoloro. Amarillo-verdoso.

Tabla 1. Ficha química del Flúor

Fuente: 7.- Rayner-Canham G. Química inorgánica descriptiva. 2a.ed. México: Editorial Pearson Educación, 2000 Pp 379-385

Aunque es un halógeno, el comportamiento del flúor es sumamente peculiar, las diferencias radican en los siguientes puntos:

- 1.- Debilidad del enlace flúor-flúor.
- 2.- La gran energía de enlace entre el flúor y otros elementos.
- 3.- La extrema electronegatividad del flúor.
- 4.- Altos estados de oxidación en fluoruros. (7)



2.1. NATURALEZA QUÍMICA

El fluoruro de sodio es un compuesto inorgánico con fórmula NaF. Este sólido incoloro es una fuente del ion fluoruro en diversas aplicaciones. El fluoruro de sodio es un compuesto iónico, que al disolverse da iones separados de Na⁺ y F⁻. Cristaliza en sistema cúbico donde ambos Na⁺ y F⁻ ocupan los sitios de coordinación octaédricos. La forma mineral del fluoruro de sodio es moderadamente rara, son conocidas como rocas plutónicas holocristalinas. Tiene un punto de fusión de 993°C, es soluble en 25 partes de agua e insoluble en etano. La solución corroe al vidrio y si se acidifica libera ácido fluorhídrico. Su densidad es de 2.8.

Es necesario aclarar que el fluoruro de sodio no se encuentra en la naturaleza. Es un compuesto químico fabricado por el hombre. (8)

Según la guía de clasificación de riesgo, peligrosidad y primeros auxilios de sustancias químicas, realizada por docentes de la Facultad de Química de la UNAM, existen 3 tipos de riesgo:

Riesgo a la salud: Es la probabilidad de que una sustancia química peligrosa pueda causar directa o indirectamente lesión temporal, permanente o la muerte por ingestión, inhalación o contacto.

Riesgo por inflamabilidad: Es la posibilidad que tienen las sustancias químicas para arder en función de sus propiedades físicas y químicas.

Riesgo por reactividad: Es la probabilidad que tienen las sustancias químicas para liberar energía al entrar en contacto con otras y que varía al modificar las condiciones de presión y temperatura.

La severidad de la peligrosidad en cada aspecto se indica a través de una escala numérica. Tablas 2 y 3.

GRADO DE RIESGO	
4	<i>Severamente peligroso</i>
3	<i>Seramente peligroso</i>
2	<i>Moderadamente peligroso</i>
1	<i>Ligeramente peligroso</i>
0	<i>Minimamente peligroso.</i>

Tabla 2. Grados de riesgo

Fuente: Gavilán I, Santos E, Cano G, Crespo J. Guía de Clasificación de riesgo, peligrosidad y primeros auxilios de sustancias químicas de uso en los laboratorios de nivel medio superior, 1a.ed. Ciudad de México, UNAM, 2014.

Para evitar una mala interpretación o una interpretación subjetiva de estos grados, la peligrosidad se determina mediante pruebas específicas de laboratorio.

GRADO DE RIESGO A LA SALUD

SALUD

<p>Grado 0 Riesgo mínimo DL50 (oral) => 5000 mg/kg CL50 = (Inhalación) > 10000 ppm > 200 mg/l</p>	<p>Grado 2 Riesgo moderado DL50 (oral) = ≤ 500 mg/kg DL50 (piel) = ≤ 1000 mg/kg CL50 = (Inhalación) ≤ 2000 ppm ≤ 20 mg/l</p>
<p>Grado 1 Riesgo ligero DL50 (oral) = ≤ 5000 mg/kg DL50 (piel) = ≤ 5000 mg/kg CL50 = (Inhalación) ≤ 10000 ppm ≤ 200 mg/l</p>	<p>Grado 3 Riesgo serio DL50 (oral) = ≤ 50 mg/kg DL50 (piel) = ≤ 200 mg/kg CL50 = (Inhalación) ≤ 200 ppm ≤ 2 mg/l</p>
	<p>Grado 4 Riesgo grave DL50 (oral) = ≤ 1 mg/kg DL50 (piel) = ≤ 20 mg/kg CL50 = (Inhalación) ≤ 20 ppm ≤ 0.2 mg/l</p>

DL50: Dosis Letal Media.

CL50: Concentración Letal Media.

mg/kg (miligramo por kilogramo): Unidad de concentración.

mg/l (miligramo por litro): Unidad de concentración.

ppm (partes por millón): Unidad de concentración.

TABLA 3.- Grado de riesgo a la salud

Fuente: Gavilán I, Santos E, Cano G, Crespo J. Guía de Clasificación de riesgo, peligrosidad y primeros auxilios de sustancias químicas de uso en los laboratorios de nivel medio superior, 1a.ed. Ciudad de México, UNAM, 2014.



Tomando en consideración estas medidas podemos concluir que el fluoruro de sodio representa un riesgo para la salud de nivel 3, clasificado como seriamente peligroso con una dosis letal media vía oral igual o menor a 50mg/kg, su dosis letal media en piel es igual o menor de 200mg/kg y tiene una concentración letal media menor a 200ppm o menor de 2mg/L. No obstante, el NaF no presenta riesgos de inflamabilidad ni de reactividad.

Por otra parte, en México, la Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente (LGEEPA) la cual fue promulgada en 1988 y publicada con modificaciones en el Diario Oficial de la Federación el 7 de enero de 2000, en su Artículo 3º define los materiales peligrosos como:

“Elementos, sustancias, compuestos, residuos o mezclas de ellos que, independientemente de su estado físico, representen un riesgo para el ambiente, la salud o los recursos naturales, por sus características corrosivas, reactivas, explosivas, tóxicas, inflamables o biológico-infecciosas”

CRETIB: Es el acrónimo de la clasificación de las características a identificar en los residuos peligrosos y que significa:

- ***C**orrosivo
- ***R**activo
- ***E**xplosivo
- ***T**óxico ambiental
- ***I**nflamable
- ***B**iológico-infeccioso

El acrónimo CRETIB está aprobado y definido por la NOM-052-SEMARNAT-2005.

De acuerdo a esta norma un residuo es reactivo cuando una muestra representativa tiene cualquiera de las siguientes propiedades:



1.-Líquido o sólido que después de ponerse en contacto con el aire, se inflama en un tiempo menor a cinco minutos sin que exista una fuente externa de ignición, según el procedimiento que establece la Norma Mexicana.

2.-Cuando se pone en contacto con agua reacciona espontáneamente y genera gases inflamables en una cantidad mayor de 1 litro por kilogramo del residuo por hora, según el procedimiento que se establece en la Norma Mexicana.

3.-Es un residuo que en contacto con el aire y sin una fuente de energía suplementaria genera calor, según el procedimiento que establece la Norma Mexicana.

4.- Posee en su constitución cianuros o sulfos liberales, que cuando se expone a condiciones ácidas genera gases en cantidades mayores a 250mg de ácido cianhídrico por kg de residuo o 500mg de ácido sulfhídrico por kg de residuo, según el procedimiento que establece la Norma Mexicana.

La Norma Oficial Mexicana 052 considera, además, clasificar un residuo tóxico de acuerdo con las siguientes definiciones:

1.- Toxicidad: Propiedad de una sustancia o mezcla de sustancias de provocar efectos adversos en la salud o en los ecosistemas.

2.- Toxicidad ambiental: La característica de una sustancia o mezcla de sustancias que ocasiona un desequilibrio ecológico.



3.- Toxicidad aguda: El grado en el cual una sustancia o mezcla de sustancias puede provocar, en un corto periodo de tiempo o en una sola exposición, daños o la muerte de un organismo.

4.-Toxicidad crónica: Es la propiedad de una sustancia o mezcla de sustancias que puede causar efectos dañinos a largo plazo en los organismos, generalmente a partir de exposiciones continuas o repetidas y que son capaces de producir efectos cancerígenos, teratogénicos o mutagénicos. (9)

Tomando en cuenta estas consideraciones y definiciones, además de apoyarse en los procedimientos establecidos por la NOM-053-SEMARNAT-1993 (Norma oficial mexicana, que establece el procedimiento para llevar a cabo la prueba de extracción para determinar los constituyentes que hacen a un residuo peligroso por su toxicidad al ambiente) los autores de la guía de clasificación de riesgos, peligrosidad y primeros auxilios de sustancias químicas, concluyeron que el Fluoruro de Sodio es un compuesto con propiedades reactivas y tóxicas, que dista mucho de ser corrosivo, explosivo o inflamable.

Es de suma importancia para los fines de esta revisión tener en claro la hoja de seguridad internacional para el Fluoruro de Sodio, obtenida a través de la página oficial del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el trabajo.

Anexo 1 (10)

Esta ficha no está disponible en ninguna página oficial del gobierno mexicano, sin embargo, este anexo se considera válido para todo el mundo.



3. NIVELES DE EXPOSICIÓN HUMANA AL FLUORURO DE SODIO

El fluoruro es un componente natural de la corteza terrestre y del suelo. El agua, el aire, las plantas y los animales contienen pequeñas cantidades de fluoruros. La exposición de los seres humanos a compuestos con base de flúor es actualmente uno de los problemas más importantes que aqueja a la humanidad debido a su efecto sumamente peligroso sobre los ecosistemas. Se puede estar expuesto a pequeñas cantidades de fluoruro al respirar aire, tomar agua o ingerir alimentos. Los métodos analíticos que usan los científicos para determinar los niveles de fluoruro en el ambiente generalmente no determinan la forma específica de fluoruro que está presente y la revisión de la literatura no marca un estándar de exposición definido. Por lo tanto, no siempre sabemos la forma, ni la cantidad de fluoruro a la que una persona puede estar expuesta. Asimismo, no sabemos cuáles formas de fluoruro están presentes en sitios de desechos peligrosos. Algunas formas de fluoruro pueden ser insolubles o estar adheridas tan fuertemente a partículas o incrustadas en minerales que no son incorporadas por plantas o animales. En este apartado revisaremos los niveles de fluoruros a los que está expuesto el ser humano, intentando dar prioridad al fluoruro de sodio. (11)

3.1. AIRE

La contaminación ambiental con compuestos de fluoruro es actualmente uno de los problemas más importantes debido a su efecto sobre los ecosistemas. Fuentes naturales como las erupciones volcánicas (la contribución de la actividad volcánica al contenido de fluoruro en la Tierra la atmósfera es de $1-7 \times 10^6$ toneladas por año) el polvo de roca o el medio ambiente marino sólo



aportan una pequeña parte a la emisión atmosférica global de este compuesto.

Las principales fuentes de emisión de fluoruros al aire son de origen antropogénico; producto de desechos de grandes fábricas dedicadas a la producción de aluminio, las fábricas de fertilizantes y las actividades industriales como las de ladrillo, azulejos, cerámica y cemento, las industrias cerámicas y la fabricación de vidrio. Debido a su uso industrial extensivo, el fluoruro de hidrógeno es probablemente el de más presencia atmosférica.

Según Toxic Chemical Release Inventory (TRI), en 2001, los sectores industriales más importantes fueron las eléctricas (TRI01 2003). Las emisiones atmosféricas totales de fluoruro de hidrógeno por las empresas eléctricas en los años 1998, 1999, 2000 y 2001 fueron de 64,1, 58,3, 58,3 y 55,8 millones de toneladas, respectivamente. (12)

Existen regulaciones gubernamentales mundiales para prevenir la emisión descontrolada de fluoruros, apoyándose en filtros que han demostrado ser eficaces. Sin embargo, la emisión de estos compuestos a la atmósfera continúa siendo un problema.

Los fluoruros se encuentran normalmente en el aire en cantidades muy pequeñas. Los niveles que se han medido en áreas alrededor de ciudades son generalmente menores de 1 microgramo (la millonésima parte de un gramo) de fluoruro por metro cúbico de aire ($\mu\text{g}/\text{m}^3$). En áreas rurales, los niveles son aún más bajos. (11)

Las concentraciones mundiales de origen natural se encuentran en un promedio de $0.5 \text{ ng}/\text{m}^3$. Si consideramos también las emisiones antropogénicas, las concentraciones mundiales aumentan hasta $3 \text{ ng}/\text{m}^3$. En los Países Bajos, se han alcanzado concentraciones de $30\text{-}40 \text{ ng}/\text{m}^3$ en áreas



sin fuentes de emisión y hasta 70 ng/m^3 en áreas con gran cantidad de fuentes de emisión. En un estudio realizado en los Estados Unidos de América, la concentración máxima de fluoruro en el aire fue de $1,89 \text{ mg/m}^3$ y se obtuvieron resultados similares en la mayor parte de Europa. (13)

En un estudio de fluoruro en el aire realizado en algunas comunidades en los EE.UU. y Canadá en el año de 1984 las concentraciones estaban en la gama $0.02\text{-}2.0 \text{ mg/m}^3$.

En algunas provincias de China, las concentraciones de fluoruro en aire oscilaban entre 16 a 46 mg/m^3 esto debido a la combustión en interiores de carbón con alto contenido de fluoruro de uso común en la cocina. (14)

La distribución y deposición de fluoruro en el aire depende de varios factores, como el nivel de emisión, el tamaño de grano de partículas y la reactividad química de las especies. También dependen de las condiciones meteorológicas como la temperatura, la dirección del viento, la velocidad del viento, la turbulencia y la precipitación. No hay evidencia en la revisión bibliográfica donde se hable específicamente del fluoruro de sodio.

3.2. AGUA

Existe una variación considerable en el nivel de fluoruro natural en el agua potable en todo el mundo, y esta variación depende en gran medida de factores geológicos. Estas áreas con fluoruro natural en el agua se pueden dividir en dos grupos:

- 1) donde el fluoruro natural es $> 1,5 \text{ ppm}$ conocido como endémico.
- 2) donde el fluoruro natural es $\leq 1,5 \text{ ppm}$, lo que corresponde al límite permitido por la OMS.

Los altos niveles de fluoruro natural en el agua se producen en aproximadamente 25 países en todo el mundo. En Asia, los países con los niveles más altos son India y China. En América Latina, México y Argentina tienen los mayores niveles. Partes del este y el norte de África también tienen altos niveles endémicos de fluoruro. (15) Figura 1.

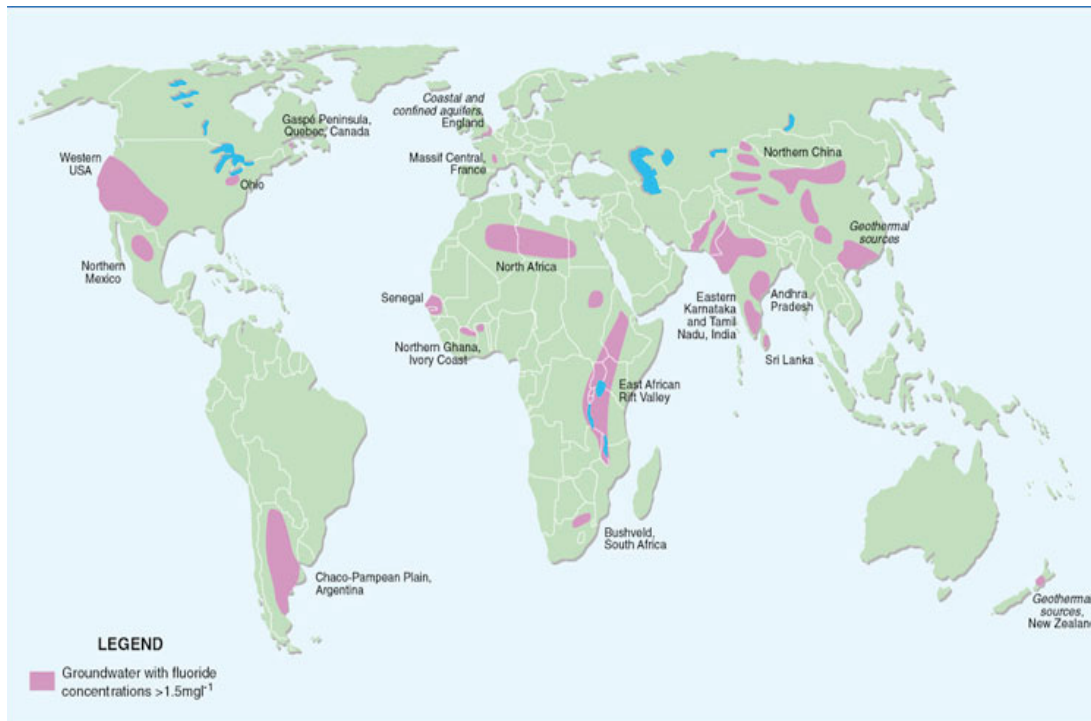


figura1.- Mapa de casos documentados de fluoruro alto endémico en aguas subterráneas (> 1,5 mg/L).

Fuente: Sutton M, Kiersey R, Farragher L, Long J, Health effects of water fluoridation, An evidence review 2015, 1-109

El promedio de los niveles de fluoruros en aguas superficiales es cerca de 0.2ppm. Sin embargo, en el agua de mar, se ha determinado una concentración total de fluoruro de 1,3 mg/L. Los niveles de fluoruros en aguas de manantial generalmente varían de 0.02 hasta 1.5 ppm, pero a menudo sobrepasan 1.5ppm en áreas del suroeste de Estados Unidos. En áreas ricas en fluoruro minerales, el agua del pozo puede contener hasta aproximadamente 10 mg/L. Esto debido a que en la gran mayoría de las ocasiones los productos de desecho tóxicos son arrojados a los ríos como



descargas industriales. El más alto nivel natural reportado es 2800 mg/L. En el Rin en los Países Bajos, los niveles son inferiores a 0,2mg/litro. Las concentraciones de flúor en las aguas subterráneas de algunas aldeas de China son de 8 mg/l.

En algunos países africanos donde el suelo es rico en minerales, los niveles en el agua potable pueden ser muy altos (por ejemplo, 8 mg/L en la República de Tanzania).

En un estudio realizado en los pozos de agua subterránea en el centro de Australia, se demostró que contenían fluoruro a niveles superiores a 1,5 mg/L y varios de ellos de 3-9 mg/L, esto puede asociarse a la gran cantidad de minerales presentes en los suelos de estas naciones; recordemos que el flúor al ser el elemento más electronegativo de la tabla periódica puede crear compuestos con básicamente todos los elementos. (16)

Muchas comunidades añaden flúor a sus suministros de agua; el límite máximo de concentración de fluoruro que establece la OMS es de 1ppm, aunque dicho valor depende de las características de cada lugar. En el caso de México, el límite máximo de fluoruro en agua es de 0.7 ppm; las autoridades mexicanas, a través de la normatividad PROY-NOM-040-SSA1-2000, señalaron la conveniencia de reducir la concentración óptima de fluoruro de 1 a 0.7 ppm, bajo la consideración de que el clima cálido aumenta el consumo de bebidas, cuando las concentraciones sobrepasan este valor, no se debe consumir sal yodada-fluorada, de acuerdo con la norma NOM-013-SSA2-2006.

Se ha encontrado fluorosis dental en varias zonas del norte y centro de la República Mexicana, en los estados de Aguascalientes, Jalisco, Chihuahua, Durango, Tamaulipas, Zacatecas, San Luis Potosí y Baja California donde la concentración de fluoruro en agua es superior a 0.7 ppm.



Recientemente se realizó un estudio en la Ciudad de México, donde se analizaron cuatro pozos de la zona sur y todos ellos sobrepasaban el límite de fluoración de agua en un rango entre 0.821 y 1.190 ppm. (17)

En Estados Unidos, aproximadamente 15,000 sistemas de agua que sirven a cerca de 162 millones de personas contienen niveles óptimos de flúor entre 0.7 y 1.2 ppm, ya sea como resultado de condiciones naturales o de ajustes artificiales. (14)

Actualmente la mayoría de la población mundial consumen agua embotellada, puesto que el agua de grifo no es totalmente fiable en cuanto a su procedencia, como se revisó en los párrafos anteriores, al ser el agua una fuente importante para la ingesta de fluoruro, se ha despertado el interés de realizar estudios relacionados con los niveles de concentración de fluoruro en aguas embotelladas. En Australia, por ejemplo, se determinó que la concentración de fluoruro de todas las aguas embotelladas era menor de 0.08 ppm. En el Reino Unido al analizar 25 marcas comerciales, el contenido de fluoruro fue determinado, obteniendo resultados dispersos en un rango de 0.01-0.37 miligramos.

En México, ocurre algo similar a Canadá y Estados Unidos donde los escasos estudios realizados a las aguas embotelladas aunado a la pobre información que imprimen estas a sus etiquetas no existe un control de las concentraciones de fluoruro de sodio en aguas embotelladas. De acuerdo a un estudio realizado en México la mayoría de las aguas embotelladas cumplen con las especificaciones sanitarias, la cual establece como límite máximo 1.5 mg/L de fluoruros. Sin embargo, se identificó que, en todas las zonas del país, a pesar de estar dentro de la normatividad vigente, se rebasan los límites establecidos



por la Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) que es de 0.05 mg/kg/día en una exposición oral crónica para no generar fluorosis. (18)

A pesar de tener una legislación mundial y regional establecida para los niveles máximos de fluoración del agua potable, es prácticamente imposible que estos se encuentren 100% regulados.

3.3. TIERRA

La cantidad de fluoruros presentes en la tierra debe su presencia a los minerales que en ella se encuentran de forma natural y que son sumamente ricos en flúor tales como la biotita, el anfíbol, la apatita y la fluorita. Se encuentran especialmente en forma de granitos y rocas volcánicas. (19)

El porcentaje que se encuentra en la tierra depende principalmente de la técnica de medición que se emplea. El flúor se encuentra presente en la tierra a razón de 300ppm. Sin embargo, los fluoruros pueden encontrarse en proporciones muy variables en la superficie terrestre, según Lupo y colaboradores 2012, las cantidades pueden ir de 0.01 a 100pp. (20)

3.4. COMIDA

El flúor puede ser ingerido de una variedad de fuentes, incluyendo muchos alimentos y bebidas. La ingesta de flúor varía mucho entre los individuos y es dependiente de los componentes de la dieta y el uso de productos de fluoruro.

La sal como vehículo del fluoruro para la prevención de la caries es atribuido a Wespí quien después de varios estudios propuso, en Suiza, una concentración de sal de 90mg/kg. Este sistema fue bien aceptado en algunos



países debido a la dificultad que a veces representa hacer llegar agua potable a toda la población. Actualmente se usa la fluoración de agua en proporciones de 250mg/kg en países como Colombia, Jamaica, Costa Rica, México, España y Hungría. (21)

Con el objetivo de ayudar a la prevención de caries dentales, desde 1993 se ha implementado en México un programa de fluoruración de la sal. Según la Norma Oficial Mexicana NOM-040-SSA1-1993 el límite de fluoruro agregado a la sal de mesa debe oscilar entre 200 a 250 mg de flúor por kg de sal. Canadá y Estados Unidos aún no cuentan con un programa oficial de fluoración de la sal. Estudios realizados en México, donde se analizaron 18 diferentes marcas de sal fluorada, se encontró que el promedio de fluoruros en la sal fue de 266 ± 67 ppm, por lo que se concluyó que no existe diferencias significativas en la cantidad de fluoruros utilizados para la sal de mesa y aunque algunas marcas sobrepasan el límite que se establece en la Norma Oficial Mexicana, en general se conservan dentro de los rangos. Un tercio de las muestras tuvieron concentraciones menores a 199ppm, seis tuvieron más de 300ppm, mientras que otras seis tuvieron menos de 150ppm por kilogramo de sal. (22)

De acuerdo a una publicación realizada en la revista Colombiana de Investigación en Odontología señala que "Una adecuada regulación del contenido de flúor en productos derivados del té debe ser asunto urgente en la política pública de seguridad alimentaria." El té instantáneo, actualmente es una de las bebidas más populares no solo en Colombia sino en muchos lugares del mundo. Gwen Ericson, investigador de la Washington University School of Medicine de los Estados Unidos, encontró que el té puede ser una fuente de niveles dañinos de flúor ya que el té preparado con aguas no fluoradas tiene concentraciones, en cantidades que van desde 1,0 hasta 6,5ppm.



En otro estudio realizado por Levy y Guha encontraron que hay variaciones en un rango de 0,1 a 4,2ppm de fluoruro, con un promedio de 3 ppm.

Un estudio realizado por Chan y Kon concluyó que la concentración promedio del fluoruro encontrado en el té descafeinado (verde y negro), fue de 3,19ppm con un rango desde 1,1 hasta 5,20ppm.

Todo esto considerando que el Té se prepara con agua no fluorada, ya que en caso contrario el nivel de fluoruro aumenta de manera considerable. (23)

Por otro lado, tenemos la fluoración de la leche, dado que la leche, tanto humana como bovina contiene 0.03-0.05ppm de flúor se pensó que sería benéfico adicionar artificialmente más flúor para obtener el efecto de protección dental. La razón de adicionar fluoruro a la leche es que el procedimiento ayuda directamente a los niños de 6 años o más y por lo tanto sería menos costoso que la fluoración del agua potable y se puede excluir el riesgo de fluorosis. (21)

Investigaciones realizadas principalmente en Suiza y Estado Unidos confirmaron que la adición de 2.2mg de Fluoruro de Sodio (1ppm) a un litro de leche se traducía en la disminución de caries. (24)

Estudios realizados por Peterson y colaboradores y Sthephen; demostraron la eficacia de la fluoración de la leche a razón de 2.5-5ppm por litro de leche, y 1.5mg por 200ml. (25,26) Tabla 4.

No obstante, no existe una regulación internacional o nacional que nos permita conocer el nivel de concentración de fluoruros en este producto.

Producto	N° de muestras	Media de concentración en ppm	Rango de concentración en ppm	Referencia
Agua fluorada (WF) artificialmente	-	1,0	0.6-1.2	
Jugo	43	1,03	0.15-6.8	Stannard 1991
Jugo de uva	9	2,4	1,16 a 6,8	Stannard 1991
Jugo	532	0,56	0,02-2,80	Kiritsy 1996
Jugo de uva blanca	10	1,45	0,15-2,80	Kiritsy 1996
Jugo	24	0,69	0.16-1.08	Turner 1998
Soda	12	0,78	0,68 a 0,91	Turner 1998
Soda	105	0,74	0,07-1,37	Pang 1992
Soda	332	0,72	0,02-1,28	Heilman 1999
Coca-cola	79	0,70	0,02-1,10	Heilman 1999
Dr. Pepper	47	1,02	0,70-1,28	Heilman 1999
Pepsi Cola	104	0,60	0,02-1,22	Heilman 1999
Gatorade	13	0,85	0,02-1,04	Pang 1992
Gatorade	1	1,08	-	Turner 1998
Vino	19	1,02	0.23-2.8	Burgstahler 1997
Vino	-	-	0.1 > 12	U. Estatal de California , 1990-1994
Té (infusión w / NF agua)	26	2,56	0,61-6,68	Pang 1992
Té (infusión w / NF agua)	-	3	0.1-4.2	Levy 1999
* La sal fluorada		200-250	-	Marthaler 2000
Cereales procesados con WF	-	-	3,8 a 6,3	Warren 2003
Pescado	-	2,1	-	Dabeka 1995 (citado en ATSDR 2001)
Pescado en conserva	-	4,57	-	Dabeka 1995 (citado en ATSDR 2001)
Alimentos de pollo para infantes	6	4,4	1,05-8,38	Heilman 1997
Puré de pollo para bebés (pollo deshuesado mecánicamente PDM)	-	4,2	1.89 a 8.63	Fein 2001
Palitos de pollo (PDM)	-	3,61	1.61-6.0	Fein 2001
Cereales secos producidos con WF	-	-	6.4	Fomon 2000
Fórmula en Polvo para Lactantes (hecha con WF)	-	0,97	-	Fomon 2000
La leche materna	-	0.005-0.01		Fomon 2000

Tabla 4.- Niveles de flúor según los alimentos.

Fuente: Beltrán M, Investigar las consecuencias del efecto acumulativo del flúor, una necesidad imperante de la profesión odontológica. Rev Colombiana de Investigación en Odonotología 2012; 3 (7): 55-72



El mayor contenido en flúor de los alimentos corresponde al té, en el Reino Unido, por ejemplo, el té y el pescado, especialmente si se consume con espinas (sardinas en lata, por ejemplo) nos pueden aportar hasta 1,3mg de flúor de una ingestión diaria total de 1,8mg. En cualquier caso, es un elemento escasamente impreso en muchas de las tablas de composición de alimentos de uso más frecuente, por lo cual los datos sobre contenidos exactos en los alimentos son a menudo poco fiables. (27)

Recientes investigaciones estiman que la ingesta de fluoruro en los adultos a través de los alimentos tiene la siguiente relación: (21)

- 1.- Agua y bebidas no lácteas: 60%-80%
- 2.- Productos de grano y cereal: 6%-8%
- 3.- Carne, pescado y aves de corral: 5%-7%
- 4.-Otro tipo de alimento: 10%-14%

3.5. USO DENTAL

Existen muchos productos en el mercado utilizados por profesionales y no profesionales de la salud, que contienen fluoruros cuya aplicación es principalmente tópica, para fines de esta investigación se dará un panorama general de ellos.

Las pastas dentales que contienen fluoruro se introdujeron en primer lugar hace más de 30 años sin ningún cuestionamiento. Este método es el más utilizado para aplicar flúor ya que en los países donde se usan dentífricos; casi todos los productos en el mercado contienen un compuesto a base de Flúor, principalmente Fluoruro de Sodio.

Existen en el mercado dentífricos fluorados de baja concentración que contienen 250, 400 y 500ppm de Fluoruro. Hay también dentífricos fluorados estándar que contienen de 1000 a 1110ppm de Fluoruro. Y por último existen



dentífricos de alta concentración los cuales contienen 1500 a 5000ppm de fluoruros. (28)

De acuerdo con las directrices de la Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-219-SSA1-2002, los límites de fluoruro para una pasta dental deben ser; no más de 500ppm para niños y menos de 1500ppm para adultos. Un estudio realizado por investigadores de la UNAM donde analizaron 65 pastas dentales se obtuvo una concentración media de fluoruro de $751,3 \pm 550,8$ ppm, sin embargo, solo 58 pastas dentífricas (87,7%) entraron dentro de los límites establecidos por la Norma. Para las pastas indicadas de uso infantil la concentración media fue de $563,4 \pm 349,81$ ppm. Teniendo en cuenta la concentración media y dividiendo los análisis se encontró que el 54,5% tienen concentraciones de fluoruro inferiores a 523 ppm y 45,5% con concentraciones entre 730 ppm a 1 153 ppm. Con esta información podemos deducir que las concentraciones de fluoruro no son cien por ciento fiables según la información especificada en las envolturas o envases de la marca comercial, si bien existen en el mercado pastas que cumplen con los requisitos, existen otras también que sobrepasan los límites indicados por la Norma Oficial Mexicana de concentración de fluoruros. (29)

La procuraduría federal del consumidor PROFECO, realizó recientemente un análisis de los dentífricos encontrados en el mercado mexicano, Anexo 2 (30)

Por otra parte, tenemos a los colutorios o enjuagues bucales con contenido de flúor que son utilizados principalmente por tener una buena relación costo-beneficio. Sin embargo, este método de aplicación tiene la desventaja de que no ofrece el flúor de una forma individualizada, de acuerdo a las necesidades de cada paciente, incurriendo en administrar flúor a paciente que realmente no lo necesitan (como en el caso de las pastas dentales) al contrario, no ofrecen la concentración y frecuencia adecuadas para aquellos pacientes que lo necesitan, por lo tanto, la terapéutica que se instala es ineficaz.



La forma más usada de fluoruro en los enjuagues bucales corresponde al fluoruro de sodio al 0.05% (227ppm) uso diario, también se utiliza el fluoruro de sodio al 0.02% (909ppm) para colutorio semanal o fluorofosfato acidulado al 0.035%. (31)

Existen muchos enjuagues disponibles en el mercado, un estudio realizado en Guatemala comparó las leyendas que marcaban el contenido de fluoruro en el producto con la cantidad real presente en estos. El estudio se hizo de manera cuantitativa y descriptiva donde se utilizó un método de buffer para análisis con electrodo de ión selectivo de flúor. Las marcas que se seleccionaron para el estudio fueron las siguientes:

- A.- Listerine Anti-caries menta
- B.- Colgate plax menta
- C.- Oral-B con flúor menta
- D.-Cariax Gingival menta
- E.-Fluorkin Diario menta fresca
- F.- Bucotánico

Al terminar el análisis de los colutorios se encontró que todas las marcas estaban excedidas de flúor respecto a lo que se marcaba en sus etiquetas. Cabe mencionar que el método de análisis de ión selectivo de flúor (ISE), empleado para la cuantificación de flúor en los enjuagues bucales, cumple con los parámetros de exactitud, precisión (repetibilidad), linealidad, rango analítico y especificidad para las seis marcas comerciales de enjuagues bucales fluorados analizadas. Tabla 5.

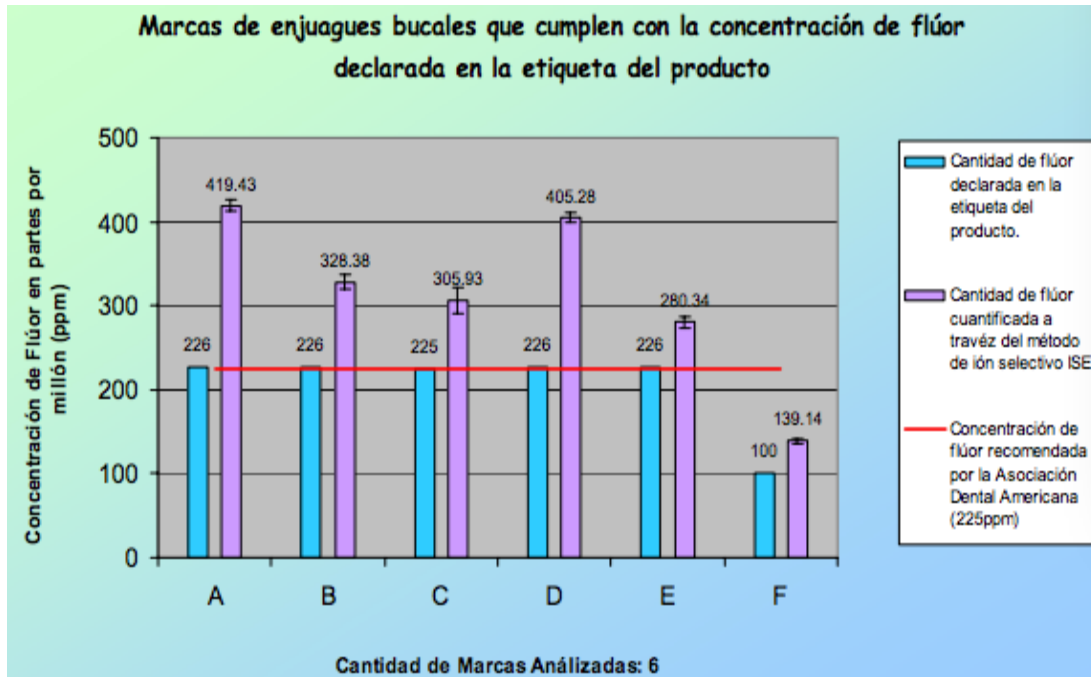


TABLA 5.- Comparación de la cantidad de flúor declarada en la etiqueta del producto y la cantidad cuantificada en el estudio.

Fuente:: Amézquita D, Cuantificación del flúor en enjuagues bucales fluorados a través del Método de Electrodo de Ion Selectivo ISE, Informe de tesis, Universidad de San Carlos Guatemala, 2010, 1-31

La ADA señala que la concentración recomendada de fluoruro para los enjuagues bucales es de 225ppm, condición que en 5 de los 6 casos analizados se sobrepasó de manera considerable. (32)

Existen también en el mercado odontológico los barnices fluorados cuya aplicación es exclusivamente tópica y actúan liberando lentamente flúor a partir del vehículo de la resina lo cual da lugar a niveles de flúor en plasma más bajos que los producidos con geles, colutorios o pastas dentales.

Existen 3 principales marcas en el mercado:

-Duraphat (Colgate Oral Care) es una solución alcohólica de barnices naturales que contiene fluoruro de sodio (5% de fluoruro de sodio es equivalente a 22.600ppm y a 22,6mg/ml) Este barniz permanece en la



superficie dentarias 12-48 horas después de su aplicación y libera lentamente el flúor.

-Fluor Protector (Ivoclar vivadent) es un barniz de silano con una concentración de flúor de 1450ppm que libera lentamente flúor. (33,24)

-Bifluorid 12 (Voco) es un barniz que contiene 6% de Fluoruro de Sodio y 6% de fluoruro de Calcio. (31)

Los geles de fluoruro se pueden usar diariamente para el autocuidado o aplicarse profesionalmente a intervalos relacionados con las necesidades. La concentración de fluoruro es generalmente más baja en gel para el autocuidado (0.1% a 0.05% de flúor) que en los geles para uso profesional (1% a 2%) que representan hasta 9000ppm de flúor, estos geles tienen como ingrediente activo al fluoruro de sodio, como ejemplo podemos mencionar marcas tales como: Flutop Gel Cristal o Gel con flúor (Inodon). Además, tenemos en el mercado geles con otro tipo de fluoruros, por ejemplo; geles de fluorofosfato acidulado que contienen 12.300ppm de flúor. Consisten en una mezcla de fluoruro sódico, ácido fluorhídrico y ácido ortofosfórico, su uso está indicado solo para profesional, ya que pueden alcanzar hasta 5000ppm.

Existe también un gel que contiene como ingrediente activo fluoruro de estaño el cual es transportado gracias a la metilcelulosa y glicerina para la remineralización del esmalte. Este producto lo comercializa Colgate con el nombre de Gel Kam. Este producto contiene 0,4% de flúor estañoso dividido de la siguiente manera, 1000ppm de flúor y 3000ppm de estaño.

Las cremas de fosofopéptido de caseína-flúor de calcio fosfato amorfo CPP-ACP- y el CPP-ACPF liberan iones de flúor (contiene 900ppm de flúor), calcio y fosfato para la remineralización del esmalte. (31,24)



Por último, tenemos a los cementos de ionómero de vidrio, los cuales por su composición química liberan fluoruro de manera constante. De acuerdo a un estudio realizado por investigadores de la UNAM donde analizaron la liberación de fluoruro de dos ionómeros de vidrio de las marcas Ketac Molar Easymix® (3M ESPE) y Fuji II® (GC Dental Industrial Corp). Se comprobó que las dos marcas liberan fluoruro con un punto máximo en las primeras 24 horas llegando a obtener niveles de fluoruro máximo de 12mg/dL, pasando las 24 primeras horas la liberación de fluoruro fue declinando a partir del segundo día y disminuye gradualmente a lo largo del estudio con concentraciones mínimas de 2mg/dL. (34) Tabla 6.

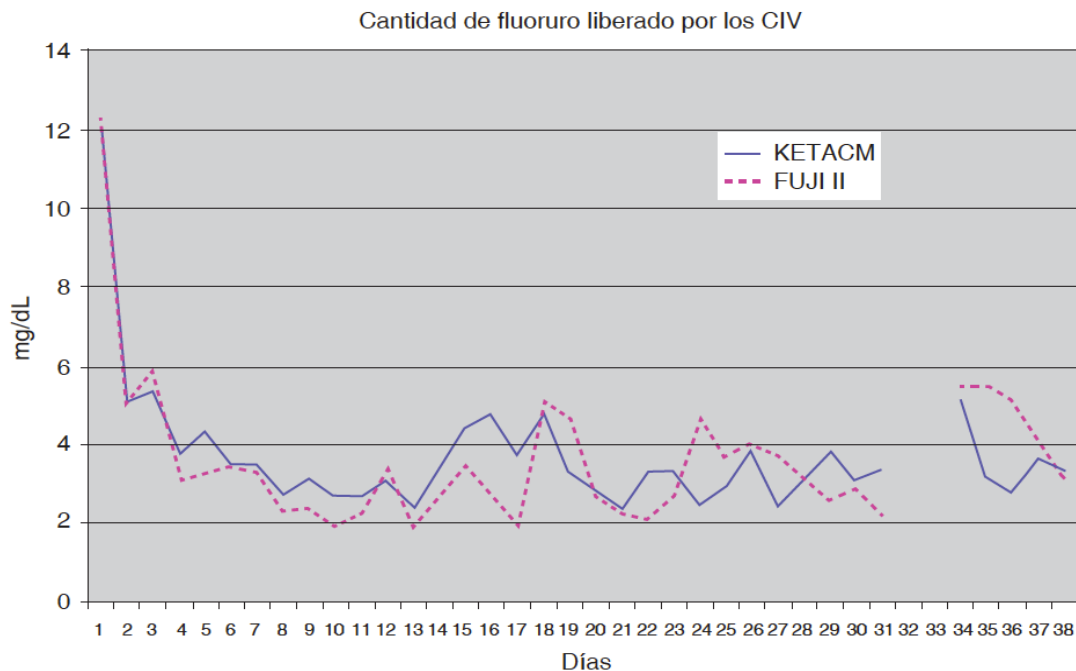


Tabla 6.- Gráfica que muestra la cantidad liberada de fluoruro según la marca del cemento de ionómero de vidrio al pasar de los días.
Fuente: Delgado C, Ramírez J, Yamamoto A. Liberación de fluoruro de dos cementos de ionómero de vidrio: estudio in vitro, Rev Odo. Mex. 2014 Abr-Jun, 18 (2): 84-88



4.- CINÉTICA Y METABOLISMO DEL FLUORURO

El conocimiento de todos los aspectos del metabolismo del flúor es esencial para comprender los efectos biológicos de este ión en los seres humanos, así como para impulsar la prevención (y el tratamiento) de la toxicidad del fluoruro. (35)

Se considera que la mayoría de fluoruros, incluido el fluoruro de sodio, se absorben tras su ingestión rápidamente en una elevada proporción (70-90%) (36) a través del sistema gastrointestinal, la absorción se produce principalmente en la parte proximal del intestino (alrededor del 77%) aunque también se ha puesto de manifiesto una importante absorción a nivel gástrico (alrededor de 25%); una pequeña parte también es absorbida por los pulmones (debido al fluoruro presente en la atmósfera) y por la piel, aunque esto último sólo bajo condiciones muy especiales y sobre todo por contacto con ácido fluorhídrico.

Asimismo, se ha evidenciado en roedores que puede haber una absorción en la cavidad oral, para el fluoruro de sodio se alcanza el 7% en las dos primeras horas. La absorción de este elemento no parece regulada homeostáticamente ya que existe una correlación lineal entre la cantidad ingerida con el agua bebida y la aparición de fluoruro en plasma. (37)

Cuando se bebe un líquido que contiene fluoruro en solución, una pequeña cantidad es detenida por fluidos bucales y puede ser incorporada a la estructura dentaria por acción tópica, pero la mayor parte del fluoruro es absorbida rápidamente por difusión simple a través de las paredes del tracto intestinal. La tasa de absorción gástrica está influida por la acidez gástrica y el mecanismo consiste en que cuando el fluoruro iónico entra en el medio ácido del estómago, es convertido en ácido fluorhídrico (HF) que al ser una molécula sin carga pasa rápidamente a través de las membranas biológicas, incluyendo



la mucosa gástrica. El fluoruro que no es absorbido en el estómago, lo será rápidamente en el intestino delgado el cual posee una gran capacidad de absorción debido a su mayor superficie de contacto, acrecentada por la presencia de las vellosidades y microvellosidades. El proceso de absorción es mediante difusión pasiva, no parece existir un sistema de transporte activo. (38)

La absorción de los fluoruros presentes en la dieta depende de la concentración, solubilidad y grado de ionización del compuesto ingerido, así como de otros componentes en la dieta. La absorción del fluoruro proveniente de compuestos solubles es rápida y casi completa, sin embargo, puede reducirse ligeramente por la presencia de otros elementos presentes en los alimentos tales como el calcio, magnesio o el aluminio, minerales capaces de formar complejos con el fluoruro, obteniéndose formas relativamente insolubles y así alterar la absorción.

Varios aspectos del metabolismo del flúor incluyendo la absorción gástrica, la distribución y la excreción renal son dependientes del pH (evento que distingue al fluoruro de otros halógenos) ya que el coeficiente de permeabilidad de las membranas de la bicapa lipídica al fluoruro de hidrógeno es 1 millón de veces mayor que el de flúor. Esto significa que el fluoruro atraviesa fácilmente las membranas celulares como HF, en respuesta a un gradiente de pH, ácido o básico, entre los compartimientos de fluidos corporales adyacentes. Después de la ingestión, los niveles de fluoruro en plasma aumentan rápidamente. La mayoría del fluoruro no absorbido del estómago será absorbido por el intestino delgado. En este caso, la absorción no depende del pH. El fluoruro no absorbido será excretado (39-41)



Hay dos formas generales de fluoruro en el plasma humano. La forma iónica es el de interés en odontología, medicina y salud pública. En el plasma, los iones fluoruro se unen a las proteínas plasmáticas. Las concentraciones máximas de fluoruro plasmático se alcanzan entre 20 y 60 minutos después de la ingestión. Los niveles comienzan a disminuir a partir de entonces debido a dos razones principales: absorción en tejidos calcificados y excreción en orina. (35)

La concentración rara vez supera los 0,06 ppm (partes por millón). Por lo general, es de alrededor de 0,01 ppm y no está regulado homeostáticamente en la sangre, sino que aumenta o disminuye de acuerdo con los patrones de ingesta de fluoruro, la concentración de fluoruro iónico en tejidos blandos y duros depende de esta regla. En consecuencia, no existe una "concentración fisiológica normal". Los adultos retienen alrededor del 36% de fluoruro, mientras que los niños retienen aproximadamente el 50% de fluoruro. (42)

Es importante aclarar que ninguna ingesta de fluoruro está controlada en el hogar. Por lo tanto, siempre que el agua sea la principal fuente de fluoruro, las concentraciones en plasma de fluoruro en adultos jóvenes o de mediana edad son aproximadamente iguales a las concentraciones de fluoruro en agua expresada en miligramos por litro. Además, los niveles de fluoruro plasmático están influidos por la tasa de reabsorción ósea y por la excreción renal; a largo plazo existe una correlación directa entre las concentraciones de fluoruro en el hueso y en el plasma. Debido a que los niveles de fluoruro en el hueso tienden a aumentar con la edad hasta la sexta o séptima década, hay también una relación directa entre la concentración plasmática y la edad del individuo, así mismo, existe aparentemente un ritmo circadiano en la concentración plasmática, que es independiente de la ingesta; este ritmo responderá a variaciones en el metabolismo del fluoruro a nivel del esqueleto y de los riñones. (37)



La razón de este cambio es incierta, pero podría deberse a una disminución de la función renal o aumento de la resorción de los cristales óseos.

Las concentraciones plasmáticas de fluoruro en el cordón umbilical son 75-80% tan altas como las concentraciones plasmáticas maternas, lo que indica que el fluoruro atraviesa placenta. El balance de fluoruro en el neonato puede ser positivo o negativo durante los primeros meses de vida, dependiendo de si la ingesta es suficiente para mantener la concentración plasmática que existió en el momento de nacimiento. (36)

El fluoruro presente en la circulación sistémica se distribuye a todos los tejidos y órganos, acumulándose principalmente en aquellos que están calcificados (dientes y huesos) donde se encuentra el 99% del fluoruro presente en el cuerpo. Entre los órganos no calcificados, la distribución depende de la irrigación sanguínea de los mismos, siendo mayor en órganos con una mayor perfusión, como el hígado, pulmones o túbulo renales. El fluoruro se incorpora a la estructura reticular cristalina de los dientes y del tejido esquelético reemplazando los iones hidroxilo de la hidroxiapatita, dando lugar a fluorapatita o fluorhidroxiapatita. tal y como se muestra en la figura 2. (38)

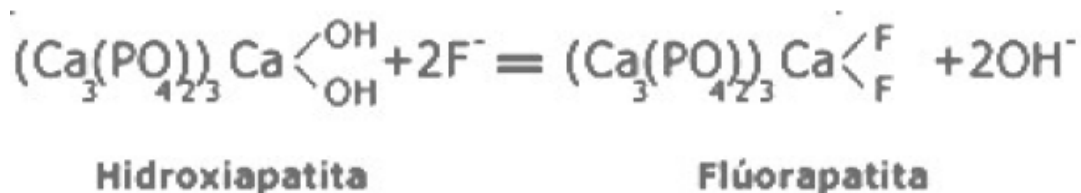


Figura 2.- Conversión de la Hidroxiapatita a Fluorapatita
Fuente: Rocha R. Fluoruro en alimentos: contenidos, bioaccesibilidad y absorción por el epitelio intestinal, Trabajo de tesis, Universidad politécnica de Valencia, 2003; 24-44

El fluoruro que llega a la circulación sistémica desaparece del plasma por medio de dos mecanismos: retención en tejidos calcificados y excreción urinaria. En adultos el radio de eliminación por ambos mecanismos es



porcentualmente similar, si bien existen diferencias interindividuales. La retención de fluoruro en niños es, sin embargo, muy superior a la eliminación por orina, debido a la mayor estructura cristalina de los tejidos calcificados en desarrollo. (43)

La eliminación del fluoruro absorbido del cuerpo se produce casi exclusivamente a través de los riñones. Como se ha indicado anteriormente, aproximadamente el 10-25% de la ingesta diaria del fluoruro no se absorbe y queda por excretar en las heces. Datos de los años 1940 indicaron que la cantidad de fluoruro excretada en el sudor podría ser casi igual a la excreción urinaria de fluoruro en condiciones húmedas calientes. Datos más recientes obtenidos con técnicas analíticas modernas, indican que las concentraciones de fluoruro de sudor son muy bajas (aproximadamente 1-3 $\mu\text{mol/L}$). Por lo tanto, el sudor es probablemente una ruta cuantitativamente menor para la excreción de flúor incluso bajo condiciones ambientales extremas. (36)

El aclaramiento renal de fluoruro en adultos oscila entre 30 y 50 ml/min. El porcentaje de fluoruro que puede reabsorberse desde los túbulos renales es muy variable (10-90%) y depende del pH del fluido tubular, del flujo y de la función renal. No hay evidencia de secreción mínima o un máximo de transporte tubular del ión. La eliminación urinaria se ve disminuida en ancianos, posiblemente por una reducción de los ratios de la filtración glomerular y del aclaramiento renal.

Asimismo, se observa una reducción del fluoruro excretado en individuos con una función renal disminuida. Torra y col. (1998) observaron que los niveles de fluoruro en plasma de pacientes con insuficiencia renal sometidos a diálisis eran 3 veces superiores a los de adultos sanos. (38)

La absorción, la distribución por los tejidos blandos y calcificados y la excreción renal son todos hechos simultáneos, aunque, si se entiende la concentración plasmática del fluoruro como una función de tiempo, pueden distinguirse tres fases:

Fase inicial: de aumento de la concentración.

Segunda fase: de caída rápida durante una hora.

Tercera fase: una declinación suave.

Estas fases representan respectivamente la absorción, la distribución y la eliminación; el aumento inicial del fluoruro en el plasma refleja su absorción desde el tracto gastrointestinal hacia la sangre. Cuando se alcanza el pico plasmático, la absorción disminuye y aumenta la distribución del fluoruro desde la sangre hacia los tejidos, la fase de caída abrupta de la concentración es la distribución de los fluoruros, sobre todo en los tejidos blandos bien irrigados, como el corazón, riñones e hígado, y debido a su afinidad por los tejidos calcificados, en los huesos y en los dientes. (37) Figura 3.

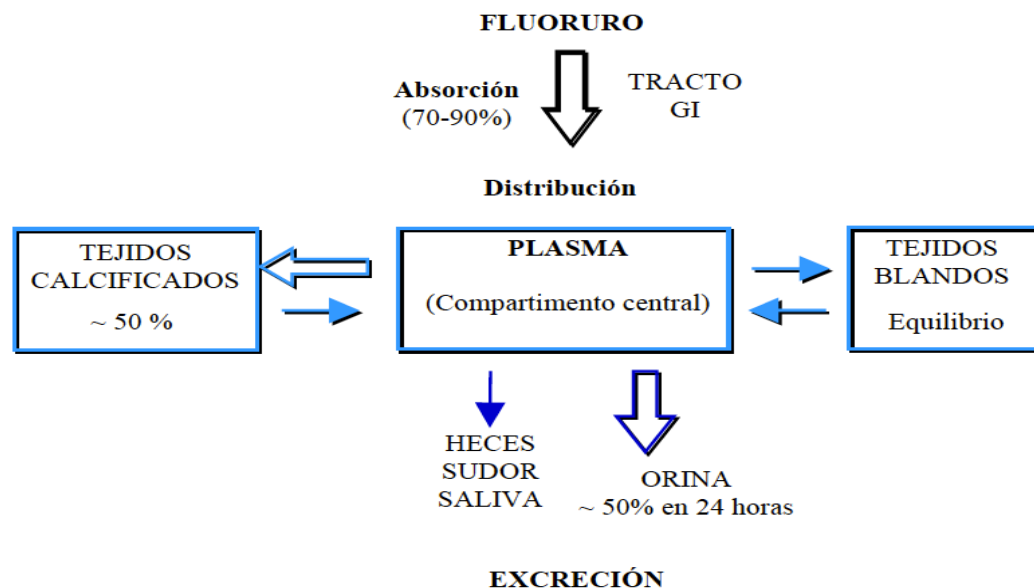


Figura 3.- Metabolismo y cinética del fluoruro.

Fuente: Rocha R. Fluoruro en alimentos: contenidos, bioaccesibilidad y absorción por el epitelio intestinal, Trabajo de tesis, Universidad politécnica de Valencia, 2003; 24-44



5. EFECTOS ADVERSOS EN ESTUDIOS REALIZADOS EN ANIMALES

Se ha sugerido que una serie de efectos adversos potenciales para la salud están vinculados con agentes fluorados. Muchos de estos efectos adversos para la salud asociados principalmente con el fluoruro en el agua se han reportado en áreas donde los niveles de fluoruro natural son más altos que los que ocurren normalmente. Los efectos sobre la salud identificados en la literatura revisada y sobre los cuales existe evidencia rondan desde efectos músculo-esqueléticos, alteración del coeficiente intelectual (QI), cáncer, enfermedades cardiovasculares (ECV) efectos renales y hepáticos, desordenes endocrinos, alteración del sistema inmune, defectos de nacimiento y por supuesto la muerte. (17)

5.1. EFECTOS NEUROLÓGICOS

Entre los efectos adversos que más destacan por el uso prolongado y abuso de los fluoruros, sobre todo el fluoruro de sodio, son los efectos neurológicos. Se ha comprobado que la ingesta a largo plazo de altos niveles de fluoruro causa complicaciones como parálisis de los miembros, vértigo, espasticidad en las extremidades, y el deterioro de la agudeza mental. También se sabe que el flúor atraviesa la barrera hematoencefálica. La acumulación de flúor se observó en el cerebro de los animales expuestos a una ingesta crónica de fluoruro, y esta acumulación aumentó a medida que aumentaban los niveles de fluoruro en el agua potable. Se sabe también que la toxicidad causa alteración de la integridad neuronal y cerebrovascular, patrones de comportamiento anormal y lesiones metabólicas en el cerebro. (44)



Todas estas reacciones fueron estudiadas exponiendo a ratas a un consumo de fluoruro de entre 30 a 100ppm de fluoruro de sodio en agua potable en las primeras etapas de vida y durante el periodo de lactancia. Se pudo demostrar que existen grandes cambios histológicos principalmente en las células del hipocampo, la amígdala, la corteza motora y el cerebelo, siendo este el más afectado al verse alteradas sus células funcionales; las células de Purkinje (45) Por otro lado, un estudio con ratas tratadas con dosis altas de fluoruros, por 60 días con 20 mg/L de fluoruro de sodio, reportó una disminución del peso cerebral, deterioro axonal y de las fibras de mielina y edema mitocondrial, demostrando signos neurodegenerativos en cerebro, médula espinal y nervio ciático. (46)

Otro estudio concluyó que la acumulación de fluoruro altera significativamente a algunas enzimas implicadas en el metabolismo de los radicales libres y la función de la membrana en todo el cerebro, en este estudio se sometió a ratones hembra a una ingesta de fluoruro de sodio de 20mg/kg durante 14 días. El estudio mostró que enzimas implicadas en el metabolismo de los radicales libres, como xantina oxidasa (XOD), superóxido dismutasa (SOD), catalasa y glutatión transferasa (GST), así como otras enzimas ligadas a la membrana celular como ATPasas, acetilcolinesterasa (AChE), deshidrogenasa (SDH), lactato deshidrogenasa (LDH), alanina aminotransferasa (AIAT), aspartato aminotransferasa (AAT) son inactivadas o alteradas en su función al estar expuestas a concentraciones mayores de fluoruro de sodio, afectando de esta manera los mecanismos de producción de energía, transferencia, transporte de iones y neurotransmisión. (47)

La ingesta excesiva de fluoruro de sodio en el agua potable reduce significativamente la actividad de los neurotransmisores en el hipocampo. Esta disminución podría deberse a la pérdida de cuerpos celulares de neuronas en



el hipocampo, pérdida de estructuras sinápticas o inhibición de la actividad enzimática. Estos efectos podrían corroborarse con disfunciones cognitivas observadas en animales experimentales. Evidencia reciente indica que el fluoruro produce una destrucción neuronal y sináptica gracias a que afecta significativamente la acción de las enzimas de captación de radicales libres y aumento de la peroxidación lipídica. Esto sugiere a su vez un aumento en el estrés oxidativo después del consumo excesivo de fluoruro. Tal aumento de radicales libres en los cuerpos celulares neuronales podrían estar correlacionados con la pérdida de neuronas en el hipocampo y estructuras sinápticas en las uniones neuromusculares y en el hígado por un proceso de excitotoxicidad (sobre activaciones de receptores neuronales). (48,49)

Un estudio realizado en 2006 detectó un aumento paralelo en el contenido de ácido ascórbico, un importante antioxidante en el cerebro y en otros órganos después de la ingesta de fluoruro, este aumento es difícil de explicar, sin embargo, se sugiere que está relacionado con el estrés oxidativo inducido por el fluoruro. Por lo tanto, el aumento observado en estudios puede estar relacionado con una actividad comprometida del tejido. Una disminución significativa de proteínas totales apoya la observación de la actividad fallida de varias enzimas. Sugiere que la intoxicación crónica por fluoruro afecta marcadamente la defensa antioxidante, lo que puede provocar disfunciones de neurotransmisión en el cerebro, el hígado y los músculos. (50)

Mullenix y col. (1995) administraron a ratas, por vía oral, altas concentraciones de fluoruro (100 y 200 ppm) para estudiar los cambios inducidos por este sobre el estado de la hormona tiroidea, la histopatología de algunas regiones cerebrales, la actividad de acetilcolina esterasa y las habilidades de aprendizaje y memoria en ratas de varias generaciones.



Se observó una disminución significativa de los niveles de tiroxina libre en suero (FT4) y de triyodotironina libre (FT3) así como la disminución de la actividad de la acetilcolina esterasa.

Se observó además la presencia de células de Purkinje eosinofílicas, neuronas degeneradas, células granulares disminuidas y se observaron vacuolaciones en regiones del cerebro del grupo tratado con fluoruro. En los experimentos realizados con un laberinto en T, el grupo tratado con fluoruro mostró una mala adquisición y retención de información en comparación con el grupo control. Las alteraciones fueron más profundas en la tercera generación cuando se compararon con el grupo tratado con fluoruro de primera y segunda generación. Los cambios en los niveles de la hormona tiroidea en el presente estudio podrían haber desequilibrado el sistema oxidante/antioxidante, que además condujo a una reducción en la capacidad de memoria de aprendizaje.

El efecto en comportamiento varió con el momento de la exposición durante el desarrollo del SNC.

Los efectos conductuales inducidos en ratas prenatales fueron acompañados por cambios en el peso corporal o niveles plasmáticos de fluoruro. La hipótesis más obvia es que los efectos se basan en picos transitorios en los niveles de fluoruro plasmático, el fluoruro que pasa por la placenta y el fluoruro penetrando en la barrera hematoencefálica del feto.

La hiperactividad y los déficits cognitivos están generalmente vinculados con daño hipocampal y, de hecho, el hipocampo se considera el procesador central que integra entradas desde el ambiente, la memoria y los estímulos motivacionales para producir decisiones conductuales y modificar la memoria.

(51)



Una investigación arrojó que después de 7 meses de tratamiento con fluoruro a 30 y 100ppm el contenido total de fosfolípidos cerebrales disminuyó en un 10% y un 20%. Las principales especies de fosfolípidos influenciados por la fluorosis fueron fosfatidiletanolamina, fosfatidilcolina y fosfatidilserina con esta información los investigadores concluyeron que la superficie de las membranas celulares y por tanto todo el comportamiento celular fue afectado de manera considerable. (52,53)

5.2. EFECTOS EN EL SISTEMA ÓSEO

Los resultados de los estudios en animales de laboratorio diseñados para determinar el efecto de la administración de fluoruro sobre la resistencia ósea han producido todos los resultados posibles. Aunque la mayoría de los informes indican poco o ningún efecto incluso con ingesta de fluoruro extremadamente alta, algunas han demostrado efectos positivos, negativos o bifásicos.

La explicación para estas discrepancias de resultados no resulta evidente. Pueden deberse a varios problemas potenciales o reales en la experimentación. Los estudios a menudo tenían altas concentraciones de fluoruro óseo, lo que podría indicar efectos positivos. Los efectos negativos pueden estar relacionados a la resistencia ósea en los grupos de tratamiento. Es decir, cuando se usan dietas con altas concentraciones de fluoruro estas son claramente altas en los grupos de control.

El hallazgo más frecuente, sin embargo, ha sido que la alta ingesta de fluoruro disminuye la resistencia ósea en animales alimentados con una dieta deficiente en calcio, pero no en animales alimentados con una dieta adecuada en calcio.



Wolinsky y col. (1972) proporcionaron a ratas macho fluoruro en concentraciones de 5 mg / kg por día y agua que sin fluoruro y fluoruro a 200 mg/L por día durante 2 semanas. Las concentraciones de fluoruro en fémur variaron de 133ppm y 7,398ppm respectivamente. La fuerza del fémur se midió según la resistencia que ofrecía al doblarse y se encontró que era un 38% más bajo en el grupo de suplementos de fluoruro.

Otro estudio llevado a cabo por Gedalia donde se administró a ratas 50mg/L de fluoruro concluyó que las concentraciones de fluoruro fueron de 640 ppm. Al medir la fuerza de ruptura, medida mediante flexión, se obtuvo un 25% menos de resistencia a los grupos tratados con fluoruro.

Beary (1969) estudió ratas que recibieron dietas que contenían cantidades adecuadas (0,6%) o deficientes (0,1%) de calcio y agua potable que contenía fluoruro de sodio a 0, 3,4, 10 o 45 mg/L.

En los grupos que recibieron el calcio adecuado, la fuerza ósea no fue significativamente menor en los grupos tratados con fluoruro que en el grupo no tratado, y no se observó una relación dosis-respuesta. Las concentraciones de fluoruro en fémur oscilaron entre 170 ppm en el grupo de control y 5.000 ppm en el grupo de 45 mg/L. En los grupos con deficiencia de calcio, tratados con fluoruro la resistencia del hueso se redujo de forma dependiente a la dosis. Las concentraciones fueron aproximadamente dos veces más altas que las de los grupos que recibieron calcio adecuado.

Se concluye entonces, gracias al peso de la evidencia, que la fuerza ósea en animales alimentados con una nutrición adecuada no es de importancia, a menos que la exposición crónica al fluoruro sea de mínimo 50mg/kg en dieta o 50mg/L en agua.

Sin embargo, al proporcionarse resultados contradictorios sobre este tema se indica la necesidad de investigación adicional (54)



Se demostró que la insuficiencia renal aumenta los niveles plasmáticos de fluoruro, lo que puede aumentar el riesgo de fluorosis y osteomalacia. Al evaluar el esqueleto de ratas con insuficiencia renal inducida quirúrgicamente que se expusieron crónicamente a agua fluorada a concentraciones de 0, 5, 15 y 50 ppm durante un período de 6 meses (estas dosis de fluoruro fueron elegidas por su equivalencia al consumo de los seres humanos que consumían niveles de agua fluorada de 0, 1, 3 y 10 ppm, respectivamente), los animales con deficiencia renal bebieron aproximadamente 60% más de agua y excretaron un 85% más de orina que los animales control. La tasa de filtración glomerular (TFG) disminuyó 68%. Hubo una fuerte relación positiva, entre el fluoruro en plasma y los niveles de fluoruro óseo, la cantidad de matriz osteoide no mineralizada en el hueso vertebral se relacionó con los niveles de fluoruro plasmático y aumentó más de 20 veces en animales con deficiencia renal que recibieron 15 o 50ppm de fluoruro, lo que sugiere osteomalacia. Se encontró un nivel umbral de fluoruro plasmático de aproximadamente $20\mu\text{mol} / \text{l}$, por encima del cual se observó consistentemente osteomalacia. Este nivel de fluoruro plasmático no se logró en ratas control independientemente de la ingesta de fluoruro ni tampoco se logró en ratas con deficiencias renales que recibieron 0 o 5 ppm de fluoruro. Una concentración de fluoruro de 50 ppm redujo la resistencia ósea del fémur en un 11% en ratas de control y en un 31% en ratas con insuficiencia renal. La fuerza vertebral también disminuyó significativamente en ratas con deficiencia renal que recibieron 50 ppm de fluoruro. (55)

Un estudio cuyo objetivo fue investigar el efecto del fluoruro sobre la masa ósea vertebral y la calidad ósea en ratas reveló un aumento significativo en el contenido de fluoruro óseo, mayor densidad ósea y volumen de hueso trabecular después del tratamiento con fluoruro. Veintinueve ratas hembra de 3 meses de edad fueron asignadas al azar en tres grupos. Un grupo sirvió



como grupo de control y los otros dos grupos recibieron agua fluorada a diferentes dosis (100ppm y 150ppm). Las ratas se siguieron durante 90 días. Se obtuvieron tres vértebras lumbares de cada rata, y se analizaron los cambios en el contenido de fluoruro óseo, masa ósea y competencia biomecánica. Se concluyó que el aumento de masa ósea durante el tratamiento con fluoruro no se traduce en una mejor resistencia ósea y que la calidad ósea disminuye. Por lo tanto, esta investigación apoya la hipótesis de un posible efecto negativo del fluoruro sobre la calidad ósea. (56)

Uslu en 1983 realizó una investigación en la cual se analizó la síntesis de colágeno del callo óseo en ratas que recibieron cantidades de 100ppm de fluoruro al día, se examinó histoquímicamente e histológicamente y se encontró que la síntesis de colágeno era defectuosa. (57)

Una variante en todos los estudios es la adecuación de los métodos empleados para provocar fracturas óseas. La mayoría de los investigadores han utilizado una prueba de flexión, aunque también se han utilizado ensayos de torsión, tensión o compresión. Para resolver las discrepancias que rodean esta importante área de investigación, los autores recomiendan evaluar las ventajas y desventajas de las diversas dosis, tratamientos, modelos de animales de laboratorio, huesos portadores de peso versus no portadores de peso, y métodos de ensayo de la resistencia ósea que pueden utilizarse para determinar los efectos adversos de fluoruro en el hueso. (54)

5.3. EFECTOS EN EL SISTEMA REPRODUCTOR

Diversos estudios han revelado el daño al sistema reproductor causado por el exceso de fluoruro presente en plasma, en 2002 se observó que el tratamiento con fluoruro de sodio a 20 mg/kg/ día durante 29 días por vía oral dio como resultado una disminución significativa en el peso relativo del testículo,



próstata y vesícula seminal sin alteración en la ganancia de peso corporal. Se presentó una disminución significativa enzimática de la peroxidasa y catalasa y en los niveles plasmáticos de testosterona en el grupo expuesto al fluoruro en comparación con el control. El recuento de espermatozoides epididimales disminuyó en el grupo tratado con fluoruro y el examen cualitativo de las secciones testiculares reveló menos espermatozoides maduros en comparación con el control. El tratamiento con flúor se asoció, de nueva cuenta, con el estrés oxidativo. (58)

Los índices testículo-somáticos, prostato-somáticos y epididimo-somáticos también disminuyeron significativamente en el grupo tratado con fluoruro cuando se compararon con el grupo control. (59)

En otro estudio cuyo objetivo fue evaluar el efecto de las dosis ambientalmente relevantes de fluoruro sobre la capacidad de fertilización *in vitro* (FIV) de los espermatozoides y su relación con el potencial transmembrana mitocondrial, se administraron dosis de fluoruro de sodio a 5 mg/kg/día, a un grupo de ratas macho y por otra parte se administró agua des ionizada por vía oral durante 8 semanas. Se evaluaron varios parámetros de espermatozoides en ratas tratadas y no tratadas:

- análisis de calidad estándar.
- actividad de superóxido dismutasa (SOD).
- generación de anión superóxido (O_2^-).
- concentración de peroxidación de lípidos.
- análisis ultraestructurales de espermatozoides mediante microscopía electrónica de transmisión.
- reacción de acrosoma.
- capacidad de FIV.



Los espermatozoides de las ratas tratadas con fluoruro mostraron una disminución significativa de la actividad de la SOD (~ 33%), acompañada de un aumento significativo en la generación de O₂ (~ 40%) y un aumento significativo en la concentración de peroxidación lipídica (~ 50%), en relación con los espermatozoides del grupo de control. De acuerdo con este hallazgo, los espermatozoides de ratas tratadas con fluoruro exhibieron membrana plasmática alterada. Además, el porcentaje de espermatozoides tratados con flúor capaz de experimentar la reacción de acrosoma se redujo en relación con los espermatozoides de control (34% frente a 55%), mientras que el porcentaje de espermatozoides tratados con fluoruro capaz de fertilización de ovocitos también fue significativamente menor que el grupo de control 13% vs. 71%.

Estas observaciones sugieren que la exposición crónica al fluoruro causa daño al estrés oxidativo y pérdida del potencial transmembrana mitocondrial, lo que resulta en una reducción de la fertilidad. (60)

Se sabe que el fluoruro de sodio induce la toxicidad de la reproducción, y la elucidación de sus mecanismos subyacentes es una investigación en curso. La más reciente investigación realizada en 2017 en la cual se le administra a las células de Leydig 0, 5, 10 y 20 mg/L de fluoruro de sodio durante 24 h. Demostró, con ayuda del microscopio electrónico de barrido empleado para identificar el cambio de la estructura superficial en las células de Leydig, que la exposición al fluoruro en dosis altas indujo cambios estructurales considerables en la membrana de la célula. Además, que altas dosis de fluoruro de sodio inhibieron la proliferación celular y aumentó la apoptosis inducida en éstas. Esta es la primera vez que se informa que el daño a la citomembrana y el citoesqueleto de las células de Leydig tratadas con diferentes dosis de fluoruro durante 24 h puede ser una de las razones de la toxicidad reproductiva masculina inducida por el fluoruro. (61)



Estudios previos han indicado que el fluoruro puede afectar la toxicidad testicular en humanos y roedores. Sin embargo, el mecanismo subyacente a la toxicidad testicular inducida por fluoruros no se conoce bien. Una investigación llevada a cabo en 2016 donde se administró a ratones machos, divididos en cuatro grupos, fluoruro de sodio a 0, 25, 50, 100 mg/L en el agua potable durante 180 días, se encontró un porcentaje significativamente mayor de anomalías de espermatozoides en ratones expuestos a 50 y 100 mg/L de fluoruro de sodio. Se observaron células espermatogénicas desorganizadas, vacuolas en túbulos seminíferos, pérdida y desprendimiento de espermatozoides en el grupo tratado con fluoruro de sodio. Además, la exposición crónica aumentó la interleucina-17 testicular (IL17), el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y la interleucina-6 (IL-6) en los niveles transcripcionales, así como los niveles de IL-17 y TNF- α en los niveles de traducción. En conjunto, estos resultados indicaron que la respuesta inflamatoria testicular podría contribuir a la toxicidad testicular inducida por exposición crónica de fluoruro en ratones. (62)

5.4. MUTAGENICIDAD

El fluoruro ha sido estudiado por su genotoxicidad en experimentos *in vivo* en ratones, ratas y hámsters. Los estudios *in vivo* en roedores incluyen pruebas de mutaciones, aberraciones cromosómicas, intercambios de cromátidas hermanas, daños en el ADN y efectos genotóxicos relacionados en células germinales (36)

Los estudios que se centran en los posibles efectos genotóxicos del exceso de fluoruro son contradictorios e inconclusos. En la actualidad, los estudios



han informado de un probable vínculo con el estrés oxidativo, el daño del ADN y la apoptosis inducida por el fluoruro en los hepatocitos de rata. Campos et al. desarrollaron un estudio *in vivo* administrando tres dosis de fluoruro a ratas durante 60 días. Se aplicó una prueba de micronúcleo para investigar el potencial genotóxico del fluoruro. El test de fragmentación del ADN mejor conocido como técnica de TUNEL determinó la fragmentación del ADN, apoptosis y se realizaron análisis de la función hepática y morfología. Los resultados revelaron el potencial genotóxico del fluoruro, pero no confirmaron la hinchazón mitocondrial ni un aumento del marcaje TUNEL positivo inducido por el fluoruro, lo que indica ausencia de apoptosis. La inducción del estrés oxidativo se confirmó y probablemente se asocia con daño al ADN. Se observaron eventos de muerte celular tales como espacios nucleares vacíos, degeneración del citoplasma, y picnosis nuclear, seguida de cariólisis. La función hepática no pareció estar significativamente modificada no hubo evidencia de necrosis lo que sugiere otra vía de muerte celular, la autofágica. En conclusión, la ingesta prolongada de fluoruro a concentraciones elegidas causó desequilibrio del estado oxidativo celular, afectó al ADN y alteró la homeostasis celular. (63)

El fluoruro ha sido probado en cultivos de células de mamíferos *in vitro* por su capacidad para inducir mutaciones, aberraciones cromosómicas, intercambios de cromátidas, daño y reparación del ADN y transformación celular. Sistemas celulares con y sin activación metabólica inducidos a pruebas con fluoruro de sodio y fluoruro de potasio resultaron fuertemente mutagénicos en el linfoma de ratón.

Se ha demostrado que el fluoruro de sodio induce daño cromosómico en varios sistemas celulares de mamíferos. Los efectos cromosómicos informados fueron principalmente deleciones de cromátidas o lesiones acromáticas; la definición y la puntuación de estos últimos eventos no está estandarizada, y



su significado es desconocido y, de hecho, cuestionable. Las aberraciones cromosómicas aumentaron en 3 horas de exposición al fluoruro de sodio en concentraciones de 25-100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ en células de ovario de hámster chino. Estas anomalías también se presentaron en células de ovario de hámster chino tratadas con fluoruro de sodio a 25-75 $\mu\text{g}/\text{mL}$ por 12-36 horas.

Muchos estudios de mutagenicidad se han llevado a cabo con fluoruros (normalmente fluoruro de sodio). Las pruebas en bacterias e insectos fueron negativas, al igual que los estudios in vivo. En mamíferos in vitro, el fluoruro causa daño genético a través de aberraciones cromosómicas a sólo concentraciones citotóxicas ($\geq 10 \text{ mg / litro}$), cuyo mecanismo se sugiere ser un efecto indirecto sobre la síntesis de proteínas implicadas en la síntesis de ADN. Este efecto genético es probablemente el de más relevancia para limitar la sobre exposición humana al fluoruro de sodio. (64)

5.5. CARCINOGENICIDAD

En un bioensayo integral de carcinogenicidad en el que grupos de ratas machos y hembras recibieron agua potable que contenía hasta 79 mg de fluoruro por litro como fluoruro de sodio durante un período de 2 años, no hubo un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de cualquier tumor en cualquier tipo de exposición. Hubo una tendencia estadísticamente significativa de una mayor incidencia de osteosarcomas en ratas machos con una exposición creciente al fluoruro. sin embargo, estaba dentro del rango de controles históricos.

Otro bioensayo de carcinogenicidad de dos años que incluyó a ratas expuestas



a hasta 11,3 mg / kg de peso corporal por día en la dieta tampoco se encontraron aumentos estadísticamente significativos en la incidencia de osteosarcoma u otros tumores.

Un estudio adicional, informó de una mayor incidencia de osteomas en ratones que reciben hasta 11,3 mg / kg de peso corporal por día, es difícil de interpretar porque los animales fueron infectados con retrovirus tipo C. por lo cual hasta la fecha no hay un estudio concluyente en animales in vivo o in vitro que avale la teoría del potencial teratogénico del fluoruro de sodio. (64)

5.6. OTROS

La exposición aguda y crónica a fluoruro de sodio puede afectar la función cardiovascular, mientras la intoxicación aguda por fluoruro conduce a la progresiva caída de la presión arterial responsable de daño cardiovascular. La ingestión prolongada del fluoruro puede inducir directamente el desarrollo histopatológico y cambios bioquímicos en el tejido del miocárdico. Es posible que la alteración en la homeostasis sea un mecanismo por el cual el fluoruro de sodio participe en la disfunción cardiovascular mucho después del final de la exposición al fluoruro. (65)

Estudios en ratas que tuvieron un consumo de agua con altas concentraciones de fluoruro de sodio (380 mg/L durante 6 semanas) han demostrado necrosis del riñón en los túbulos proximales y distales.

En un estudio sobre ratas que se les administró agua con fluoruro de sodio a 100 mg / L durante 6 meses, Taylor et al. informaron nefritis intersticial y dilatación de los túbulos renales a nivel de la unión corticomedular.



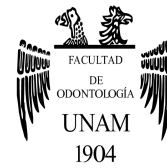
6. EFECTOS SISTÉMICOS ADVERSOS UN HUMANOS

El flúor ha sido clasificado por la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos como un elemento esencial nutritivo.

La clasificación del fluoruro como un contaminante en lugar de ser tomado como un nutriente o medicamento es un punto de partida útil para analizar el efecto adverso del fluoruro. Ninguna enfermedad de deficiencia de fluoruro ha sido documentada para humanos. De hecho, la base para establecer una "ingesta adecuada" de fluoruro se basa en la capacidad del fluoruro ingerido para prevenir la caries dental. Sin embargo, ahora se sabe que el efecto del fluoruro es tóxico, la noción de una "ingesta diaria adecuada" es errónea. La fluorosis dental es uno de los primeros signos de intoxicación crónica por fluoruro. Esta revisión identificó una serie de efectos adversos potenciales y establecidos, que incluyen deterioro cognitivo, hipotiroidismo, fluorosis dental y esquelética, alteración enzimática y electrolítica. (66)

Los efectos sistémicos adversos ocasionados por el fluoruro se deben principalmente a la toxicidad del ion fluoruro, un veneno celular directo que se une al calcio e interfiere con la actividad de las enzimas proteolíticas y glucolíticas. El fluoruro inhibe la oxigenación y coagulación de la sangre y disminuye la glucólisis eritrocitaria. La hiperfosfatemia y la hipocalcemia resultantes han sido implicados como factores contribuyentes en las arritmias inducidas por fluoruro.

Después de la ingestión los fluoruros reaccionan con el ácido gástrico para producir ácido fluorhídrico altamente corrosivo que provoca náuseas, vómitos, diarrea, dolores abdominales y gastroenteritis hemorrágica, arritmias cardíacas, reflejos hiperactivos y contracturas tetánicas debidas a hipocalcemia.



Los efectos crónicos de la ingestión son fluorosis dental y esquelética pérdida de peso, malestar general, anemia, y osteosclerosis.

Las cantidades de fluoruro de sodio que pueden tener efectos en el esmalte y el hueso de los dientes son muy variables, sin embargo, se ha demostrado que dosis únicas de 5-10 mg/kg causan efectos tóxicos agudos y se informó la muerte después de la ingestión de 16 mg/kg. El rango de concentración letal habitual es de 70-140 mg/kg. (13)

6.1. EFECTOS NEUROLÓGICOS

Se ha demostrado experimentalmente que el fluoruro de sodio tiene propiedades neurotóxicas y afecta negativamente al funcionamiento del cerebro, incluso a pequeñas dosis. Contribuye a la inducción de la apoptosis de las neuronas, pone a las células en estado de estrés oxidativo ya que provoca el aumento de las cantidades de radicales libres, es causante de peroxidación de lípidos en el cerebro e inhibe la producción de enzimas antioxidantes, enzimas mitocondriales de energía y transportadores de glutamato. El resultado es una disminución de la actividad en el cerebro, alteración de la memoria y la capacidad de aprendizaje en humanos. (67)

Existen investigaciones que indican efectos adversos para la salud, como menor coeficiente intelectual en niños, cambios conductuales y discapacidad cerebral. Muchos de estos estudios concluyen que los fluoruros tienen la capacidad de interferir con las funciones del cerebro y del cuerpo por medios directos e indirectos. Se ha señalado que muchos de los efectos adversos del fluoruro se pueden atribuir a la formación de complejos de aluminio y fluoruro.



Según un artículo de revisión las ratas requieren 5 veces la dosis diaria requerida por humanos para llegar a las mismas concentraciones séricas. Por lo tanto, las ratas expuestas a fluoruro a 5 mg/L lograrían las mismas concentraciones de fluoruro sérico que los seres humanos expuestos a 1mg/L. (68)

Yu y colaboradores en 2008 en un estudio realizado a diez fetos humanos donde las madres de los fetos que formaron el grupo de sujetos para este estudio tenían fluorosis dental, demostraron que el exceso de fluoruro de la madre se pasó a través de la barrera placentaria hacia el feto, y desde allí a través de la barrera hematoencefálica para acumularse en el cerebro, lo que lleva a un aumento significativo en los niveles de fluoruro óseo y cerebral.

Después de las pruebas experimentales los investigadores encontraron niveles más bajos de noradrenalina y niveles elevados de adrenalina. La presencia de la noradrenalina en el cerebro permite que el organismo entre en estado de alerta además de ayudar en reacciones reflejas y otros comportamientos. La noradrenalina también juega un papel en la regulación de mecanismos complejos de respuesta, emociones, función cardiovascular, etc. Cuando los niveles de noradrenalina disminuyen, la capacidad para mantener un estado apropiado de activación en el sistema nervioso central es debilitado.

Los niveles elevados de adrenalina podrían deberse a un bloqueo de la vía que transforma la adrenalina en noradrenalina o posiblemente debido a la supresión de enzimas metabólicas relevantes, causando aumento los niveles cerebrales de adrenalina y disminuyendo los niveles de noradrenalina.

Se ha informado que, en casos de intoxicación crónica con fluoruro, el sistema hipotalámico muestra actividad disminuida, y los pacientes desarrollan hiperalgesia. Además, encontraron que el nivel de serotonina en los cerebros



de fetos intoxicados con fluoruro fue baja; esto es probable que sea un factor causal en la actividad anormal de la serotonina de los casos de intoxicación por fluoruro.

En el sistema nervioso central, la serotonina y la noradrenalina son interdependientes, con la presencia de una se fortalece el efecto de la otra.

La intoxicación crónica con fluoruro o el exceso de fluoruro provoca una caída en los niveles de estos neurotransmisores lo que resulta en anomalías del sistema nervioso. Por tal razón, se teoriza que la síntesis reducida de neurotransmisores, la disminución de la densidad y la función anormal de sus receptores son la base de los diversos conflictos neuronales. (69)

Se ha comprobado que la ingesta crónica de fluoruro de sodio tiene una estrecha relación con el déficit cognitivo, sobre todo en niños. Un estudio realizado en la India indicó que el nivel medio de coeficiente intelectual (IQ) de los estudiantes expuestos a altas cantidades de fluoruro en el agua potable fue significativamente más baja que la de los estudiantes expuestos a un menor nivel de fluoruros en el agua potable. En general, la diferencia en el IQ medio entre los dos grupos fue 12.2%, que, estadísticamente, es altamente significativo. El rango de IQ normal para estas áreas es 100-110. (23)

El biomecanismo de la acción del fluoruro en la reducción de IQ no está claro. Sin embargo, existe evidencia de que puede involucrar en la alteración de los lípidos de la membrana y la reducción en actividad de la colinesterasa en el cerebro. Este efecto puede conducir a una inadecuada acción de la acetilcolina, afectando así la transmisión de impulsos nerviosos en el tejido cerebral. Recientemente se ha encontrado que el fluoruro de sodio altera los niveles de dopamina, serotonina, ácido homovanílico, noradrenalina y epinefrina en el hipocampo. Anteriormente, Yu y col. demostraron cambios en neurotransmisores y sus receptores en el cerebro fetal humano. (70)



Los diversos problemas causados por el uso crónico de fluoruro de sodio pueden estar asociados a diferentes mecanismos de acción. La evidencia reciente indica que el fluoruro produce destrucción neuronal y lesión sináptica por un mecanismo que implica producción de radicales libres y peroxidación de lípidos. Para una serie de trastornos patológicos del sistema nervioso central (SNC), la excitotoxicidad juega un papel crítico. Diversos estudios han demostrado que muchos de los metales neurotóxicos, como el mercurio, el plomo, el aluminio y el hierro también dañan los elementos neuronales del SNC mediante un mecanismo excitotóxico.

La generación de radicales libres y la peroxidación lipídica aumentan la sensibilidad excitotóxica de las neuronas y sus elementos.

Además, estudios recientes han demostrado que la excitotoxicidad induce depósitos de calcificación en el cerebro, que también contienen aluminosilicatos. Si estas calcificaciones acumulan fluoruro en concentraciones elevadas, como se encuentran en las calcificaciones pineales, uno esperaría daño a las neuronas adyacentes y la glía. Un estudio sobre los cerebros autopsiados de sujetos con Síndrome De Down halló calcificación de 45% en el área del ganglio basal y aumenta a mayor de edad. Se ha demostrado que un número significativo de estos individuos tienen síntomas relacionados con la disfunción del ganglio basal y las alteraciones neuropsiquiátricas. (71)

Un estudio realizado en México donde se analizaron tres comunidades rurales que contrastaban en los niveles de fluoruro consumidos (de 0,8mg/L hasta 9.4mg/L) sugiere que el fluoruro puede afectar adversamente los puntajes del coeficiente intelectual (IQ). La muestra final del estudio consistió en 132 niños de 6 a 10 años. Los resultados mostraron que en niños con mayor exposición al fluoruro el efecto más reportado es un déficit cognitivo, particularmente la



reducción de la inteligencia. Este estudio es uno de los más completos ya que considero variables en el momento de obtener el muestreo. Sin embargo, aún en estudios con limitaciones metodológicas la reducción del IQ es una conclusión consistente.

El impacto del flúor sobre el coeficiente intelectual se ha informado en varios estudios realizados por investigadores chinos. En uno realizado en 1995, los puntajes de IQ fueron comparados entre niños que viven en áreas con prevalencia de fluorosis dental con niños que no estaban expuestos a grandes concentraciones de fluoruro. Los índices de IQ de los residentes expuestos a fluoruro con una medía en excreción urinaria de 2.69mg/L de flúor fue de 80.3 puntos, mientras que en el área de baja exposición con excreción de flúor en orina media de 1.02mg/L fue de 89.9 puntos. La diferencia entre los grupos fue estadísticamente significativa.

Otro estudio comparó los puntajes de IQ entre niños que viven en dos pueblos con diferentes niveles medios de flúor en agua (4,12 mg/L frente a 0,91 mg/L). Aunque los autores no controlaron los factores de confusión y no midieron flúor en la orina, informan que el coeficiente intelectual promedio de niños con alto nivel de fluoruro fue de 97.69 puntos lo cual resulta significativamente más baja que en el área con baja exposición 105.21 puntos. Los dos estudios recién mencionados usaron la misma prueba para medir IQ.

En 2000, otro informe comparó las puntuaciones de IQ para niños de dos áreas en China con fluoruro en el agua potable 3.15mg/L contra 0.37mg/L. El puntaje promedio de IQ para niños en el área más expuesta fue 92.2 puntos, considerablemente menos que para los niños que viven en la zona menos expuesta 103.05 puntos.



Finalmente, se evaluó otro estudio chino con 118 niños de dos aldeas; donde el puntaje de IQ para el área de alto contenido de fluoruro (2,47mg/L) fue de 92.02, significativamente menor que para el área de bajo fluoruro (0,36mg/L) que obtuvo 100.41 puntos.

Todos estos estudios sugieren que el fluoruro afecta negativamente los puntajes de IQ, las reducciones observadas varían de 8 a 11 puntos entre niños expuestos y niños no expuestos. (72)

6.2. EFECTOS EN EL SISTEMA ÓSEO

La fluorosis es una entidad clínica bien definida caracterizada por efectos tóxicos de ingesta de alto contenido de fluoruro en los dientes, huesos y tejidos blandos. De nuevo recalamos la generación de radicales libres y la peroxidación lipídica las cuales se han implicado en la patogénesis de muchas enfermedades y acción tóxica de una amplia gama de compuestos.

La fluorosis esquelética endémica es en definición un hueso con aumento de la actividad metabólica y enfermedad articular. Como se ha analizado el fluoruro es una toxina acumulativa que puede alterar la creación y la reabsorción del tejido óseo. También afecta la homeostasis del metabolismo óseo mineral. La cantidad total de fluoruro ingerido es el factor más importante que determina el curso clínico de la enfermedad que se caracteriza por la inmovilización de las articulaciones del esqueleto axial y de las principales articulaciones de las extremidades. Una combinación de osteosclerosis, osteomalacia y osteoporosis de diversos grados, así como la formación de exostosis caracteriza las lesiones óseas causadas por fluoruro. En algunos casos, se observa hiperparatiroidismo secundario con cambios óseos característicos asociados.



El aumento del recambio metabólico del hueso, la alteración de la síntesis de colágeno óseo y el aumento de la avidéz del calcio son características de la toxicidad del fluoruro. La condición osteosclerótica es evidente cuando se ingieren pequeñas dosis de fluoruro durante un largo período de tiempo durante el cual las ingestas de calcio son aparentemente normales, mientras que las formas osteoporóticas son comunes en el grupo de edad pediátrica y con mayor carga corporal del elemento. Las alteraciones en las hormonas relacionadas con el metabolismo óseo mineral se observan en la fluorosis. La fluorosis esquelética es una enfermedad incapacitante prevenible. No hay disponible un agente terapéutico efectivo que pueda curar la fluorosis. (73)

Smith y Hodge (1979) han descrito las etapas preclínicas y clínicas de fluorosis ósea.

La etapa preclínica asintomática se caracteriza por leves aumentos en la masa ósea que son radiográficamente detectables con concentraciones de fluoruro entre 3.500 y 5.500 ppm. El fluoruro típico que se encuentra en el hueso, en personas que han consumido crónicamente el agua optimizada con fluoruro es inferior a 1.500 ppm.

En la etapa 1 de la fluorosis esquelética, puede haber rigidez ocasional o dolor en las articulaciones y algunas zonas de la pelvis y la columna vertebral con osteoesclerosis. En esta etapa las concentraciones de fluoruro generalmente oscilan entre 6,000 y 7,000 ppm.

Cuando las concentraciones de fluoruro en hueso son de 7,500-8,000ppm o más, se habla de etapas 2 y 3. En estas es probable que ocurra fluorosis esquelética. Los signos clínicos de estas etapas son dolor articular crónico, calcificación de los ligamentos relacionada con la dosis, osteoesclerosis, posiblemente osteoporosis de huesos largos, y en casos severos, pérdida muscular y defectos neurológicos.



En una cuarta etapa puede existir la denominada fluorosis esquelética paralizante la cual se presenta en personas que han ingerido 10-20 mg de fluoruro por día durante 10-20 años. Esta enfermedad implica deformidades óseas, calcificación de ligamentos, dolor, y la inmovilidad.

En 1993, el Consejo Nacional de Investigación de los Estados Unidos (NRC) informó que pocos casos de esta condición se habían informado, durante los últimos 30 años, solo cinco casos se han reportado y que no se consideraba un problema de salud pública en el país. (36,15)

Se ha informado, desde años atrás, la prevalencia de fluorosis dental y esquelética entre los niños en India, Shivarajashankara et al. Realizaron una investigación donde de 46 niños, 41 (89%) tenían fluorosis dental y 18 (39%) exhibieron fluorosis ósea. Los niveles de fluoruro de agua oscilaron entre 0.5 y 12.6 ppm, con una media de 5,53 ppm. (74)

Se llevaron a cabo estudios epidemiológicos durante 1963-1997 en 45,725 niños expuestos a una alta ingesta de fluoruro endémico en el agua potable desde su nacimiento. Se compararon los niños con una dieta adecuada (calcio dietético > 800 mg/día) e inadecuada (calcio dietético <300 mg / día) y con una ingesta comparable de fluoruro (media 9.5 +/- 1.9 mg/día). Los efectos tóxicos del fluoruro fueron graves y más complejos y la incidencia de enfermedad ósea metabólica (raquitismo, osteoporosis, y deformidades de las piernas óseas fue mayor > 90%) en niños con deficiencia de calcio en comparación con <25% en niños con calcio adecuado, que en gran parte tenían osteosclerosis de fluorosis esquelética con hiperparatiroidismo secundario mínimo. El síndrome de la fluorosis esquelética y la enfermedad ósea metabólica asociada y la deformidad es una entidad clínica única clasificada como una variante de la forma osteoesclerótica de la fluorosis esquelética. (75)



En otro estudio se midió el contenido de fluoruro en hueso y se realizó un análisis histomorfométrico de secciones no descalcificadas en 29 pacientes (16 hombres, 13 mujeres, 51 +/- 17 años) con fluorosis esquelética debido a la exposición crónica al fluoruro. La osteosclerosis observada radiográficamente en cada paciente fue confirmada por un aumento significativo en el volumen del hueso esponjoso, ancho cortical y porosidad, pero sin reducción de la masa ósea cortical. En 15 pacientes tratados con tetraciclina, la tasa de aposición mineral disminuyó significativamente, pero el tiempo de retraso de la mineralización aumentó en igual proporción.

La tasa de formación de hueso y la tasa de aposición ajustada disminuyeron significativamente en la fluorosis esquelética. (76)

Está claro entonces que el fluoruro puede debilitar el hueso y aumentar el riesgo de fracturas. La certeza biológica de la debilitación del hueso con fluoruro se demuestra en los estudios clínicos en humanos y con animales.

Estas declaraciones podrían usarse como base para establecer límites en el uso y abuso de los complejos a base de flúor, teniendo en cuenta la necesidad de proteger a las personas susceptibles. (68)

6.3. CARCINOGENICIDAD

Los estudios acerca de la carcinogenicidad del fluoruro son muchos y muy variados, como se revisó anteriormente el fluoruro tiene gran afinidad por los tejidos calcificados, por lo que se pensaría que puede influir directamente en el desarrollo de osteosarcoma, sin embargo, la gran mayoría de los estudios que así lo relacionan presentan inconsistencias en los métodos que los hacen perder cierta validez científica. Las dos evaluaciones más completas fueron



realizadas por el grupo de trabajo sobre la fluorización del agua y el cáncer bajo la presidencia E.G. Knox así como por un panel internacional de epidemiólogos convocado por el Programa de Monografías de la Agencia Internacional para Investigación sobre el cáncer en Lyon, Francia. Ninguno de estos estudios concluyó que algún tipo de cáncer está directamente relacionado con el consumo crónico de flúor.

Se han expresado preocupaciones sobre el posible efecto cancerígeno del fluoruro en el agua potable, particularmente en relación con el osteosarcoma, un raro cáncer primario del hueso. Varios estudios han examinado la asociación entre la fluoración del agua y el osteosarcoma, también se han realizado estudios que examinaron la fluoración del agua e incidencia y mortalidad general del cáncer.

Entre 2006 y mediados de 2014 se ha investigado un posible vínculo entre la incidencia de osteosarcoma y el consumo de fluoruro.

La mayoría de los osteosarcomas ocurren en niños y adultos jóvenes. Los adolescentes son el grupo de edad afectado, pero el osteosarcoma puede ocurrir a cualquier edad.

Algunos investigadores informan que existe una plausibilidad biológica para vincular el fluoruro con el osteosarcoma, ya que el fluoruro se acumula en huesos y provoca cambios en sus propiedades.

(15)

Un estudio llevado a cabo en la India exploró la posible relación entre el contenido de fluoruro en hueso y su relación con el osteosarcoma. Analizaron muestras de tejidos de 20 pacientes con osteosarcoma por posibles alteraciones genéticas, incluidas mutaciones, y evaluaron el grado de acumulación de fluoruro en el hueso. Dieciocho muestras mostraron niveles de fluoruro óseo entre 1000 y 27, 000 ppm, mientras que 2 muestras que



presentaban mutación celular mostraron niveles de fluoruro de 64,000 y 89,000 ppm, respectivamente. Los altos niveles de niveles de fluoruro óseo y la similitud de los mecanismos de acción entre el daño inducido por fluoruro y las mutaciones celulares inducidas químicamente llevaron a los autores a proponer que el alto contenido de fluoruro en el hueso podría haber sido uno de los principales factores que causan el osteosarcoma. (77)

Un estudio ecológico en siete condados de Nueva Jersey observó una mayor tasa de osteosarcoma en las comunidades fluoradas que en las no fluoradas en un lapso de 8 años 1979-1987. El osteosarcoma fue diagnosticado en 12 hombres menores de 20 años de edad. No se examinó en este estudio la cuestión de las tasas de osteosarcoma en hombres jóvenes con respecto al tiempo de fluoración.

Otro estudio realizado en la provincia de Alberta, Canadá, comparó las tasas de incidencia de osteosarcoma para 1970-1988 en Edmonton, donde el agua se fluoró en 1967, con tasas en Calgary, donde el agua fue fluorada hasta 1989. Los datos no mostraron diferencias en las tasas de cancer entre los municipios. Las tasas de incidencia anual promedio para 1970-1988 fueron de 0.27 por 100,000 en Edmonton y 0.29 por 100,000 en Calgary, con base en 26 y 29 casos, respectivamente.

Freni y Gaylor (1992) llevaron a cabo un análisis de tendencia a través del tiempo en la incidencia de cáncer de huesos en los Estados Unidos, Canadá y Europa. Las tasas se obtuvieron de 40 registros de cáncer en una población de 150 millones de personas por períodos de 3-6 años que abarcan el período 1958-1987. El área de registro se consideró fluorada si el fluoruro se encontraba a aproximadamente 1 mg/L. Debido a que el cáncer de hueso es raro, el riesgo acumulativo entre las personas 10-29 años de edad o 0-74 años



de edad se utilizó para examinar las tendencias del tiempo. Se observaron aumentos significativos en el riesgo acumulado de cáncer de hueso principalmente entre hombres jóvenes en algunas áreas de registro en los Estados Unidos. No se encontró prueba contundente de que la presencia de una neoplasia estuviera relacionada con la fluoración. (36)

En 1977, Yiamouyannis y Burk informaron que la mortalidad por cáncer fue mayor en áreas con agua potable artificialmente fluorada que en áreas no fluoradas. Estos hallazgos fueron posteriormente refutados por otros investigadores que identificaron problemas con la metodología de investigación del estudio. Sin embargo, debido a la importancia de esta pregunta, los investigadores han seguido examinando la posibilidad de una asociación entre el agua artificialmente fluorada y cáncer de hueso en humanos.

La gran mayoría de los autores concluyeron con base en sus estudios que estos no indican claramente si el fluoruro es o no cancerígeno en humanos. Los informes de la OMS en 2006 señalan el hecho de que los estudios de exposición ocupacional al fluoruro informaron una mayor incidencia y mortalidad de cáncer en hueso, pulmón y vejiga.

Sin embargo, los autores de la OMS concluyen que los datos son inconsistentes y, en varios estudios, los resultados pueden atribuirse más fácilmente a la exposición a sustancias distintas del fluoruro. La OMS informó también que ha habido un número estadísticamente significativo de estudios epidemiológicos que examinan la posible asociación entre varios tipos de cáncer y exposición al fluoruro en el agua potable. Sin embargo, la posición de la OMS a pesar del gran número de estudios realizados en varios países, es de que no existe una prueba consistente y de alta calidad para demostrar

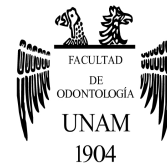


cualquier asociación entre el consumo fluoruros y morbilidad o mortalidad por cáncer. (14,15)

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC por sus siglas en inglés) evaluó la seguridad del fluoruro en el agua potable en 1982 y revisó la evidencia en 1987. El IARC concluyó que el fluoruro no es clasificable en cuanto a su carcinogenicidad para los humanos. Esto significa que no hay suficiente evidencia para decir que el fluoruro causa o no cáncer. Los estudios publicados desde la revisión IARC no han mostrado un vínculo claro o consistente entre la fluoración del agua potable y el aumento de la incidencia de cáncer.

Se han realizado muchos estudios independientes sobre un vínculo causal entre la fluoración del agua y el osteosarcoma (cáncer del hueso). Muchos sitios web anti-fluoridación citan el estudio de la American National Toxicology que pudo encontrar un vínculo causal entre la fluoración del agua y los osteosarcomas en ratas macho cuando se les administró agua con altas dosis de fluoruro. Aunque se encontró un vínculo en el primer estudio, este no ha podido ser replicado. (78)

En respuesta, el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos llevó a cabo su propia investigación sobre la incidencia del osteosarcoma. Los estudios encontraron aumentos específicos de la edad y específicos del sexo en el osteosarcoma a lo largo del tiempo en las áreas fluoradas en contraste con las áreas no fluoradas. El análisis posterior de los datos reveló que los aumentos en el osteosarcoma en estas poblaciones no coincidieron con el momento de la fluoración del suministro de agua. Se concluyó que no había evidencia consistente de una asociación entre la fluoración y el osteosarcoma. (15)



6.4. FLUOROSIS DENTAL

La fluorosis dental ocurre como resultado del exceso de ingestión de fluoruro durante la formación del diente. La fluorosis del esmalte y la fluorosis de la dentina primaria sólo pueden ocurrir cuando los dientes se están formando y, por lo tanto, la exposición al fluoruro (en relación con la fluorosis dental) ocurre durante la infancia. En la dentición permanente, esto comenzaría con los incisivos inferiores, que completan la mineralización a aproximadamente 2-3 años de edad y terminan después de la mineralización de los terceros molares. El aspecto blanco opaco del esmalte fluorado es causado por una superficie de esmalte hipomineralizado. Con fluorosis dental más severa, se producen picaduras y pérdida de la superficie del esmalte, lo que lleva a la tinción secundaria (que aparece como un color marrón). Muchos de los cambios causados por el fluoruro están relacionados con las interacciones célula/matriz a medida que se forman los dientes. Para poder comprender la fluorosis dental es necesario conocer los aspectos de formación del esmalte, así como su mecanismo de acción los cuales serán explicados a continuación.

(79)

Se sabe que el esmalte está constituido por dos tipos de tejidos: orgánico e inorgánico. El esmalte dental totalmente formado alcanza un contenido mineral por peso del 95 %, 4 % de agua y 1 % de proteínas remanentes del desarrollo. El componente orgánico del esmalte en desarrollo y esmalte maduro es proteínico casi en su totalidad, las proteínas de la matriz de esmalte incluyen amelogeninas, ameloblastina y enamulina, las cuales soportan y modulan la formación de cristales de esmalte. Las amelogeninas son la proteína estructural que constituye el 90-95% de las proteínas totales en la matriz del esmalte.



La composición inorgánica contiene fosfato de calcio en forma de apatita. El contenido de minerales disminuye desde la superficie hasta la unión amelodentinaria, sin embargo, hay evidencias de una capa superficial hipermineralizada.

El patrón de distribución de flúor en el esmalte se establece antes del brote de los dientes en la boca, después del brote, existe una captación más lenta de flúor superficial que es favorecida en regiones porosas o de inicio de caries. Otro factor que influye en la distribución de flúor es la pérdida de esmalte superficial por desgaste. A partir de estos patrones de distribución del flúor, puede decirse que la incorporación del elemento a los tejidos dentarios se lleva en tres etapas:

*Primera etapa: Durante el desarrollo del esmalte, el máximo de concentración de flúor ocurre en la etapa temprana cuando el contenido proteico es también alto, aquí el flúor parece asociarse con las proteínas. Durante la maduración, a medida que disminuye el contenido de proteínas, también se reduce la concentración de flúor y parece que menos cantidad del flúor se concentra y deposita en la superficie del esmalte.

*Segunda etapa: Después de la calcificación, los dientes pueden permanecer sin brotar durante años. A pesar de que el líquido intersticial que baña al diente sigue teniendo una concentración baja de flúor, hay un periodo considerable para que se acumulen cantidades sustanciales de flúor; sin embargo, el líquido intersticial tiene un acceso más fácil a la superficie del esmalte y por esto incorpora más flúor.



*Tercera etapa: Después del brote y a través de la vida del diente, puede acumularse más flúor de manera lenta en el esmalte superficial a partir del medio bucal. El esmalte es un tejido altamente poroso, constituido por cristales minerales del tipo apatita, rodeados por agua y compuestos orgánicos. Los componentes primarios de los cristales son calcio, fosfato y grupos hidroxilo, aunque también presentan carbonatos y otras impurezas que le otorgan mayor solubilidad ante ácidos, comparado con la hidroxiapatita o fluorapatita. Cuando el diente erupciona en la cavidad bucal, se encuentra en completo estado de mineralización; sin embargo, esa superficie adamantina es altamente porosa debido a la presencia de periquematis, espacios interprismáticos, fisuras y fosas. Estos espacios son ocupados por proteínas, lípidos y agua; la superficie adamantina se encuentra en constante modificación por el contacto con el medio bucal.

Inmediatamente después de la erupción, la superficie adamantina es cubierta por depósitos microbianos, cuyos productos metabólicos ocasionarán fenómenos de desmineralización, seguidos por periodos de reposición mineral, cuando el pH de la interfase entre microorganismos y diente retorna a la neutralidad. Este proceso se da normalmente y a lo largo de toda la vida. Por lo tanto, la superficie del esmalte debe considerarse como una estructura dinámica.

La incorporación del fluoruro dentro del esmalte se realiza de dos formas: sistémica y tópicamente. Se sabe que los mecanismos cariostáticos principales del flúor son: la inhibición de la pérdida mineral en las superficies cristalinas y el aumento de la reconstrucción de los cristales de calcio y fosfato, es decir, una modulación de los procesos de desmineralización-remineralización.



La retención del fluoruro se debe casi por completo a la capacidad de la apatita para unirse e incorporar fluoruro como parte integral de su estructura cristalina. Las concentraciones de fluoruro en los tejidos mineralizados varían notablemente y dependen de una amplia gama de factores, como el nivel de ingesta de fluoruro, la duración de la exposición, el estadio de desarrollo del tejido, su tasa de crecimiento, vascularidad, área superficial del tejido y el mecanismo de incorporación exacto aún no se conoce por completo. Sin embargo, se ha comprobado que la incorporación del fluoruro a la estructura adamantina ocurre durante el periodo de mineralización, el preeruptivo y el periodo poseruptivo.

El periodo de mineralización se da con el comienzo de la formación del esmalte, los ameloblastos secretan una matriz orgánica de naturaleza proteica, que determinará la forma externa del diente, la matriz se encuentra parcialmente mineralizada aun durante los estadios más tempranos de la formación del esmalte y los pequeños cristales en formación incorporan fluoruro si éste se encuentra disponible. En la etapa de maduración temprana, la cantidad relativa de proteína amelogenina se incrementa en el esmalte fluorado de una manera relacionada con la dosis. Esto parece ser el resultado de un retraso en la eliminación de las amelogeninas a medida que el esmalte madura. Cuando el ameloblasto ha producido el espesor completo de esmalte, la matriz orgánica se retira en forma progresiva y el tejido se torna poroso, los espacios resultantes se llenan temporalmente con un fluido de iones; a expensas de esta área porosa, los cristales aumentan de tamaño, incorporando los iones presentes en este fluido, donde el fluoruro es uno de los compuestos principales.

La adquisición de iones por parte de los cristales parece continuar hasta en tanto el esmalte permanece poroso.



Posiblemente las enamelinas se unen a la apatita e inhiben el crecimiento cristalino, cuando se separan, el cristal retoma el crecimiento.

El fluoruro inhibirá la separación entre la enamulina y la apatita, disminuyendo la velocidad de crecimiento de los cristales y retardando la maduración del esmalte; de esta manera, al estar disminuida la velocidad de crecimiento de los cristales, es posible que se incorpore una mayor cantidad de fluoruro a los cristales en crecimiento, lo que se conoce como fenómeno de “adición”. Esto parece ser el resultado de un retraso en la eliminación de las amelogeninas a medida que el esmalte madura. In vitro, cuando el fluoruro se incorpora en el mineral, más proteínas se unen al mineral formador y la eliminación de proteínas se retrasa. Esto sugiere que las interacciones alteradas proteína/mineral son en parte responsables de la retención de amelogeninas y la hipomineralización resultante que se produce en el esmalte fluorado. El fluoruro también parece aumentar la precipitación de minerales en la formación de los dientes, dando lugar a bandas hipermineralizadas de esmalte, que luego son seguidas por bandas hipomineralizadas.

Periodo preeruptivo

Una vez completado el periodo de mineralización, el fluoruro entraría en la apatita por un proceso de intercambio iónico. En el primero de ellos, los iones provenientes de la sangre y la saliva entrarían en la capa de hidratación que rodea a los cristales de apatita. En el segundo periodo se produciría un intercambio entre el fluoruro de la capa de hidratación y los iones cargados negativamente que están ubicados en la capa más externa de la superficie cristalina; por último, en el tercer periodo, una fracción del fluoruro superficial migraría hacia el interior del cristal. Los dos primeros estadios se producirán con mucha rapidez, mientras que el tercero es muy lento, por lo tanto, la mayor parte del fluoruro que se encuentra dentro de los cristales es adquirido durante su crecimiento.



Periodo poseruptivo

La adquisición del fluoruro por la superficie adamantina, luego de la erupción dentaria, puede continuar en una tasa apreciable hasta en tanto éste se mantenga poroso; el tiempo necesario para ocluir esas porosidades puede variar considerablemente, desde unos meses para los incisivos hasta años para el tercer molar.

El fluoruro influye sobre el proceso de maduración poseruptiva, prolongando el tiempo de incorporación del ión. Una vez complementada la maduración, la penetración del elemento es muy lenta, es necesario crear poros o destruir parcialmente el esmalte para poder incrementar la incorporación de fluoruro. De esta forma el cristal se reorganiza incorporando fluoruro desde el interior. (80)

El fluoruro parece interactuar específicamente con los tejidos mineralizados, causando una alteración del proceso de maduración. En el esmalte, la fluorosis produce una hipomineralización superficial. Este esmalte hipomineralizado parece estar directamente relacionado con un retraso en la eliminación de amelogeninas en la etapa de maduración temprana de la formación del esmalte. No se conoce la causa específica de este retraso, aunque la evidencia existente apunta a una menor actividad proteolítica de las proteinasas que hidrolizan la amelogenina. Este retraso en la hidrólisis de las amelogeninas podría deberse a un efecto directo del fluoruro sobre la secreción de proteasa o actividad proteolítica o a una efectividad reducida de la proteinasa debido a otros cambios en la proteína o mineral de la matriz de esmalte fluorada. La formación de fluorosis dental es altamente dependiente de la dosis, la duración, y el momento de la exposición al fluoruro. La etapa de maduración temprana de la formación del esmalte parece ser particularmente sensible a los efectos del fluoruro en la formación del esmalte. (81,79)



La patogénesis de la fluorosis dental está relacionada con las condiciones fisiológicas, incluido el peso, tasa de crecimiento y remodelación ósea, nutrición y función renal. El hueso es un reservorio de fluoruro, ya que el fluoruro se incorpora en los cristales formadores de apatita, y este ión también puede liberarse de estos cristales a medida que el hueso se remodela. Por lo tanto, el crecimiento rápido del hueso, como ocurre en el niño en crecimiento, eliminará el fluoruro de la corriente sanguínea, posiblemente reduciendo el riesgo de fluorosis dental mediante la reducción de los niveles de fluoruro sérico. La nutrición es también importante para controlar el nivel de fluoruro en plasma, ya que los iones como el calcio, magnesio y el aluminio pueden reducir la biodisponibilidad del fluoruro.

Aunque el riesgo de fluorosis del esmalte es mínimo con la exposición solo durante la etapa secretora, este riesgo es mayor cuando la exposición se produce tanto en las etapas secretoras como de maduración de la formación del esmalte. (82)

El fluoruro presente en la cavidad oral también inhibe la glucólisis, el proceso en el que el azúcar es metabolizado por bacterias para producir ácido. El fluoruro presente en la placa dentobacteriana puede retardar la producción de polisacárido extracelular por bacterias cariogénicas. (79)

El componente mineral del esmalte es básicamente la hidroxiapatita (HAp), un ortofosfato de calcio que se encuentra en la naturaleza. Los cristales de esmalte están constituidos por calcio, fosfato y grupos hidroxilo ($\text{Ca}_{10}[\text{PO}_4]_6[\text{OH}]_2$), pero pueden presentar sustituciones de iones como magnesio, sodio, cloro, potasio, carbonato, flúor. La formación de esta estructura dental se da por eventos celulares denominados en conjunto amelogénesis y eventos bioquímicos que reciben el nombre de biomineralización.



Los ameloblastos —las células especializadas en la formación del esmalte— delimitan el espacio biológico para su formación y transportan iones calcio y fosfato como materia prima para la precipitación de cristales. Además del transporte de iones para la formación mineral, los ameloblastos secretan las proteínas necesarias para orientar el crecimiento longitudinal de los prismas del esmalte. Cuando el prisma alcanza su longitud, en las etapas finales de formación del esmalte, la mayoría de las proteínas son degradadas para alcanzar una mineralización completa. Así se logra el patrón altamente organizado que caracteriza histológicamente al esmalte maduro.

El componente orgánico remanente le brinda al esmalte, con respecto a la HAP ideal, propiedades como mayor módulo elástico y dureza, que lo hacen más resistente a la fractura y al desgaste. El esmalte no presenta células ni vasculatura; por lo tanto, es incapaz de remodelarse o repararse. Solo hay intercambio iónico entre los minerales de su matriz inorgánica. (83-85)

El aspecto clínico de la fluorosis dental se caracteriza por un espectro de cambios dentarios distribuidos simétricamente en las arcadas, o sea, afecta a dientes homólogos, por ser un problema en el desarrollo. Histológicamente se observa hipomineralización con la presencia de poros en la superficie, estando la superficie externa del esmalte bien mineralizada. Dependiendo la severidad de la fluorosis, las porosidades pueden alcanzar la unión dentina-esmalte. Existen algunos índices utilizados para clasificar los dientes acometidos por fluorosis dental. Figura 4.

Hay muchas variaciones en cuanto índices de fluorosis, aquí presentamos el índice de Dean, el cual está basado en aspectos cuantitativos en la apariencia del diente. (31)



INDICE DE DEAN

Scores	Criterios
Normal	El esmalte representa la estructura común del tipo traslúcido semivítreo. La superficie es lisa y generalmente de color blanca cremosa pálida.
Cuestionable	Esmalte con pequeñas aberraciones de la translucidez del esmalte normal, yendo desde algunas partículas blancas hasta eventuales manchas blancas. Esta clasificación se usa en casos en que no se garantiza un diagnóstico definitivo de la forma más blanda de fluorosis y una clasificación de “normal” no es justificada.
Muy leve	Pequeñas áreas blancas como papel y opacas esparcidas irregularmente en el diente. En general son incluidos en esta clasificación dientes que no presentan más de aproximadamente 1-2mm de opacidad blanca en el vértice de las puntas de la cúspide de los premolares o segundos molares.
Leve	Las áreas opacas blancas en el esmalte de los dientes son más extensas, pero no envuelven más del 50% del diente.
Moderada	Todas las superficies del esmalte de los dientes están afectadas y, las superficies que están sujetas a roce presentan desgaste marcante. La mancha castaña generalmente es una característica desfiguradora.
Grave	Todas las superficies del esmalte están afectadas y, la hipoplasia es tan marcante que la forma general del diente puede ser afectada. El principal diagnóstico de esta clasificación son las depresiones separadas o confluyentes. Las manchas acastañadas están esparcidas y los dientes generalmente presentan una apariencia de corrosión.

Tabla 7: Clasificación de la fluorosis dental según Dean

Fuente: Guedes-Pinto A, Bönecker C, Rodrigues C, Odontopediatría, 1ª ed. Editorial Santos, Brasil 2011, 203-223

Al considerar la fluorosis dental con la enfermedad de más prevalencia causada por el consumo excesivo de fluoruro, se considera necesario dar algunas recomendaciones para evitarla:

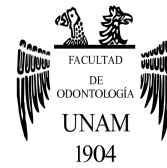
1. No incorporar flúor al agua de abastecimiento público en zonas con fluorosis.
2. Usar en lo posible agua con el nivel adecuado de flúor. Esto se puede conseguir básicamente de dos maneras:
 - a) Realizar estudios de las concentraciones de flúor en el agua de pozo, para consumir solamente aquellas con concentraciones bajas y óptimas

- b) Usar agua embotellada con los niveles adecuados.
3. Es importante que se utilicen pastas de dientes con los contenidos óptimos de flúor adecuados a la edad, excepto en las zonas con aguas fluoradas. Entre los seis meses y los dos años deben usarse pastas con 250ppm de flúor, entre los tres y los seis años, pasta con 500ppm de flúor y a partir de los seis años pasta con 1000 - 1450 ppm de flúor.
4. Vigilar si se prescribe algún complejo vitamínico para que no lleve flúor asociado.
5. Respecto al consumo, tener en cuenta que no sólo se consume el agua que se bebe, sino también el agua que se usa en la elaboración de las comidas.
- 6.- Realizar una excelente historia clínica, así como anamnesis para determinar si el paciente ha estado expuesto a niveles mayores de fluoruro.
7. No aplicar los geles o barnices fluorados a personas que tienen el flúor suficiente en su sistema. (86)



Figura 4.- Fluorosis dental grave.

Fuente.- <http://odontologia-preventiva.blogspot.mx/2015/09/fluorosis-dental.html>



6.5. OTROS

Varios estudios epidemiológicos han examinado la posible asociación entre las exposiciones a fluoruros y los efectos renales. En un estudio de concentraciones de fluoruro de plasma en 2.200 pacientes hospitalarios en Finlandia (que incluyó a 501 personas que viven en un área con fluoruro natural con concentraciones menores a 0.2 mg/ L de fluoruro en agua potable y 1.083 personas que viven en un área con fluoruro agregado al agua potable a 1 mg / L), mostró que las concentraciones de fluoruro aumentaron con la edad y fueron mayores en las personas que viven en el área con fluoruro agregado en agua potable. El daño renal causado por fluoruro aumentó con la edad en ambos grupos, pero fue aproximadamente el doble de alto en personas que viven en el área con fluoruro agregado. Se observó disminución del aclaramiento renal en personas con insuficiencia renal o con diabetes mellitus.

Estudios han demostrado disminución del aclaramiento de fluoruro en adultos y niños con insuficiencia renal.

Sin embargo, otros estudios epidemiológicos no encontraron ningún aumento enfermedad renal asociada con exposición a fluoruro en un largo plazo.

Existen también, informes de reacciones de hipersensibilidad en humanos como resultado a la exposición a fluoruro de sodio.

Las reacciones observadas más comunes incluyen dermatitis, urticaria, inflamación de la mucosa oral y trastornos gastrointestinales. Se encontraron reacciones de hipersensibilidad al fluoruro en preparaciones dentales las cuales fueron de leves a moderadamente severas, pero desaparecieron completamente con la interrupción del producto.



Se informó que esas reacciones fueron causadas por fluoruro de sodio, alcohol, colorantes o agentes aromatizantes en los productos.

Waldbott (1962) informó que la ingestión de fluoruro a 1 mg/L produjo numerosos síntomas, que incluyeron malestar gastrointestinal y dolores en las articulaciones. Esos síntomas también se informaron en algunos pacientes que recibieron una dosis diaria de 20 mg o más en el tratamiento de afecciones óseas.

La literatura relacionada con los efectos inmunológicos e inmunomoduladores de fluoruro es limitado. Aunque la exposición directa a altas concentraciones de fluoruro de sodio in vitro afecta una variedad de actividades enzimáticas, la relevancia de los efectos in vivo no está clara.

Hay reportes de efectos dermatológicos donde se demostró que altas dosis de fluoruro retardaban la diferenciación de los queratinocitos pero sin alterar el patrón de expresión de queratina.

Clínicamente, se ha descrito el concepto de fluoroderma como una reacción de hipersensibilidad asociada a exposición a compuestos fluorados.

Esta se caracteriza por la aparición de lesiones pápulo-nodulares en la región perioral y en la frente, que pueden extenderse hacia cuello, tórax y dorso. Ocasionalmente, puede presentarse con placas exudativas, nódulos y úlceras malignas fungiformes necróticas. La exposición tópica a elementos fluorados aumenta el riesgo de desarrollo de fluoroderma.

Por último, los efectos del fluoruro sobre la tiroides han sido descritos por largo tiempo. En la década del 50, el fluoruro se usaba para reducir la actividad de la tiroides en pacientes con hipertiroidismo. Se propuso que el fluoruro es un



inhibidor de la función tiroidea, basados en estudios de su relación con el bocio. Además, las terapias con fluoruro redujeron la actividad tiroidea en varios pacientes. Se encontró que dosis entre 2 y 5 kg/L por día, eran efectivas para tratar hipertiroidismo, lo que corresponde a las dosis en agua potable de áreas fluoradas.

Dos trabajos concluyeron que el fluoruro es un interruptor endocrino con el potencial de alterar la función de tejidos que requieran yodo. Se sugirió que su efecto era disminuir la función tiroidea, con exposición a F de 0,01 mg/kg/día cuando la ingesta de yodo fuera inadecuada.

En un estudio en Inglaterra, se encontró una mayor prevalencia de hipotiroidismo (30%) en áreas con fluoruro entre 0,3 mg/L y 0,7 mg/L, comparados con áreas bajo 0,3 mg/L, y una prevalencia, aún, mayor donde los niveles de fluoruro eran > 0,7 mg/L, sin considerar otras fuentes de Flúor. (23, 87)



CONCLUSIONES

Es una necesidad imperante para el personal de la salud, estar familiarizado con el contexto mundial sobre el uso y abuso de los fluoruros, principalmente el fluoruro de sodio. Es sabido que por su naturaleza química el flúor es el elemento más reactivo, propiedad que también poseen los compuestos que forma. Existe evidencia de altas concentraciones de fluoruros en el aire y agua en algunas zonas en el mundo. A diario estamos también expuestos a diversos productos que contienen fluoruros y para estas instancias está claro que la fluoración artificial del agua y los alimentos básicos no cambia significativamente la prevalencia de caries dental. En cuestión de higiene dental la gran mayoría de productos incluyen al fluoruro de sodio como un ingrediente activo. Esta revisión demuestra que el uso del fluoruro de sodio sistémico es útil en el proceso de mineralización dental en concentraciones mínimas y que después de finalizado su beneficio es mayormente debido a la aplicación tópica en la superficie del esmalte, esta aplicación tiene indicaciones precisas y se debe monitorear a los pacientes para no sufrir los efectos acumulativos del elemento. La literatura ha comprobado tanto en estudios con animales como en humanos que el fluoruro después de ser absorbido en su mayoría, atraviesa la barrera hematoencefálica y placenta. No se sabe al 100% cuál es el mecanismo de acción por el cual los fluoruros afectan al cuerpo humano, pero estudios sugieren que este compuesto induce la peroxidación lipídica, aumenta el estrés oxidativo y por ende la citotoxicidad celular. Está claro el mecanismo de acción por el cual el fluoruro está asociado a las estructuras mineralizadas y como es que este actúa en los tejidos. Existen efectos adversos significativos asociados al uso crónico de los fluoruros además de la fluorosis dental, tales como deterioro cognitivo, cambios estructurales en células del sistema nervioso, alteraciones en el sistema hepático, fluorosis esquelética, daños en el sistema reproductor.



No obstante, no se ha comprobado que sea un factor genotóxico ni carcinogénico, los estudios son muy profusos en este sentido y no se puede tener una conclusión objetiva acerca de neoplasias inducidas por el efecto del fluoruro de sodio. A pesar de toda la literatura revisada se considera necesario realizar más estudios sobre el tema ya que hay muchas preguntas por resolver y aún son pocos los estudios acerca del consumo del fluoruro y sus manifestaciones clínicas.



8.- ANEXOS

Anexo 1. Ficha de seguridad Química Internacional del fluoruro de sodio.

Anexo 2. Marcas comerciales de dentífricos infantiles y para adultos, y la cantidad de Fluoruro (ppm) que contienen.

Fichas Internacionales de Seguridad Química

FLUORURO DE SODIO		ICSC: 0951
DATOS IMPORTANTES		
<p>ESTADO FÍSICO; ASPECTO: POLVO O BLANCO CRISTALES.</p> <p>PELIGROS FÍSICOS:</p> <p>PELIGROS QUÍMICOS: Se descompone en contacto con superficies calientes o llamas. Esto produce humos tóxicos y corrosivos. Reacciona con ácidos. Esto produce humos tóxicos y corrosivos.</p> <p>LÍMITES DE EXPOSICIÓN: MAK: (Fracción inhalable) 1 mg/m³; Categoría de limitación de pico: II(4); H (absorción dérmica); Riesgo para el embarazo: grupo C; (DFG 2005).</p>	<p>VÍAS DE EXPOSICIÓN: La sustancia se puede absorber por inhalación del aerosol y por ingestión.</p> <p>RIESGO DE INHALACIÓN: La evaporación a 20°C es despreciable; sin embargo, se puede alcanzar rápidamente una concentración nociva de partículas en el aire por pulverización o cuando se dispersa, especialmente si está en forma de polvo.</p> <p>EFFECTOS DE EXPOSICIÓN DE CORTA DURACIÓN: La sustancia irrita los ojos, la piel y el tracto respiratorio. La ingestión podría causar hipocalcemia y hipocalcemia. Esto puede dar lugar a alteraciones del sistema nervioso central y alteraciones cardíacas.</p> <p>EFFECTOS DE EXPOSICIÓN PROLONGADA O REPETIDA: La sustancia puede afectar a los huesos y los dientes. Esto puede dar lugar a fluorosis.</p>	
PROPIEDADES FÍSICAS		
<p>Punto de ebullición: 1700°C Punto de fusión: 993°C Densidad: 2.8 g/cm³ Solubilidad en agua, g/100ml a 20°C: 4.0</p>		
DATOS AMBIENTALES		
NOTAS		
<p>En caso de envenenamiento con esta sustancia es necesario realizar un tratamiento específico; así como disponer de los medios adecuados junto las instrucciones respectivas. Esta ficha ha sido parcialmente actualizada en octubre de 2005; ver Límites de exposición.</p>		
INFORMACIÓN ADICIONAL		
<p>Límites de exposición profesional (INSHT 2016): VLA-ED (fluoruro inorgánico, como F): 2,5 mg/m³ Notas: agente químico que tiene un valor límite indicativo por la UE. VLB: 2 mg/l de fluoruros en orina (antes de la jornada laboral); 3 mg/l de fluoruros en orina (final de la jornada laboral). Notas F, I.</p>		
Nota legal	<p>Esta ficha contiene la opinión colectiva del Comité Internacional de Expertos del IPCS y es independiente de requisitos legales. Su posible uso no es responsabilidad de la CE, el IPCS, sus representantes o el INSHT, autor de la versión española.</p>	
© IPCS, CE 2005		



Fichas Internacionales de Seguridad Química

FLUORURO DE SODIO		ICSC: 0951
		Noviembre 2003
Fluoruro de Natrium Monofluoruro de sodio		
CAS:	7681-49-4	NaF
RTECS:	WB0350000	Masa molecular: 42,0
NU:	1690	
CE Índice Anexo I:	009-004-00-7	
CE / EINECS:	231-667-8	

TIPO DE PELIGRO / EXPOSICIÓN	PELIGROS AGUDOS / SÍNTOMAS	PREVENCIÓN	PRIMEROS AUXILIOS / LUCHA CONTRA INCENDIOS
INCENDIO	No combustible. En caso de incendio se desprenden humos (o gases) tóxicos e irritantes.	Evitar las llamas. NO poner en contacto con superficies calientes.	En caso de incendio en el entorno: usar un medio de extinción adecuado.
EXPLOSIÓN			En caso de incendio: mantener fríos los bidones y demás instalaciones rociando con agua.

EXPOSICIÓN	PELIGROS AGUDOS / SÍNTOMAS	PREVENCIÓN	PRIMEROS AUXILIOS / LUCHA CONTRA INCENDIOS
Inhalación	Tos. Dolor de garganta.	Usar ventilación (no si es polvo), extracción localizada o protección respiratoria.	Aire limpio, reposo. Posición de semiincorporado. Proporcionar asistencia médica.
Piel	Enrojecimiento.	Guantes de protección.	Quitar las ropas contaminadas. Aclarar la piel con agua abundante o ducharse. Proporcionar asistencia médica.
Ojos	Enrojecimiento. Dolor.	Utilizar pantalla facial o protección ocular en combinación con protección respiratoria si se trata de polvo.	Enjuagar con agua abundante durante varios minutos (quitar las lentes de contacto si puede hacerse con facilidad), después proporcionar asistencia médica.
Ingestión	Dolor abdominal. Sensación de quemazón. Convulsiones. Somnolencia. Tos. Diarrea. Dolor de garganta. Vómitos. Pérdida del conocimiento.	No comer, ni beber, ni fumar durante el trabajo. Lavarse las manos antes de comer.	Enjuagar la boca. Provocar el vómito (¡ÚNICAMENTE EN PERSONAS CONSCIENTES!). Dar a beber uno o dos vasos de agua. Proporcionar asistencia médica.

DERRAMES Y FUGAS	ENVASADO Y ETIQUETADO
Barren la sustancia derramada e introducirla en un recipiente tapado. Recoger cuidadosamente el residuo. Almacenar y eliminar el residuo a continuación conforme a la normativa local. Protección personal: respirador con filtro para partículas adaptado a la concentración de la sustancia en aire.	No transportar con alimentos y piensos. Clasificación UE Símbolo: T R: 25-32-36/38; S: (1/2)-22-36-45 Clasificación NU Clasificación de Peligros NU: 6.1; Grupo de Envasado NU: III
RESPUESTA DE EMERGENCIA	ALMACENAMIENTO
Ficha de Emergencia de Transporte: TEC (R)-61S1690. Código NFPA: H3; F0; R0.	Separado de ácidos y alimentos y piensos.

IPCS International Programme on Chemical Safety				
Preparada en el Contexto de Cooperación entre el IPCS y la Comisión Europea © CE, IPCS, 2005				

Anexo 2. Marcas comerciales de dentífricos infantiles y para adultos, y la cantidad de Fluoruro (ppm) que contienen.

Marca / Denominación / Procedencia / Presentación	Frases o leyendas exageradas / o no justificadas	Abrasión	Fluoruro (como ion flúor) (mg/kg)	pH	Costo por pieza (\$)	Costo por 100 g (\$)
Colgate kids Gel Dental con Flúor Activo sabor Fresantástico / Brasil / 50 g 	-	Cumple	1051	7.5	15.00	30.00
Colgate Smiles Bob Esponja Gel dental Anticaries con flúor para Niños / México / 75 ml (100 g) 	-	Cumple	1228	7.0	29.90	29.90
Dental MAX distroller Pasta Dental Sabor Menta Chicliux / México / 100 ml 	-	No justifica no ser abrasivo de acuerdo con lo marcado por la NMX-K-543-CNCP-2014	533	6.5	19.90	15.55
Dental MAX junior DORA y sus amigos Pasta Dental / México / 75 ml 	-	No justifica no ser abrasivo de acuerdo con lo marcado por la NMX-K-543-CNCP-2014	561	5.9	21.00	22.05
envisage! Phineas y Ferb Pasta Sabor chicle / México / 75 ml 	-Especialmente formulada para proveer al niño de una limpieza dental completa sin ser abrasiva -Sabor y frescura inigualable	No justifica no ser abrasivo de acuerdo con lo marcado por la NMX-K-543-CNCP-2014	562	6.5	17.00	17.17
fluoxtyl Gel dental sabor fresa fresca / España / 50 ml 	-	Cumple	1492	6.3	131.00	196.99
G•U•M Crayola Gel Dental Infantil / México / 75 ml 	-	No justifica no ser abrasivo de acuerdo con lo marcado por la NMX-K-543-CNCP-2014	986	7.5	29.00	30.31
G•U•M Finding DORY Gel Dental para niños sabor Bubble Gum / México / 75 ml 	-Para lograr una completa higiene bucal sin dañar el esmalte dental	No justifica no ser abrasivo de acuerdo con lo marcado por la NMX-K-543-CNCP-2014	1000	7.7	31.00	31.58

Hot Wheels Pasta Bicolor Sabor Chicle / México / 100 ml 	-Limpieza dental completa sin ser abrasiva	No justifica no ser abrasivo de acuerdo con lo marcado por la NMX-K-543-CNCP-2014	983	7.3	12.00	9.51
MONSTER HIGH Pasta Bicolor Sabor Chicle / México / 75 ml 	-Limpieza dental completa sin ser abrasiva	No justifica no ser abrasivo de acuerdo con lo marcado por la NMX-K-543-CNCP-2014	986	7.4	23.00	24.14
OPTIONS Care The Looney Tunes Show Gel Dental Infantil anticaries con fluoruro Sabor Chicle / México / 75 ml 	-	No justifica no ser abrasivo de acuerdo con lo marcado por la NMX-K-543-CNCP-2014	964	7.3	23.50	24.61

DENTÍFRICOS PARA ADULTOS

Marca / Denominación / Procedencia / Presentación	Frases o leyendas exageradas / o no justificadas	Abrasión	Fluoruro (como ion flúor) (mg/kg)	pH	Costo por pieza (\$)	Costo por 100 g (\$)
ARM & HAMMER AdvanceWhite Control de Sarro Pasta Dental con Bicarbonato de Sodio sabor a Menta / E. U. A. / 121g ⁽¹⁾ 	-Remueve 5 veces más placa** vs. pasta regular. -Blanqueamiento efectivo.	Cumple	1056	8.6	29.90	24.71
Briden Crema Dental / México / 100 ml 	-Dientes blancos*	Cumple	No presenta	7.4	14.55	9.45
Colgate max Fresh CON CRISTALES REFRESCANTES Gel Dental Anticaries con flúor / México / 140 ml 	-	Cumple	1461	7.3	39.50	21.21
Colgate Máxima Protección Anticaries Crema Dental con flúor con calcio / México / 160 ml 	-Máxima protección anticaries.	Cumple	1463	7.0	25.90	11.16
ARM & HAMMER Sensitive Pasta dental Bicarbonato de Sodio Blancura / E. U. A. / 127 g ⁽¹⁾ 	-Máximo alivio sin prescripción -Remueve efectivamente las manchas	Cumple	1102	8.4	39.90	31.42
Colgate SENSITIVE PRO-Alivio Crema dental con flúor / Brasil / 110 g ⁽¹⁾ 	-	Cumple	1468	8.9	69.00	62.73
Colgate SENSITIVE PRO-Alivio MULTI-PROTECCIÓN Crema dental con flúor / Brasil / 110 g ⁽¹⁾ 	-	Cumple	1451	8.8	69.00	62.73
Colgate SENSITIVE PRO-Alivio REAL WHITE Crema dental con flúor / Brasil / 110 g ⁽¹⁾ 	-	Cumple	1479	8.9	69.00	62.73

Colgate Luminous White Advanced Expert Crema dental anticaries con flúor / México/ 70 g ⁽¹⁾ 	-	Cumple	986	7.6	41.90	59.86
Colgate Luminous White Brilliant White Crema dental anticaries con flúor / México / 125 ml (172 g) 	-	Cumple	1131	8.6	39.90	23.20
Colgate LUMINOUS WHITE INSTANT WHITE Crema Dental Anticaries con Flúor / México / 125 ml (162 g) 	-	Cumple	1187	8.6	41.90	24.47
Colgate Max White Gel Dental Anticaries con Flúor / México / 100 ml (138 g) 	-	Cumple	1453	7.5	23.50	17.03
Colgate Total 12 Professional Whitening Crema Dental Anticaries con Flúor / México / 125 ml (169 g) ⁽¹⁾ 	-	Cumple	1482	7.2	41.90	24.79
Colgate Triple Acción EXTRA BLANCURA Crema dental Anticaries con flúor / México/ 150 ml 	-Extra Blancura	Cumple	1471	7.4	32.50	17.33
Crest 3D WHITE BRILLIANT FRESH Pasta Dental Anticaries con Flúor / México / 150 ml 	-	Cumple	1110	7.7	44.90	23.03
Crest 3D WHITE PERFECTION Pasta Dental con Flúor / Alemania / 75 ml 	-	Cumple	1111	7.0	105.75	59.15

Crest complete Pasta Dental con Flúor / México / 75 ml 	-	Cumple	1152	7.8	14.50	14.22
Dental plus Pasta Dental Sabor Menta Whitening con flúor y calcio / México / 100 ml ⁽¹⁾ 	-Brindarle blancura	No justifica no ser abrasivo de acuerdo con lo marcado por la NMX-K-543-CNCP-2014	589	8.5	15.00	12.00
OPTIONS Care Acción Blanqueadora Pasta dental con flúor / México / 100 ml 	-Deja sus dientes blancos	No justifica no ser abrasivo de acuerdo con lo marcado por la NMX-K-543-CNCP-2014	1026	8.3	14.95	12.04
SENSODYNE REPARA & PROTEGE BLANQUEADOR TECNOLOGIA NOVAMIN Crema Dental de uso diario para dientes sensibles con flúor / Reino Unido/ 100 g ⁽¹⁾ 	-	Cumple	1474	8.6	79.00	79.00
SORIANA Dental-bright Blanqueadora Crema Dental / México / 100 ml ⁽¹⁾ 	-Dientes blancos -Remueve las manchas de tus dientes	No justifica no ser abrasivo de acuerdo con lo marcado por la NMX-K-543-CNCP-2014	967	8.4	15.00	12.06

Colgate Total 12 Professional Encías Saludables Crema Dental Anticaries con Flúor / México / 125 ml (162 g) ⁽¹⁾ 	-	Cumple	1487	7.3	41.90	25.86
Colgate Total 12 PROFESSIONAL SENSITIVE Crema dental Anticaries con flúor / México / 125 ml (162 g) ⁽¹⁾ 	-	Cumple	1461	7.2	49.00	30.25
Crest PRO SALUD ENCIAS SALUDABLES Pasta Dental con flúor clinical protection cuidado de encías / Alemania / 75 ml ⁽¹⁾ 	-	Cumple	1478	5.6	113.25	64.86
Crest PRO SALUD SENSI-ALIVIO Pasta Dental con flúor / México / 75 ml 	-	Cumple	1474	5.4	72.50	74.36
Dentsiblen Pasta dentífrica Dientes sensibles / España / 75 ml 	-	Cumple	1489	6.2	121.50	121.80
parodontax Pasta Dental con Flúor de uso diario / Eslovaquia/ 75 g (50 ml) ⁽¹⁾ 	-Ostenta la frase "excelente remoción de placa bacteriana", pero aunque presenta remoción de placa bacteriana significativa, no llega a la excelencia	Cumple	1293	8.5	69.00	138.00
SENSODYNE Menta Fresca Crema Dental de uso diario para proteger los dientes sensibles con Flúor / E. U. A. / 113 g ⁽¹⁾ 	-	Cumple	1071	7.3	66.50	58.85



9. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Gutiérrez R. El flúor: Esbozo histórico de su aislamiento. Pub. Elementos 1992; 16 (2): 3-9. Disponible en: <http://www.elementos.buap.mx/num16/pdf/3.pdf>
- 2.- Esteban S. La Historia del sistema periódico. 1a.ed. Madrid: Editorial UNED, 2010: 236-237
- 3.-Briseño J. Historia de la fluoración. Rev. ADM 2001; 57 (5): 192-194
- 4.- Zimbrón A, Feingold M, Odontología preventiva conceptos básicos, 1ª. ed. México: Editorial Ci, 1993: 161-170
- 5.- Mullen J. History of Water Fluoridation. British Dental Journal 2005; 199: 1–4
- 6.- Natinal Institute of Dental and Craniofacial Research, 2014; Disponible en: <https://www.nidcr.nih.gov/OralHealth/Topics/Fluoride/TheStoryofFluoridation.htm>
- 7.- Rayner-Canham G. Química inorgánica descriptiva. 2a.ed. México: Editorial Pearson Educación, 2000 Pp 379-385
- 8.- Koprino.com (Internet) www.koprino.com.mx/productos/fluoruro_sodio
- 9.-Gavilán I, Santos E, Cano G, Crespo J. Guía de Clasificación de riesgo, peligrosidad y primeros auxilios de sustancias químicas de uso en los laboratorios de nivel medio superior, 1a.ed. Ciudad de México, UNAM, 2014.
10. Fichas Técnica (Internet) <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/FISQ/Ficheros/901a1000/nspn0951.pdf>
- 11.- Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Division of Toxicology and Human Health Sciences. 2016. Disponible en: https://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es_phs11.html
- 12.- Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Division of Toxicology and Human Health Sciences. Fluorides, hydrogen fluoride, and fluorine. 2016. Disponible en: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp11-c6.pdf>
- 13.- World Health Organization, Regional Office for Europe, Air Quality Guidelines, 2ª. ed. Copenhague, 2000. Capítulo 6.5 Disponible en: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0018/123075/AQG2ndEd_6_5Fluorides.PDF?ua=1
- 14.- World Health Organization, Fluoride in Drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. 2004. Disponible en: http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/fluoride.pdf



- 15.- Sutton M, Kiersey R, Farragher L, Long J, Health effects of water fluoridation, An evidence review 2015, 1-109
- 16.- Walna, B., Kurzyca, I., Bednorz, E., & Kolendowicz, L. Fluoride pollution of atmospheric precipitation and its relationship with air circulation and weather patterns (Wielkopolski National Park, Poland). Pub. Med. 2012 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23114919>
- 17.- Galicia L, Molina N, Oropeza A, Gaona E, Juárez L, Análisi de la concentración del fluoruro en agua potable de la delegación tlahuac, Ciudad de México, 2011 Rev. Int. Contam. Ambie. 27(4) 283-289.
- 18.- De la Cruz Cardoso, D., Castillo I., Arteaga M., Cervantes A., & Pinelo P. Análisis de la concentración de fluoruro en aguas embotelladas de diferentes entidades federativas de la República Mexicana. Rev. ADM, 2013: 70; 2.
- 19.- Smedley P. Flouride in groundwater, British Geological Survey, Natural enviroment research council. 2017 Disponible en: <http://www.bgs.ac.uk/research/groundwater/health/fluoride.html>
- 20.- Preedy V. y Cols. Fluorine chemistry, analysis, function and effects, 1ª ed. UK, Editorial Real society of chemistry, 2015. 42
- 21.- Axelsson P, Preventive Materials, methods, and programs, vol 4. 4ª ed. Editorial Quintessence, 2004: 264-357
- 22- Martínez A, Soto E, Buckley M, Stookey K, Zero T, Margineda J. Evaluación del contenido de flúor en sal de mesa fluorada. Salud pública Méx [revista en Internet]. 2004; 46 (3): 197-198. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342004000300004&lng=es.
- 23.- Beltrán M, Investigar las consecuencias del efecto acumulativo del flúor, una necesidad imperante de la profesión odontológica. Rev Colombiana de Investigación en Odonotlogía 2012; 3 (7): 55-72
24. Zimbrón A, Feingold M, Odontologia preventiva conceptos básicos, 1ª. ed. México: Editorial Ci, 1993: 171
- 25.- Petersen P, Kwan S, Ogawa H, Long term evaluation os the clinical effectiveness of community milk fluoridation in Bulgaria, Community Dental Health, 2015; 32: 199–203
- 26.- Yeung A, Hitchings JL, Macfarlane TV, Threlfall A, Tickle M, Glenny AM. Fluoridated milk for preventing dental caries (Review), 1e ed. Editorial Cochrane Oral Health Group, 2005: 2-8.



- 27.- Martínez R, El problema del flúor en Bélgica: ¿una nueva alarma alimentaria en Europa?, Rev Nutrición hospitalaria. 2002; 17 (6): 259-261
- 28.- Cameron A, Widmer R, Manual de odontología pediátrica, 1ª ed. España. Editorial Harcourt 165-178
- 29.- Hernández J, De la fuente J, Ledesma C, Fontana B, Jiménez D. Fluoride concentration in toothpastes of the Mexican market. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 2005 Feb;62(1):19-24. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462005000100004&lng=es.
- 30.- Laboratorio PROFECO, dentífricos en pasta, crema y gel, Revista del consumidor, Julio 2017. 42-53 Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/237061/Estudio_de_Calidad_Julio_Pastas_dentales_en_crema_y_gel.pdf
- 31.- Guedes-Pinto A, Bönecker C, Rodrigues C, Odontopediatria, 1ª ed. Editorial Santos, Brasil 2011, 203-223
- 32.- Amézquita D, Cuantificación del flúor en enjuagues bucales fluorados a través del Método de Electrodo de Ion Selectivo ISE, Informe de tesis, Universidad de San Carlos Guatemala, 2010, 1-31
- 33.- Perales s, Guillen C, Loayza R, Alvarado S, Torres g, Guillén A, Antonica C. El flúor en la prevención de caries en la dentición temporal. Barnices fluorados. Odontol. Sanmarquina. 2006; 9 (1): 31-35
- 34.- Delgado C, Ramírez J, Yamamoto A. Liberación de fluoruro de dos cementos de ionómero de vidrio: estudio in vitro, Rev Odo. Mex. 2014; 18 (2): 84-88
- 35.- Buzalaf M, Whitford G. Fluoride Metabolism. Monogr Oral Sci. 2011; 22: 20-36
- 36.- National Academy Press, Health Effects of Ingested Fluoride, 1993, 125-133 Disponible en: <http://www.nap.edu/catalog/2204.html>
- 37.- Rivas J, Huerta L. Fluorosis dental: Metabolismo, distribución y absorción del fluoruro. Rev. ADM, 2005 Nov-Dic; 62 (6): 225-229
- 38.- Rocha R. Fluoruro en alimentos: contenidos, bioaccesibilidad y absorción por el epitelio intestinal, Trabajo de tesis, Universidad politécnica de Valencia, 2003; 24-44
- 39.- Cárdenas D. Fundamentos de odontología. Odontología pediátrica. 4ª ed. Editorial Coroporación para Investigaciones biológicas, Colombia 2009, 98-103
- 40.- Mathewson R, Primosh R. Fundamentals of pediatric dentistry, 3ª ed. Editorial Quintessence, 1995, 105-110



- 41.- Fawell j, Bailey K, Chilton J, Dahi E, Fewtrell L, Magara Y. Fluoride in Drinking-water, World Health Organization, 2006; 29-30
- 42.- Kanduti, D., Sterbenk, P., y Artnik, B. Fluoride: a review of use and effects on health. *Mater. Socio. Med.* 2016, 28 (2), 133-137. DOI: <http://doi.org/10.5455/msm.2016.28.133-137>
- 43.- Hernández J, Velázquez I, Ledesma C, Ureña, J, Jiménez M, Foullon A. Concentración de flúor en la orina de niños radicados en la Ciudad de México, *Rev. Mex Ped.* 1998; 65 (6): 236-241
- 44.- Chinoy N, Shah S. Biochemical effects of sodium fluoride and arsenic trioxide toxicity and their reversal in the brain of mice. *Fluoride* 2004; 37 (1): 80-87
- 45.- Shivarajashankara Y, Shivashankara A, Gopalakrishna P, Muddanna S, Hanumanth S, Histological Changes in the brain of Young fluoride-intoxicated rats, *Fluoride* 2002; 35 (1): 12-21
- 46.- Yugandhar P, Pratap K, Praveen K. Neurodegenerative changes in different regions of brain, spinal cord and sciatic nerve of rats treated with sodium fluoride. *Journal of Medical & Allied Sciences* 2011; 1 (1): 30-35
- 47.- Lakshmi M, Pratap K. Effects of fluoride accumulation on some anzymes of brain and gastrocnemius muscle of mice. *Fluoride* 200; 33(1): 17-26
- 48.- Blaylock R, Excitotoxicity: a posible central mechanism in fluoride neurotoxicity, *Fluoride* 2004; 37 (4): 301-314
- 49.- Zhang K, Lou D, Guan Z. Activation of the AGE/RAGE system in the brains of rats and in SH-SY5Y cells exposed to high level of fluoride might connect to oxidative stress. *Neurotoxicology and teratology* 2015: 48; 49-55
- 50.- Hatnagar M, Rao P, Saxena A, Bhatnagar R, Meena P, Barbar S, Chouhan A, Vimal S. Biochemical changes in brain and other tissues of Young adult female mice from fluoride in their drinking water. *Fluoride* 2006; 39 (4): 280-284
- 51.- Mullenix P, Denbesten K, Schunior A, Kernan W. Neurotoxicity of Sodium Fluoride in rats. *Neurotoxicology and Teratology* 1995; 17 (2); 169-177
- 52.- Zhi-Zhong G, Ya-Nan W, Kai-Qi X, Da-Ying D, Yuan-Hua C, Jia-Liu L, Influence of Chronic Fluorosis on Membrane Lipids in Rat Brain, *Neurotoxicology and Teratology*, 1998: 20 (5); 537-542
- 53.- Chen L, Ning H, Yin Z, Song X, Feng Y, Qin H, Li Y, Wang J, Ge Y, Wang W. The effects of fluoride on neuronal function occurs via cytoskeleton damage and decreased signal transmission. *Chemosphere* 2017; 185:589-594 hallado en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28719878>



- 54.- National Academy Press, Health Effects of Ingested Fluoride, 1993, 61-72
hallado en: <http://www.nap.edu/catalog/2204.html>
- 55.- Turner C, Owan I, Brizendine E, Zhang W, Wilson M, Dunipace A. High fluoride intakes cause osteomalacia and diminished bone strength in rats with renal deficiency, *Bone* 1996; 19 (6); 595-601
- 56.- C.H.Søgaard^aLi.Mosekilde^aW.Schwartz^bG.Leidig^bH.W.Minne^cR.Ziegler, Effects of fluoride on rat vertebral body biomechanical competence and bone mass, *Bone*, 1995: 16 (1); 163-169
- 57.- Uslu, B. Res. Exp. Medicina. (1983) 182: 7-12. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01852281>
- 58.- Ghosh D, Das S, Maiti R, Jana D, Das U, Testicular toxicity in sodium fluoride treated rats association with oxidative stress, *Reproductive toxicology*, 2002: 16 (4); 285-390
- 59.- Das S, Maiti R, Ghosh D. Induction of oxidative stress on reproductive and metabolic organs in sodium fluoride-treated male albino rats: Protective effect of testosterone and vitamin e coadministration. *Toxicology Mechanisms and methods*, 2005: 15 (4); 271-277 DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/15376520590968824>
- 60.- Izquierdo J, Sáñez M, Del Razo L, Decreased in vitro fertility in male rats exposed to fluoride-induced oxidative stress damage and mitochondrial transmembrane potential loss. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2008: 230 (3); 352-357
- 61.- Li J, Shi Y, Fan H, Li Y, Zhu Y, Lin X, Zhang J. Effects of Fluoride on Surface Structure of Primary Culture Leydig Cells in Mouse. *Biol. Trace. Elem. Res.* 2017 DOI: [10.1007/s12011-017-1121-0](https://doi.org/10.1007/s12011-017-1121-0).
- 62.- Wei R, Luo G, Sun Z, Wang S, Wang J. Chronic fluoride exposure-induced testicular toxicity is associated with inflammatory response in mice. *Chemosphere* 2016: 153; 419-425
- 63.- Campos F, López I, Renosro F, Nogueira G, Costa E, Barbieri R, Silva E y col. Genotoxic effect and rat hepatocyte death occurred after oxidative stress induction and antioxidant gene downregulation caused by long term fluoride exposure. *Chem. Biol. Interact.*, 2017: 264; 25-33
- 64.- World Health Organization, Fluoride in Drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. 2004; 4-Hallado en: http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/fluoride.pdf



- 65.- Bera I, Sabatini R, Auteri P, Flace P, Sisto G, Montagnani M, Potenza M, Marasciulo F, Carratu M, Coluccia A, Borracci P, Tarullo A, Cagiano R. Neurofunctional effects of developmental sodium fluoride exposure in rats, *Eu. Rev. For Medical and Pharmacological Sciences*. 2007; 11: 211-224
- 66.- Peckham S, Awofeso N. Water fluoridation: a critical review of the physiological effects of ingested fluoride as a public health intervention. *The Scientific World Journal*, 2014, Article ID 293019; 1-10. doi:10.1155/2014/293019
- 67.- Kalisinska E, Bosiacka I, Lanocha N, Kosik D, Krolaczyck K, Wilk et al. Fluoride concentrations in the pineal gland brain and bone of goosander (*Mergus merganser*) and its prey in Odra River estuary in Poland, *Environ Geochem Health*. 2014; 36: 1063-1077 DOI: 10.1007/s10653-014-9615-6
- 68.- Carton R. Review of the 2006 united states national research council report: fluoride in drinking water. *Fluoride*, 2006; 39 (3); 162-172
- 69.- Yu Y, Yang W, Dong Z, Wan C, Zhang J, Liu et al. Neurotransmitter and receptor changes in the brains of fetuses from areas of endemic fluorosis. *Fluoride*, 2008: 41 (2); 134-138
- 70.- Trivedi M, Verma R, Chinoy N, Patel R, Sathawara N. Effect of high fluoride water on intelligence of school children in India. *Fluoride* 2007: 40 (3); 178-183
- 71.- Blaylock R, Excitotoxicity: A possible central mechanism in fluoride neurotoxicity. *Fluoride* 2004; 37 (4); 301-314
- 72.- Rocha D, Navarro M, Carrizales L, Morales R, Calderón J. Decreased intelligence in children and exposure to fluoride and arsenic in drinking water, *Cad Saude Publica*. 2007; 23.
- 73.- Krishnamachari K. Skeletal Fluorosis in Humans: A review of recent progress in understanding the disease. *Prog Food Nutr Sci*. 1986; 10 (3-4): 279-314
- 74.- Shivarajashankara Y, Shivashankara A, Hanumanth S, Gopalakrishna B. Oxidative stress in children with endemic skeletal fluorosis. *Fluoride*. 2001; 34 (2): 103-107
- 75.- Teotia M, Teotia S, Singh K. Endemic chronic fluoride toxicity and dietary calcium deficiency interaction syndromes of metabolic bone disease and deformities in India: year 2000. *Indian J Pediatr*. 1998; 65 (3): 81
- 76.- Boivin G, Chavassieux P, Chapuy M, Baud C, Meunier P. Skeletal fluorosis: histomorphometric analysis of bone changes and bone fluoride content in 29 patients. *Bone* 1989; 10 (2): 89-99



- 77.- Ramesh N, Vuayaraghavan A, Desai B, Natarajan M, Murthy P y Pillai S. Low levels of p53 mutations in Indian patients with osteosarcoma and the correlation with fluoride levels in bone. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2001;20(3):237-43.
- 78.-Fluoride.org (Internet) Disponible en: <http://fluoridealert.org>
- 79.- Den Besten P, Li W. Chronic Fluoride Toxicity: Dental fluorosis. *Monogr Oral Sci*. 2011; 22: 81-96 DOI:10.1159/000327028.
- 80.- Guitérrez J, Huerta L. Fluorosis dental: Metabolismo, distribución y absorción del fluoruro. *Rev. ADM*. 2005; 62 (6); 225-229
- 81.- Den Besten P. Mechanism and timing of fluoride effects on developing enamel. *J Public Health Dent*. 1999; 59 (4): 247-251
- 82.- Aoba T, Fejerskov O. Dental fluorosis: chemistry and biology. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2002; 13 (2): 155-70
- 83.- Hidalgo I, Duque de Estrada J, Mayor F, Zamora J. Fluorosis dental: no solo un problema estético. *Rev Cubana Estomatol [Internet]*. 2007; 44 (4) Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072007000400014&lng=es.
- 84.-Castellanos JE, Marín LM, Úsuga MV, Castiblanco GA, Martignon S. La remineralización del esmalte bajo el entendimiento actual de la caries dental. *Univ Odontol*. 2013; 32 (69): 49-59.
- 85.- Asses S, Tratado de odontopediatría - tomo 1. 1ª ed: Amolca; 2008. 115-130
- 86.- Calderón J, López N, Dobarganes A. Características generales de la fluorosis dental. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta [revista en Internet]*. 2014; 39(12)
Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/128>
- 87.- Romero V, Norris F, Ríos J, Cortés I, González A, Gaete L et al. Consecuencias de la fluoración del agua potable en la salud humana. *Rev med Chile*, 2017; 145: 240-249