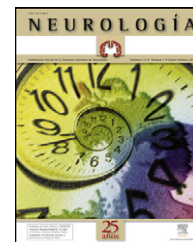




NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



REVISIÓN

Efectos del flúor sobre el sistema nervioso central

L. Valdez-Jiménez^a, C. Soria Fregozo^{a,*}, M.L. Miranda Beltrán^b,
O. Gutiérrez Coronado^b y M.I. Pérez Vega^a

^a Laboratorio de Psicobiología, Departamento de Ciencias de la Tierra y de la Vida, Centro Universitario de los Lagos, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México

^b Laboratorio de Aplicaciones Biomédicas, Departamento de Ciencias de la Tierra y de la Vida, Centro Universitario de los Lagos, Universidad de Guadalajara, Jalisco, México

Recibido el 13 de octubre de 2010; aceptado el 24 de octubre de 2010

Accesible en línea el 20 de enero de 2011

PALABRAS CLAVE

Flúor;
Salud;
Sistema nervioso

Resumen

Introducción: El flúor (F) es un elemento tóxico y reactivo; la exposición al mismo pasa casi inadvertida con el consumo de té, pescados de mar, carnes, frutas, etc., y el uso de artículos como aditivo en pastas de dientes, enjuagues bucales, antiadherentes sobre sartenes y hojas de afeitar como el teflón. Asimismo, ha sido utilizado con la intención de reducir la caries dental. **Desarrollo:** El F puede acumularse en el organismo y se ha demostrado que la exposición crónica al mismo produce efectos nocivos sobre distintos tejidos del organismo y de manera particular sobre el sistema nervioso, sin producir malformaciones físicas previas.

Fuentes: Diversos trabajos, tanto clínicos como experimentales, han reportado que el F provoca alteraciones sobre la morfología y bioquímica cerebral, que afectan el desarrollo neurológico de los individuos y, por ende, de funciones relacionadas con procesos cognoscitivos, tales como el aprendizaje y la memoria.

Las toxicidad del F se puede presentar a partir de la ingesta de 1 parte por millón (ppm) y los efectos no son inmediatos ya que pueden tardar 20 años o más en manifestarse.

Conclusión: La ingesta prolongada de F provoca daños a la salud y de manera importante sobre el sistema nervioso central, por lo que es importante considerar y evitar el uso de artículos que contengan flúor y de manera particular en individuos en desarrollo, debido a la susceptibilidad que presentan a los efectos tóxicos del F.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: csoria@culagos.udg.mx, sfc09063@yahoo.com.mx (C. Soria Fregozo).

KEYWORDS

Fluoride;
Health;
Nervous system

Effects of the fluoride on the central nervous system**Abstract**

Introduction: Fluoride (F) is a toxic and reactive element, and exposure to it passes almost unnoticed, with the consumption of tea, fish, meat, fruits, etcetera and articles of common use such as: toothpaste additives; dental gels, non-stick pans and razor blades as Teflon. It has also been used with the intention of reducing the dental cares.

Development: Fluoride can accumulate in the body, and it has been shown that continuous exposure to it causes damaging effects on body tissues, particularly the nervous system directly without any previous physical malformations.

Background: Several physical and experimental studies have reported that the F induces changes in cerebral morphology and biochemistry that affect the neurological development of individuals as well as cognitive processes, such as learning and memory. F can be toxic by ingesting one part per million (ppm), and the effects they are not immediate, as they can take 20 years or more to become evident.

Conclusion: The prolonged ingestion of F may cause significant damage to health and particularly to the nervous system. Therefore, it is important to be aware of this serious problem and avoid the use of toothpaste and items that contain F, particularly in children as they are more susceptible to the toxic effects of F.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El flúor (F) es un elemento tóxico y reactivo; la exposición al F en los seres humanos pasa casi inadvertida a través de la utilización de compuestos con F en su uso como aditivo en pastas dentales (1.000 a 1.500 ppm), enjuagues bucales (230-900 ppm de fluoruro), en suplementos dietéticos y superficies poliméricas de fluoruro que se encuentran como antiadherentes en sartenes y hojas de afeitar¹ y de la utilización de los compuestos que lo contienen como: compuestos industriales, fertilizantes, vidrio, refinerías de petróleo, hidrocarburos fluorados y otros¹. Así, una proporción significativa de F en el organismo, proviene de la exposición al mismo y del consumo de algunos alimentos con alto aporte natural de F, como son el té, el pescado de mar, carnes, huevos, frutas, y cereales. Sin embargo, es el agua de consumo habitual la principal fuente de ingesta de este elemento¹.

El agua que presenta la mayor concentración de fluoruros corresponde a recursos hídricos localizados en zonas montañosas o en áreas de depósitos geológicos de origen marino, como en el sudeste asiático y el noroeste de África¹. Estudios realizados en los últimos 15 años muestran que una proporción importante de personas en poblaciones expuestas a la fluoración del agua de beber presentan daños a la salud y diferente grado de fluorosis².

En México, 5 millones de personas (aproximadamente 6% de la población) son afectadas por el fluoruro debido al consumo de agua subterránea², que en muchos casos es de origen hidrotermal, las cuales se caracterizan por tener elementos químicos potencialmente tóxicos, entre ellos F, y se han detectado concentraciones de hasta 6,8 ppm. Cabe mencionar que la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda una concentración de 0,7 ppm para el agua potable².

El objetivo de esta revisión es dar a conocer información acerca del potencial tóxico del F y sus efectos sobre el sistema nervioso, con especial énfasis en las poblaciones

expuestas al consumo de este mineral cuya concentración se encuentra fuera de la norma oficial.

Desarrollo

La vía principal de incorporación del F al organismo humano es la digestiva; el 90% del F ingerido se absorbe en el estómago. En adultos, alrededor del 10% del F absorbido se deposita en los huesos, en tanto que en los niños se fija hasta un 50%. La concentración máxima de F en el seño se observa de 30 a 60 min después de haberse ingerido¹.

En el recién nacido, cerca del 90% del F absorbido es retenido en el sistema óseo. Esta afinidad decrece con la edad y se estabiliza. En los niños, alrededor de un 50% del F absorbido se fija al esqueleto al completarse la fase de desarrollo y el 50% restante es excretado a través del riñón¹.

El F es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica³, lo que puede producir cambios bioquímicos y funcionales en el sistema nervioso durante la gestación, ya que el F se acumula en el tejido cerebral antes del nacimiento⁴; se ha reportado que la exposición al F durante el desarrollo embrionario está relacionada con trastornos de aprendizaje⁵. En este sentido, otras investigaciones mencionan que existe una asociación entre el consumo de niveles altos de F y una disminución en la inteligencia en niños⁶. Estudios realizados para evaluar la toxicidad del F sobre el neurodesarrollo durante la gestación han mostrado que existen diferencias significativas en el desempeño neurológico conductual de los neonatos de sujetos de áreas endémicamente ricas en F en comparación con el grupo control cuando se evalúa la reacción de orientación visual y auditiva⁷. Por otro lado, se ha observado que el nivel de neurotransmisores, tales como de norepinefrina, 5-hidroxitriptamina, y de sus receptores se encuentran disminuido en el cerebro de fetos abortados en áreas que presentan casos con fluorosis endémica, en tanto que el nivel de epinefrina es mayor comparado con los niveles detectados en aquellos sujetos

de áreas que no presentan este problema, por lo que estos resultados sugieren que la acumulación de F en el tejido cerebral puede interrumpir la síntesis de ciertos neurotransmisores y receptores en las células nerviosas, y puede llegar a producir una displasia neural u otros daños⁸. Asimismo, se ha reportado que el F ejerce un efecto específico sobre la síntesis de proteínas en el cerebro, lo que conlleva a cambios degenerativos en las neuronas, pérdida en diferente grado de la sustancia gris y cambios en las células de Purkinje en la corteza cerebelar⁹; además, provoca hinchamiento de las mitocondrias, retículo endoplásmico granular, agrupamiento de cromatina, daño en la membrana nuclear y disminución en el número de sinapsis, mitocondrias, microtúbulos y vesículas sinápticas, así como daño a nivel de la membrana sináptica. Estos cambios indican que el F puede retardar el crecimiento y la división celular en la corteza, y que el menor número de mitocondrias, microtúbulos y vesículas en la terminal sináptica podría disminuir la eficacia entre las conexiones neuronales y producir un funcionamiento sináptico anormal e influir en el desarrollo cognitivo durante la vida posnatal⁴; asimismo, estos cambios podrían explicar algunas de las alteraciones neurológicas presentes en pacientes con fluorosis esquelética, tales como entumecimiento de brazos y piernas, espasmos musculares y dolor, convulsiones tetaniformes y paroplejía espástica². Por otro lado, la exposición a F incrementa la producción de radicales libres en el cerebro mediante la activación de diferentes vías metabólicas que se han relacionado con la enfermedad de Alzheimer. A nivel experimental, se ha observado que el F ejerce un efecto inhibitorio sobre los ácidos grasos libres, tanto en el cerebro de ratas hembra como de ratas macho⁹, así como cambios significativos en la morfología del hipocampo, la amígdala, la corteza y el cerebelo^{10,11}.

En este sentido, estudios realizados con animales han aportado información acerca de los efectos tóxicos directos del fluoruro sobre el tejido cerebral, tales como: reducción en el número de receptores a acetilcolina (ACh), disminución en el contenido de lípidos, daño al hipocampo y células de Purkinje, aumento en la formación de placas β -amiloides (anormalidad clásica cerebral en pacientes que presentan enfermedad de Alzheimer), exacerbación de lesiones inducidas por deficiencia de yodo y acumulación de fluoruro en la glándula pineal^{12,13}.

Por otro lado, se ha reportado, en estudios con modelos experimentales, que las crías de ratas a las que se les suministró una dosis de 5, 15 o 50 ppm de F en el agua de beber durante la gestación y lactancia presentan niveles significativamente elevados de la enzima acetilcolinesterasa a los 80 días de edad posnatal. La elevada actividad de la acetilcolinesterasa podría disminuir los niveles de ACh, y dado que dicha enzima degrada el neurotransmisor ACh, se afecta de manera importante el desarrollo cerebral^{14,15}. La ACh participa en la regulación de diversas funciones, tales como el paso de sueño a vigilia y procesos relacionados con el aprendizaje y la memoria, entre otros. Por otro lado, a nivel cerebral existen mecanismos precisos que regulan su síntesis y concentración; lo cual es importante ya que cambios en la concentración de cualquier neurotransmisor durante el desarrollo pueden tener consecuencias neurológicas permanentes que se manifiestan en la vida adulta¹¹.

Se ha reportado que en ratones tratados con agua fluorada se altera el proceso de aprendizaje y memoria. Se encontró que la capacidad de aprender disminuye en los sujetos que beben agua con concentraciones elevadas de F en comparación con los que beben agua con una concentración más baja¹⁵.

Algunas investigaciones realizadas con sujetos expuestos crónicamente al F debido a la contaminación industrial reportan que los individuos presentan dificultad para concentrarse, alteración en algunos aspectos de su memoria, fatiga y malestar general¹⁶.

Por otro lado, estudios realizados en China con población humana demostraron que la concentración de 3-11 ppm de fluoruro en el agua potable afecta a la función del sistema nervioso sin causar malformaciones físicas previas. Se evaluó coeficiente intelectual (CI) en niños de comunidades en las que la exposición a F es elevada (4-12 ppm) y se detectó un CI significativamente menor en comparación con aquellos que viven en comunidades que presentaban concentraciones cercanas a 0,91 ppm⁶.

En otra investigación realizada con niños entre 6 y 8 años se observó un bajo nivel de organización visuoespacial, lo que afecta su habilidad en la lectura y la escritura; además se registró una concentración de F en la orina de 4,3 mgf/creatinina. Al respecto se ha reportado que los niveles de este elemento químico también se encuentran elevados en la orina de las personas que consumen agua con concentraciones elevadas de F, lo que sugiere que existe relación entre el consumo de F en el agua de beber, la concentración de F excretada a través de la orina y el CI¹⁷.

Algunos investigadores sugieren que mediante la ingesta adecuada de yodo se podría tratar o contrarrestar el efecto tóxico del F sobre el cerebro y el CI. Por otro lado, en investigaciones realizadas en animales se ha estudiado una recuperación parcial de posición de los parámetros estudiados cuando se retira la exposición al F; sin embargo, esta recuperación sobre los efectos tóxicos es más completa cuando se administra ácido ascórbico, calcio o vitamina E solos o en combinación, aunque en combinación la recuperación muestra ser más efectiva¹⁸. Sin embargo, se requieren hacer más estudios al respecto.

Conclusión

El F es un elemento químico que se encuentra en altas concentraciones en la corteza terrestre. Muchos de los países donde la fuente principal de suministro de agua potable es de origen hidrotermal, la concentración de F sobre pasa lo permitido por la norma oficial correspondiente. Hasta ahora los trabajos reportados plantean interesantes controversias acerca del papel que desempeña el F en la salud. Sin embargo, existen datos que comprueban que el F tiene efectos tóxicos sobre el sistema nervioso central, lo cual depende de la dosis administrada, la edad y el tiempo de exposición al mismo, por lo que se recomienda considerar la situación geográfica en la que se encuentra una determinada población y la calidad del agua que se consume para tomar medidas preventivas para su uso y en localidades en las que la concentración de fluoruros sea mayor de 0,7 mg/l, evitar el consumo de agua potable, sal fluorada y el uso de pastas dentales y artículos que contengan F.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

El presente trabajo se realizó durante el período de estudios de Doctorado en Ciencia y Tecnología en la Universidad de Guadalajara del Centro Universitario de los Lagos (CULAGOS). Durante el período 2008-2010 del primer autor.

Bibliografía

- Dhar V, Bhatnagar M. Physiology and toxicity of fluoride. *Indian J Dent Res.* 2009;20:350–5.
- Hernández-Guerrero J, Velásquez-Palacios I, Ledesma-Montes C, Ureña-Cirett JL, María Dolores Jiménez-Farfán MD, et al. Concentración de F- en la orina de niños radicados en la ciudad de México. *Revista Mexicana de Pediatría.* 2006;65:236–41.
- Varner JA, Jensen KF, Horvath W, Isaacson RL. Chronic administration of aluminium-fluoride or sodium-fluoride to rats in drinking water: alterations in neuronal and cerebrovascular integrity. *Brain Research.* 1998;784:284–98.
- Li Du, Wan Ch, Cao X, Liu J. The effect of fluorine on the developing human brain. *Chinese Journal of Pathology.* 1992;21:218–20.
- Sharma JD, Sohu D, Jain P. Prevalence of neurological manifestation in a human population exposed to fluoride in drinking water. *Fluoride.* 2009;42:127–32.
- Zhao LB, Liang GH, Zhang DN, Wu XR. Effect of a high fluoride water supply on children's intelligence. *Fluoride.* 1996;29:190–2.
- Li J, Yao L, Shao QL, Wu ChY. Effects of high-fluoride on neonatal neurobehavioural development. *Chinese Journal of Endemiology.* 2004;23:463–75.
- Yu Y, Yang W, Dong Z, Wan Ch, Zhang J, Liu J, et al. Changes in neurotransmitters and their receptors in human fetal brain from an endemic fluorosis area. In: *Chinese Journal of Endemiology.* 1996;1:257–9. URL: [http://www.fluoridealert.org/chinese/\[26.07.2010\]](http://www.fluoridealert.org/chinese/[26.07.2010]).
- Shivarajashankara YM, Shivashankara AR, Bhat PG, Rao SH. Brain lipid peroxidation and antioxidant levels in young rats in chronic fluoride intoxication. *Fluoride.* 2002;35:197–203.
- Shashi A. Histopathological investigation of fluoride induced neurotoxicity in rabbits. *Fluoride.* 2003;36:95–105.
- Bhatnagar M, Rao P, Sushma J, Bhatnagar R. Neurotoxicity of fluoride: neurodegeneration in hippocampus of female mice. *Indian J Exp Biology.* 2004;40:546–54.
- Shivarajashankara YM, Shivashankara AR, Bhat PG, Rao SM, Rao SH. Histological changes in the brain of young fluoride-intoxicated rats. *Fluoride.* 2002;35:12–21.
- Chen J, Shan KR, Long YG, Wang YN, Long YG, Wang YN, et al. Selective decreases of nicotinic acetylcholine receptors in PC 12 cells exposed to fluoride. *Toxicology.* 2003;183:235–42.
- Zhai JX, Guo ZY, Hu CL, Wang QN, Zhu QX. Studies on fluoride concentration and cholinesterase activity in rat hippocampus. *Zhonghua L Dong W, Sheng Z. Bing Z. Fluoride.* 2003;21:102–4.
- Gao Q, Liu YJ, Guan ZZ. Decreased Learning and memory ability in rats with fluorosis: Increases oxidative stress and reduced cholinesterase activity in the brain. *Fluoride.* 2009;42:277–85.
- Ryczel ME. Flúor y agua de consumo —su relación con la salud—. *Boletín de la ATA.* 2006;20:21–6.
- Yang Y, Wang X, Guo X. Effects of high iodine and high fluorine on children's intelligence and the metabolism of iodine and fluorine. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 1994;15:296–8.
- Chinoy NJ, Patel TN, Shah SD. Fluoride and/or aluminium induced free radical toxicity in brain of female mice and beneficial effects of some antidotes. *Indian J Environ Toxicol.* 2004;13:63–9.