



## 2. METABOLISMO DEL FLÚOR

RODOLFO C. PUCHE, ALFREDO RIGALLI\*

Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario.

### Resumen

Este artículo pasa revista al metabolismo del flúor. Define los conceptos de fluoremia basal o en ayunas, el destino del elemento después de su absorción, la incorporación al mineral óseo y la importancia de la función renal en la eliminación del elemento. Se revisa la literatura sobre la capacidad del mineral óseo en secuestrar el flúor y el efecto que tiene esta incorporación sobre el desempeño del tejido.

### Palabras clave:

flúor, metabolismo, hueso, función renal

### METABOLISM OF FLUORINE

#### Summary

*This article reviews the metabolism of fluorine. Alter stating the concept of basal (or fasting) fluoride plasma levels, we review the metabolic fate of the element after its absorption and emphasize the importance of renal function in its excretion. The ability of bone mineral to incorporate fluoride and the effect of this incorporation on the mechanical performance of the tissue are reviewed.*

**Key words:** fluoride, metabolism, bone, renal function

**Fluoremia.** A diferencia de las concentraciones del calcio o sodio en plasma, la concentración de fluoruro no está regulada metabólicamente. En consecuencia es preferible hablar de *fluoremia basal* o *fluoremia en ayunas*. La fluoremia en ayunas de las personas depende de su edad y la ingesta espontánea de flúor con la que su organismo está en equilibrio. Los "valores normales" dependen del grado de exposición al flúor de la población.

La fluoremia basal no es constante a lo largo de la vida. Las observaciones de Husdan y col.<sup>1</sup> demuestran que la fluoremia aumenta con la edad (Figura 1). El aumento de la fluoremia con el progreso de la edad se explica por la acumulación espontánea de flúor en el esqueleto.<sup>2</sup> Según Ericsson y col.<sup>3</sup> la fluoremia basal de sujetos expuestos espontáneamente está en equilibrio con la masa de flúor acumulada en el esqueleto.

La fluoremia basal de las mujeres adultas es un poco más elevada que la de los hombres adultos (Figura 1), pero la diferencia no es significativa.<sup>1</sup> La diferencia a favor de las mujeres podría estar relacionada con el déficit de estrógenos en la posmenopausia y el consecuente aumento del recambio óseo.

Al cabo de varios meses de exposición al flúor las personas se encuentran "en equilibrio" con la ingesta de este

elemento. En Rosario, por ejemplo, donde el agua potable contiene 0,2 ppm de flúor, la fluoremia en ayunas es muy baja, habitualmente inferior a 1,5  $\mu\text{M}$  (29  $\mu\text{g/L}$ ).

La afirmación de que las concentraciones plasmáticas de fluoruro no están reguladas metabólicamente se basan en las siguientes observaciones: la fluoremia está relacionada con la ingesta previa del anión y en equilibrio con el depósito óseo, los clearances de fluoruro y creatinina están positiva y significativamente correlacionados (es decir, la fluoruria depende directamente de la fluoremia) y los niveles circulantes de hormona paratiroidea (endógena o exógena) se asocian con fluoremias por encima de lo normal.<sup>4</sup> Esto explica la asimetría de la distribución de las fluoremias basales. La Figura 2 muestra la distribución de las fluoremias de 50 estudiantes ingresantes a la Facultad de Ciencias Médicas de Rosario en 1989. El 85% de las mismas fue inferior a 1,5  $\mu\text{M}$ .

Los sujetos "expuestos espontáneamente" son aquéllos que no recibieron fluoruro en dosis o con objetivo terapéutico.<sup>3</sup> La fluoremia basal de los sujetos en tratamiento con flúor depende de la droga empleada, la dosis, el éxito del tratamiento y el número de horas entre la última dosis y la extracción de sangre. Sobre este punto volveremos en el artículo 11.

Los niveles plasmáticos que se pueden encontrar después de la ingesta de flúor dependen de la dosis. Una a dos horas después de una dosis terapéutica habitual (aproximadamente 15 mg de flúor/dosis), la concentración en suero puede oscilar entre 5 y 20  $\mu\text{M}$  (Figura 3). En sujetos expuestos espontáneamente, la fluoremia basal no difiere de la del almuerzo ni con la del estado posprandial.<sup>1</sup> (Ver Figura 4)

El flúor es un fármaco que actúa por mantenimiento de una determinada concentración de fluoruro en el citoplasma de las células blanco. Esta concentración no ha sido definida, pero parece evidente que debe ser muy baja, ya que sus efectos se ven sin grandes modificaciones de la fluoremia basal. Los comprimidos slow release extienden el período de presencia de fluoruro en el intestino, no producen un pico de fluoremia que sólo se eleva a valores normales-altos y no obstante, producen aumento de la masa ósea.

**¿Qué destino metabólico tiene el flúor?.** Aproximadamente 50% del fluoruro que ingresa al organismo será excretado en las 24 horas siguientes. Después de la ingesta de flúor, la concentración de fluoruro aumentará

\* Dirección postal: Cátedra de Química Biológica, Facultad de Ciencias Médicas. Santa Fe 3100, (2000) Rosario, SF, Argentina. Correo electrónico: arigalli@fmedic.unr.edu.ar.

transitoriamente durante las 2-3 horas siguientes, retornando a los niveles basales, por efecto simultáneo de la excreción urinaria y el secuestro por el esqueleto. La Figura 5 muestra la estrecha relación entre fluoremia y fluoruria en sujetos normales (círculos vacíos). Los insuficientes renales exhiben fluoretrias más elevadas en relación con la excreción urinaria del anión. Más del 99% del flúor corporal se encuentra en el esqueleto como fluorapatita y su movilización depende del recambio del tejido óseo.

La Figura 6 muestra la relación entre los clearances de creatinina y de fluoruro. El *clearance* de fluoruro es un tercio del de creatinina, lo que estaría indicando reabsorción tubular. Este proceso no ha sido estudiado en profundidad. El proceso de acidificación urinaria convertiría una fracción del fluoruro tubular en ácido fluorhídrico, que es liposoluble. La retención corporal de fluoruro en sujetos expuestos espontáneamente al flúor se hace evidente (por aumento de la fluoremia) cuando el *clearance* de creatinina es inferior a 25 ml/min.

**Mecanismo de inclusión del flúor en el mineral óseo.** Existe consenso en aceptar que la inclusión del flúor en el mineral óseo es el resultado de 3 reacciones:<sup>5</sup>

1) *Intercambio en la superficie del cristal de hidroxilapatita: el anión fluoruro se intercambia o reemplaza al anión hidroxilo.*

2) *El crecimiento de los cristales de hidroxilapatita en el seno de la matriz colágena incluye fluoruro, aun en capas profundas de mineral.*

3) *Remodelación ósea: durante el proceso de reabsorción ósea el fluoruro es liberado y reingresado a la circulación general de modo que vuelve a ser disponible para los procesos 1) y 2). La remodelación ósea, que no se detiene nunca, explica la expresión de "entrar en equilibrio" con la ingesta (alimentaria o terapéutica) de fluoruro.*

El mecanismo de inclusión del flúor en el mineral del esmalte dental durante la formación de la matriz dental debe operar conforme a los procesos 1 y 2, indicados anteriormente. La inclusión de flúor en el esmalte adulto depende de la concentración de fluoruro en contacto con el diente. Las concentraciones en plasma nunca alcanzan a superar los 50-100  $\mu\text{M}$  durante el pico de absorción. Las soluciones de fluoruro para aplicación tópica contienen 10-20 gramos de fluoruro de sodio por litro (250-500 mmoles por litro) y los colutorios unas 5 veces menos. Con estas concentraciones, el fluoruro reemplaza al fosfato dando lugar a una película protectora de fluoruro de calcio. Y algo semejante es presumible que ocurra con el flúor de la pasta dental (unos 700  $\mu\text{moles}$  por litro de agua de la pasta dental), aunque el tiempo de contacto es muy breve.<sup>6</sup>

*Bone seeker* (que podría traducirse como "buscahue-

so"), es una expresión que identifica a los elementos químicos (como el fluoruro) con gran afinidad por el mineral de ese tejido. Estos elementos se incluyen durante el proceso de mineralización y son reenviados a la circulación por las células óseas, cuando el tejido se remodela.

La literatura científica registra las observaciones de Largent,<sup>8</sup> que midió la fluoruria de los habitantes de una ciudad que redujo abruptamente el contenido de flúor del suministro de agua. La pérdida urinaria del flúor esquelético permitió estimar la vida media del proceso de recambio del esqueleto: 120 semanas para los adultos y 7-16 semanas en niños, en concordancia con estudios modernos utilizando trazadores radioactivos.

**¿Qué capacidad tiene el esqueleto de secuestrar el flúor ingerido?**

Aún no se ha determinado el límite de la capacidad del esqueleto de acumular flúor. La saturación teórica con flúor, esto es el reemplazo de toda la hidroxilapatita por fluorapatita se estima en 35.000 ppm, valores que nunca se han encontrado. Perros intoxicados con tetrafluoruro de uranio durante un año tuvieron hasta 17.000 ppm, sin efectos aparentes en su salud. En obreros de la industria del aluminio, expuestos permanentemente a la criolita, se han medido concentraciones óseas del orden de 6.000-7.000 ppm.<sup>7</sup>

Es posible que esos perros no tuvieran ninguna manifestación tóxica del flúor porque el anión estimula la síntesis de tejido óseo, con lo que mejora la capacidad y actividad del organismo para "eliminarlo" del espacio extracelular y depositarlo en el mineral bajo la forma de un compuesto muy poco soluble.

Se puede plantear el interrogante de la actividad farmacológica del flúor de la fluorapatita. No hay información categórica al respecto. Es muy probable, sin embargo, que como la fluorapatita es insoluble, ese flúor no sea activo. No obstante, en adultos expuestos durante toda su vida al flúor, la fluoremia basal puede ser relativamente elevada porque el flúor del esqueleto está permanentemente en intercambio con el líquido extracelular.<sup>8</sup>

La "dosis tóxica probable" del flúor para los seres humanos, deducida de una serie de accidentes e intentos de suicidios es de 5 mg/kg, igual a 100 veces la ingesta espontánea diaria y 10 veces la dosis terapéutica habitual (15-30 mg de flúor elemento por día).<sup>9</sup>

**¿Qué efectos tiene la transformación de hidroxilapatita en fluorapatita?**

La introducción de fluoruro en reemplazo de hidroxilo permite un empaquetamiento más apretado de los átomos y por ello el cristal de fluorapatita es ligeramente más pequeño y más insoluble que la hidroxilapatita. Este empaquetamiento de los átomos, sin embargo, reduce la elasticidad de la matriz calcificada. Un hueso con matriz mineralizada con fluorapatita será frágil, porque el mejor empaquetamiento de los átomos aludido anteriormente produciría un conjunto poco elástico.



## Referencias

1. Husdan H, Vogl R, Oreopoulos D, Gryfe C, Rapoport A. Serum ionic fluoride: normal range and relationship to age and sex. *Clin Chem* 1976; 22: 1884.
2. Zipkin I, Likins RC, McClure FJ, Steere AC. Urinary fluoride levels associated with use of fluoridated waters. *Public Health Rep* 1956; 71: 767-72.
3. Ericsson Y, Gydell K, Hammarskjold Th. *Int Res Commun Sys* 1973 (August): 35.
4. Waterhouse C, Taves D, Munzer A. Serum inorganic fluoride: changes related to previous fluoride intake, renal function and bone resorption. *Clin Science* 1980; 58: 145-52.
5. Neuman WFD, Neuman MW, Main ER, O'Leary J, Smith FA. The surface chemistry of bone. II. Fluoride deposition. *J Biol Chem* 1950; 187: 655-61.
6. Ericsson Y, Forsman B. Fluoride retained from mouthrinses and dentifrices in preschool children. *Caries Res* 1969; 3: 290-9.
7. Roholm K (1937), citado por Hodge HC. Fluoride. En: *Mineral Metabolism* (Comar CL, Bronner F, eds.). New York; Academic Press, 1964 (Vol. IIA, p. 573).
8. Largent EJ. Rates of elimination of fluoride stored in the tissues of man. *Arch Ind Hyg Occup Med* 1952; 6: 37-42.
9. Whitford GM. The metabolism and toxicity of fluoride. Basel; Karger, 1989.

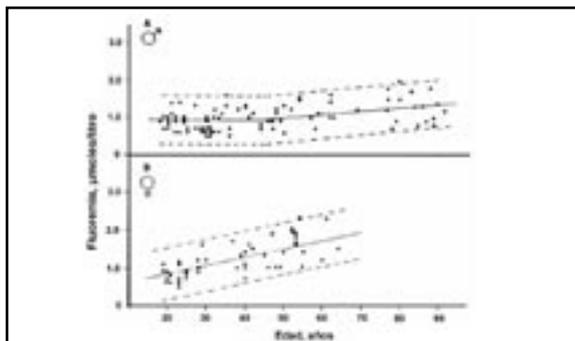


Figura 1. Relación entre la fluoremia y la edad de sujetos de una población expuesta espontáneamente al flúor. Redibujado de Husdan y col.<sup>1</sup>

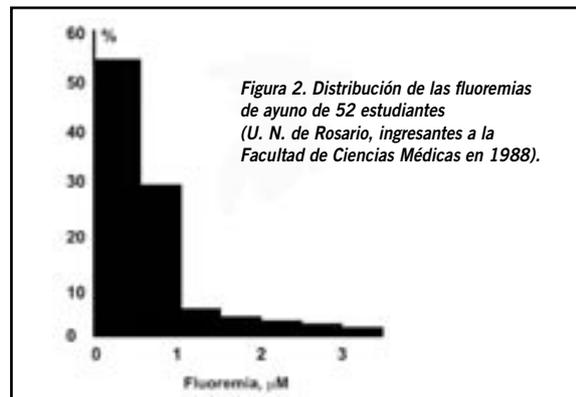


Figura 2. Distribución de las fluoremias de ayuno de 52 estudiantes (U. N. de Rosario, ingresantes a la Facultad de Ciencias Médicas en 1988).

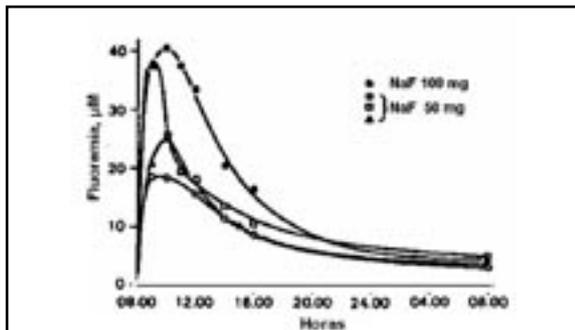


Figura 3. Curvas de fluoremia después de una dosis oral de 50 ó 100 mg de fluoruro de sodio (Redibujado de Waterhouse y col.<sup>4</sup>).

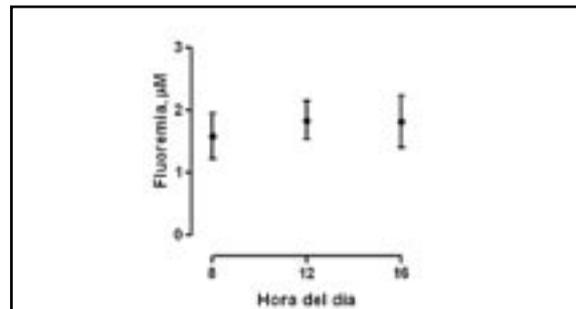


Figura 4. Fluoremias de ayuno (8 hs), coincidentes con la ingesta (12 hs) y posprandiales (16 hs) de 6 sujetos normales de una población expuesta espontáneamente.

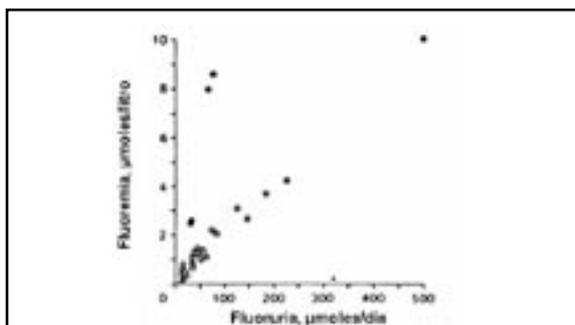


Figura 5. Relación entre la fluoremia y fluoruria de 22 sujetos sanos (círculos abiertos) y 5 insuficientes renales (círculos llenos).

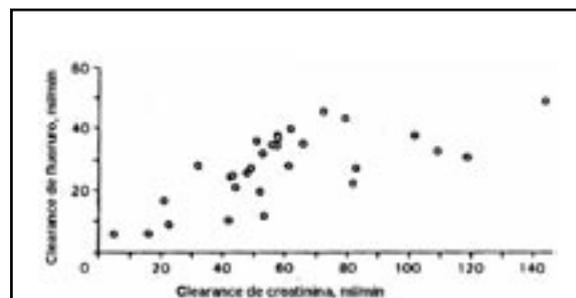


Figura 6. Relación entre los clearances de creatinina y fluoruro en 30 sujetos normales de una población expuesta espontáneamente.