



15. EFECTOS NO SOSPECHADOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE FLUORURO CON FINES TERAPÉUTICOS

ALFREDO RIGALLI, RODOLFO C. PUCHE *

Laboratorio de Biología Ósea y Metabolismo Mineral, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario

Resumen

El fluoruro es ampliamente utilizado en tratamiento y prevención de caries dentales, a través de dentífricos, colutorios y en algunos casos en el agua de bebida. En estas vías de administración rara vez ocasiona efectos indeseables. La ingestión de aguas con alto contenido de fluoruro y de dosis terapéuticas para enfermedades del esqueleto, pueden producir efectos crónicos como hiperparatiroidismo, modificaciones de la resistencia ósea, alteraciones de la secreción hormonal y modificaciones de las vías de transducción de señales. Sin embargo el mayor efecto descrito es la irritación gástrica y los dolores articulares. La exposición a desechos industriales o la utilización de ciertos anestésicos que se metabolizan a fluoruro puede ocasionar efectos agudo, siendo el más importante el daño renal. Este efecto no se produce con dosis utilizadas para prevención de caries y osteoporosis

Palabras clave: fluoruro, efectos adversos, osteoporosis, caries, odontología.

Como ocurre para todas las sustancias, el fluoruro presenta efectos adversos sobre la salud cuando la dosis alcanza ciertos valores y/o la concentración del anión en los fluidos del organismo sobrepasa determinados niveles. Cada efecto adverso se presenta a una dosis determinada, no se puede hablar en general de una dosis tóxica. La lista de efectos adversos no está de ninguna manera concluida. Según las investigaciones continúen se encontrarán nuevos efectos del fluoruro tanto en lo que respecta a sus acciones deseadas como adversas. Además, la amplia utilización de compuestos con flúor en diferentes tipos de industria hace prever acumulación de diferentes formas químicas de flúor en el ambiente, que seguramente en el futuro llevará a la observación de efectos, hoy impredecibles. En la literatura se suele encontrar discrepancia respecto de los efectos, posiblemente por dificultades para determinar la real concentración del anión en el organismo (ver técnicas de medición de flúor).

La mayoría de los efectos adversos se presentan por intoxicaciones crónicas originadas por administración para tratamiento de enfermedades óseas en dosis de 20-100 mg F/día, por desechos industriales o por ingesta de aguas naturalmente fluoradas de zonas de fluorosis. La utilización de dentífricos, líquidos de lavado bucal o de aplicación tópica, así como el consumo de aguas fluoradas artificialmente no producen efectos indeseable importantes.

UNSUSPECTED EFFECTS OF FLUORIDE ADMINISTRATION

Summary

Fluoride is widely used in the prevention of dental decay and as treatment of caries, through dentifrices, mouth rinses and artificially fluoridated drinking water. The exposure at these sources of fluoride hardly produces undesirable effects. In contrast, ingestion of water with high levels of fluoride in fluorosis areas and therapeutic doses such as used in the prevention or treatment of some bone diseases can produce hyperparathyroidism, changes in bone resistance, modification of signaling pathways and alterations in hormone secretion. Nevertheless, the most common side effect described is dyspepsia and low extremity pain syndrome. Exposure to industrial wastes and the administration of some anesthetics that metabolizes to fluoride can produce renal failure. This effect has never been described in prevention of caries or in the treatment of bone diseases.

Key words: fluoride, side effect, osteoporosis, caries, dentistry

Hiperparatiroidismo

Varios autores han descrito un cuadro de hiperparatiroidismo en seres humanos residentes en zonas de fluorosis, debido al alto contenido de flúor del agua utilizada como bebida.¹⁻³ El mismo efecto se ha observado en ratas sometidas a tratamiento crónico con fluoruro.⁴ Sin embargo, otros autores no encontraron estas alteraciones en la función paratiroidea en el hombre⁵⁻⁷ ni en la rata.⁸

Fluorosis

La ingestión prolongada de grandes cantidades de fluoruro (por ejemplo agua de bebida con 20-30 ppm) lleva a un cuadro denominado fluorosis,

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

caracterizado por osteoesclerosis, endo y exostosis.⁹ Se presentan gran cantidad de deformaciones óseas especialmente en los miembros inferiores: piernas curvadas, rodillas juntas y presencia de nódulos óseos. Además un gran porcentaje presenta dolores en rodillas, tobillos, columna, cadera, hombros, codo y muñeca.¹⁰

Existe discrepancia en referencia a la arquitectura del hueso y su resistencia cuando el fluoruro se halla presente. El efecto osteoformador del fluoruro es innegable, produciendo una masa ósea mayor que los controles. En seres humanos los resultados han sido muy dispares, posiblemente por la mala dosificación del producto y la falta de control de fluoremia.

Efectos adversos por tratamientos de enfermedades ósea con fluoruro

Se han descrito una serie de efectos secundarios que se presentan después de la administración de fluoruro, especialmente con dosis que pueden oscilar entre 10-100 mg de flúor/día. Estos efectos no siempre se presentan si la dosis es baja. La dispepsia es el más común de ellos, además de gastritis y úlcera gástrica.¹¹⁻¹³ Estos problemas han sido en parte solucionados usando comprimidos con recubrimiento entérico, evitando de esta manera la disolución en el estómago y la formación de HF.¹⁴ Se han comunicado casos de alteraciones hepáticas, con aumento de bilirrubina sérica, disminución de factores de coagulación y edema de retina,¹⁵ dermatitis y urticaria,¹⁶⁻¹⁸ diarrea,¹⁷ alteraciones de glándulas salivales, estomatitis y úlceras resistentes a antibióticos.^{11, 17} Todas estas alteraciones remitieron al suspender la terapia con fluoruro.

En nuestro laboratorio hemos demostrado que el fluoruro en concentraciones compatibles con las halladas en personas que residen en áreas con agua de consumo con alto contenido de flúor o reciben sales con flúor por el tratamiento de osteoporosis, produce disminución de la secreción de insulina.¹⁹⁻²¹ Este efecto fue corroborado por estudios en zonas de fluorosis por investigaciones de nuestro laboratorio²² y de otros centros de investigación.²³

La administración de fluoruro de sodio a ratas y seres humanos en dosis que producen concentraciones plasmáticas superiores a 5 micromoles/L produjo inhibición de la secreción de insulina in vitro e hiperglucemia, fenómeno que desaparece al retornar la fluoremia a sus valores basales. La producción de insulina por el páncreas perfundido

de la rata tiene una respuesta significativamente menor que los controles sin fluoruro (Figura 1).

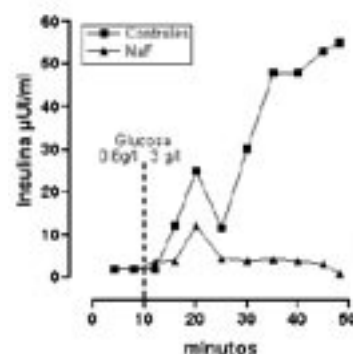


Figura 1. Producción de insulina estimulada por glucosa, por isletos de Langerhans aislados del páncreas de la rata, en ausencia y presencia de fluoruro de sodio 20 micromoles/L. Obtenido de: *Arzneimittelforschung* 2005; 55: 455-60.

Este efecto se debería a la inhibición de un paso en el proceso de síntesis-secreción de insulina, común a las vías de activación AMPc, calcio y proteinkinasa C.²⁴

La administración a ratas de dosis comparables a las utilizadas en humanos en lo que respecta al nivel de fluoremia producido, genera pérdida de fósforo óseo. Inmediatamente después de una dosis de fluoruro se produce hiperfosfatemia, que no es atribuible a alteraciones de la función renal o la función paratiroidea.²⁵ En treinta días de tratamiento se observa una significativa disminución del contenido de fósforo óseo (Figura 2). Ésta podría ser una de las causas de la mala resistencia del material óseo obtenido bajo estímulo del fluoruro.

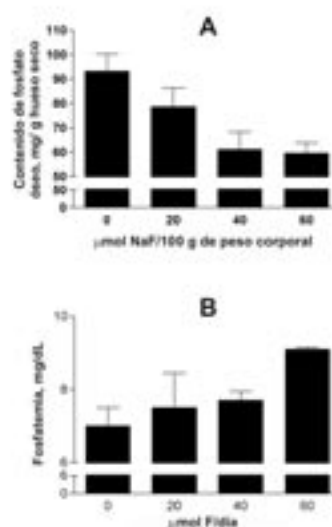


Figura 2. Contenido de fosfato óseo (A) y fosfatemia (B) en ratas luego de 30 días de tratamiento con diferentes dosis orales de fluoruro por sonda gástrica. Obtenido de: *Arzneimittelforschung* 2006; 56: 760-6.



Efectos metabólicos

El fluoruro es un conocido inhibidor del metabolismo intermedio, especialmente de la glucólisis, por inhibición de la enzima enolasa;^{26, 27} este efecto ocurre con concentraciones superiores a 1 milimol/L.

Efectos sobre la transducción de señales

Rall en 1958²⁸ demostró el efecto modulador del fluoruro sobre las proteínas G y la enzima adenilil ciclasa. En algunos trabajos se ha informado inhibición de la adenilil ciclasa en cultivos celulares,²⁹ mientras que otros comunicaron aumento de la actividad de la adenilil ciclasa en homogenado de células beta de islotes de Langerhans del páncreas de la rata.³⁰ En ambos trabajos estos efectos fueron obtenidos con concentraciones de fluoruro del orden de 5 a 25 milimol/L, concentraciones 1.000 veces mayores que las que se pueden encontrar en pacientes sujetos a tratamiento crónico.

En trabajos realizados in vitro, se encontró activación de la adenilil ciclasa en células intactas,^{28, 31, 32} o en sistemas libres de células.³³ Esta activación se halló también in vivo en ratas, pero con administración crónica de fluoruro en concentraciones comparables a las halladas en aguas de bebida.^{34, 35} Sin embargo, Wallin³⁶ demostró en 1977 la disminución de los niveles de AMPc urinario refractario a la administración de vasopresina.

Experimentos llevados a cabo in vitro con islotes de Langerhans mostraron menor producción de insulina ante el estímulo glucídico cuando la concentración de fluoruro superó 5 micromol/L. El mismo fenómeno se observó estimulando la secreción con forskolina, forbol éster o ionóforo A23187, estímulos de las vías de señalización mediadas por receptores asociados a adenilil ciclasa, proteinkinasa C y calcio intracelular, respectivamente.²⁴

Efectos renales

El fluoruro también produce alteraciones renales que han sido muy estudiadas como consecuencia del empleo de un anestésico, el metoxifluorano, que se metaboliza dando fluoruro, identificado como responsable final de las alteraciones en la función renal. En perros, cuya fluoremia llegó a 400 micromol/L, se ha observado aumento del flujo urinario con disminución de la osmolaridad urinaria y la concentración de sodio en médula renal.³⁷ En ratas con fluoremias de 200-300 micromol/L se ha observado poliuria resistente a vasopresina exógena.³⁸⁻⁴⁰ La filtración glomerular sólo es afectada con fluoremias superiores a 500 micromol/L,

también se ha encontrado por administración de fluoruro, hipoemia en corteza e hiperemia en médula, lo que determina un aumento de la perfusión medular con desaparición del gradiente osmótico renal.⁴¹ Sin embargo estos efectos renales no son observables a las dosis habituales de tratamiento.

La perfusión del riñón de rata aislado durante 90 minutos, con buffer conteniendo 0-100 micromoles/L, no produjo modificaciones de la histología y la fisiología del riñón.²⁵

Referencias

1. Faccini JM, Care AD. Effect of sodium fluoride on the ultrastructure of the parathyroid glands of the sheep. *Nature* 1965; 207:1399-401.
2. Teotia SP, Teotia M. Secondary hyperparathyroidism in patients with endemic skeletal fluorosis. *Br Med J* 1973; 1: 637-40.
3. Teotia SP, Teotia M, Singh RK. Preliminary report on plasma fluoride, CT, 25-hydrocholecalciferol and immunoreactive parathyroid hormone and CT in patients with endemic fluorosis. *Fluoride* 1978; 11: 115-9.
4. Ream LJ, Principato R. Fluoride stimulation of the rat parathyroid gland: An ultrastructural study. *Am J Anat* 1981; 162: 233-41.
5. Raisz LG, Taves DR. The effect of fluoride on parathyroid function and responsiveness in the rat. *Calcif Tissue Res* 1967; 1: 219-28.
6. Rosenquist J, Boquist L. Effects of supply and withdrawal of fluoride. Experimental studies on growing and adult rabbits. Parathyroid morphology and function. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1973; 81A: 637-44.
7. Singh A, Singh BM, Singh ID, Jolly SS, Malhotra KC. Parathyroid function in endemic fluorosis. *Ind J Med Res* 1966; 54: 591-97.
8. Liu CC, Baylink DJ. Stimulation of bone formation and bone resorption by fluoride in thyroparathyroidectomized rats. *J Dent Res* 1977; 56: 304-11.
9. Sankaran B, Gadekar NG. Skeletal fluorosis, bone and tooth. New York; Pergamon Press, 1964. Pp 357-62.
10. Christie D. The spectrum of radiographic bone changes in children with fluorosis. *Radiology* 1980;136: 85-90.
11. Douglas TE. Fluoride dentifrice and stomatitis. *Northwest Med* 1957; 56:1037-9.

12. Feltman E, Kosel G. Prenatal and postnatal ingestion of fluorides. Fourteen years of investigation. Final report. *J Dent Med* 1961; 16: 190-9.
13. Nagant De Deuxchaisnes C, Krane SM. Paget's Disease of bone: clinical and metabolic observations. *Medicine (Baltimore)* 1964; 43: 233-66.
14. Chaleil O, Mauras Y, Allain P. Oral Pharmacokinetics of an enteric-coated sodium fluoride preparation. *Trace Elem Med* 1986; 3: 11-3.
15. Geall MG, Beilin LJ. Sodium fluoride and optic neuritis. *Br Med J* 1964; 2: 355-6.
16. Epstein E. Effect of fluorides in acne vulgaris. *Stanford Med Bull* 1951; 9: 243-4.
17. Shea JJ, Gillespie SM, Waldbott GL. Allergy to fluoride. *Ann Allergy* 1967; 25: 388-91.
18. Waldbott GL. Allergic reactions to fluoride. *J Asthma Res* 1964; 105: 51-64.
19. Rigalli A, Ballina JC, Roveri E, Puche RC. Inhibitory effect of fluoride on the secretion of insulin. *Calcif Tissue Int* 1990; 46: 333-8.
20. Rigalli A, Ballina JC, Puche RC. Bone mass increase and glucose tolerance in rats chronically treated with sodium fluoride. *Bone Miner* 1992; 16:101-8.
21. Rigalli A, Alloatti R, Menoyo I, Puche RC. Comparative study of the effect of sodium fluoride and sodium monofluorophosphate on glucose homeostasis in the rat. *Arzneimittelforschung* 1995; 45: 289-92.
22. de la Sota M, Puche RC, Rigalli A, Fernandez LM, Benassati S, Boland R. Modificaciones en la masa ósea y en la homeostasis de la glucosa en residentes de la zona de Bahía Blanca con alta ingesta espontánea de flúor. Changes in bone mass and in glucose homeostasis of subjects with high spontaneous fluoride intake. *Medicina (B Aires)* 1997; 57: 417-20.
23. Trivedi N, Mithal A, Gupta SK, Godbole MM. Reversible impairment of glucose tolerance in patients with endemic fluorosis. Fluoride collaborative Study Group. *Diabetologia* 1993; 36: 826-28.
24. Menoyo I, Rigalli A, Puche RC. Effect of fluoride on the secretion of insulin in the rat. *Arzneimittelforschung* 2005; 55: 455-60.
25. Di Loreto V, Rigalli A, Puche RC. Effect of sodium fluoride administration to rats on bone phosphorous content and phosphatemia. *Arzneimittelforschung* 2006; 56: 760-6.
26. Bernanke D, Epstein FH. Metabolism of the renal medulla. *Am J Physiol* 1965; 208: 541-5.
27. Mazze RI. Methoxyflurane nephropaty. *Environ Health Perspect* 1976; 15: 111-9.
28. Rall TW, Sutherland EW. Formation of a cyclic adenine ribonucleotide by tissue particles. *J Biol Chem* 1958; 232: 1065-76.
29. Chen CJ, Anast CS, Brown EM. Effects of fluoride on parathyroid hormone secretion and intracellular second messengers in bovine parathyroid cells. *J Bone Miner Res* 1988; 3(3): 279-89.
30. Howell SL, Montague W. Adenylate cyclase activity in isolated rat islets of Langerhans. Effects of agents which alter rates of insulin secretion. *Biochim Biophys Acta* 1973; 320: 44-52.
31. Korman LY, Lemp GF, Jackson MJ, Gardner JD. Mechanism of action of ATP on intestinal epithelial cells cyclic AMP mediated stimulation of active ion transport. *Biochim Biophys Acta* 1982; 721: 47-54.
32. Mornstad H, Van Dijken J. Caries preventive doses of fluoride and cyclic AMP levels in human plasma. *Caries Res* 1982; 16: 277-81.
33. Sutherland EW, Rall TW, Menon T. Adenyl cyclase. Distribution, preparation and properties. *J Biol Chem* 1962; 237: 1220-27.
34. Shahed AR, Miller A, Chalker D, Allmann DW. Effect of sodium fluoride on cyclic AMP production in rat hepatocytes. *J Cyclic Nucleotide Res* 1979; 5: 43-53.
35. Allmann D, Miller A, Kleiner HS. Effect of fluoridated water on 3', 5' cyclic-AMP levels in various rat tissues. *J Dent Res* 1978; 57: 881.
36. Wallin JD, Kaplan RA. Effect of sodium fluoride on concentrating and diluting ability in the rat. *Am J Physiol* 1977; 232: F335-40.
37. Frascino JA. Effect of inorganic fluoride on the renal concentrating mechanism. Possible nephrotoxicity in man. *J Lab Clin Med* 1972; 79: 192-203.
38. Crandell WB, Pappas SG, Mac Donald A. Nephrotoxicity associated with methoxyflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1966; 27: 591-607.
39. Rush GF, Willis LR. Renal tubular effects of sodium fluoride. *J Pharmacol Exp Ther* 1982; 223: 275-9.
40. Mazze RI, Cousins MJ, Kosek JC. Dose-related methoxyflurane nephrotoxicity in rats: a biochemical and pathologic correlation. *Anesthesiology* 1972; 36: 571-87.
41. Whitford GM, Taves DR. Fluoride-induced diuresis: renal tissue solute concentrations, functional, hemodynamic, and histologic correlates in the rat. *Anesthesiology* 1973; 39: 416-27.