

Revisiones Bibliográficas:

ALGUNAS CONSIDERACIONES SOBRE CARIES DENTAL, FLUORUROS, SU METABOLISMO Y MECANISMOS DE ACCIÓN.

Recibido para arbitraje: 23/04/2007

Aceptado para publicación: 27/06/2007

- **Fátima Rojas-Sánchez.** Profesora Asociada. Instituto de Investigaciones Odontológicas, Facultad de Odontología. Universidad Central de Venezuela

Resumen

El presente artículo está dirigido a estudiantes y profesionales de la odontología interesados en profundizar sus conocimientos sobre caries dental y fluoruros. El objetivo primordial de la presente revisión es actualizar algunos conceptos sobre caries dental, su inicio y desarrollo, así como el papel principal que tienen los fluoruros como agente anticariogénico de primera elección para controlar o revertir la historia natural de la lesión cariosa.

Se describe brevemente que son los fluoruros, origen, abundancia en la naturaleza y comportamiento químico, así como, los mecanismos de acción: inhibición de la desmineralización, remineralización y acción antibacteriana. De igual manera se mencionan aspectos relevantes sobre su metabolismo, absorción, distribución y excreción, así como su farmacocinética.

Palabras claves: fluoruros, caries dental, metabolismo, esmalte

Título corto: Fluoruros, metabolismo y mecanismos de acción

Abstract

This article presents a review of the current vision about dental caries, and microorganisms associated to the development of dental caries. Mechanisms of dental caries lesion, the role of fluoride through its mechanisms of action: demineralization, remineralization and antibacterial action. A scheme of the metabolism of fluorides, absorption, distribution and excretion is presented. Some considerations about the initiation of the natural water fluoridation program in the world, and about the threshold dose of fluoride, and dental fluorosis.

Key words: Dental caries, fluorides, metabolism, mechanisms of action

Caries dental

De las enfermedades infecciosas que afectan a los seres humanos, la caries dental es probablemente la más prevalente. (1) Debido a que la mayoría de las veces se utiliza el término caries dental de manera imprecisa, es importante mencionar que en la mayoría de los estudios clínicos/epidemiológicos el término *caries dental* refleja el registro de síntomas o signos de la enfermedad actual o de la historia de la misma. (2) Con frecuencia se registran los signos cuando estamos en presencia de una cavidad sin tomar en cuenta que tales signos representan una etapa más avanzada de destrucción de los tejidos duros del diente. El concepto más utilizado actualmente define a la caries dental, no como un evento único, sino como el resultado de una serie de eventos o un proceso que se suceden en un período de tiempo. (2, 3, 4) Se describe la caries dental como un proceso dinámico de desmineralización y remineralización producto del metabolismo bacteriano sobre la superficie dentaria, que con el tiempo puede producir una pérdida neta de minerales y posiblemente, aunque no siempre, resultará en la presencia de una cavidad. (2)

Desde el punto de salud pública, y en la práctica clínica diaria es importante saber que cuando nos referimos a caries dental estamos hablando de una gran variedad en los grados de disolución de los tejidos duros del diente, esmalte y dentina, y de una serie de etapas, cada una de las cuales responde de manera diferente a métodos de tratamiento no restauradores, también conocidos como métodos preventivos. (3)

Habiendo definido la caries dental como un signo, el aspecto más importante es conocer cuáles son las causas de este signo. El proceso básico de la caries dental es simple en concepto y fue descrito hace más de 100 años. Los dientes son cubiertos por bacterias las cuales conforman la placa dental o biopelícula. (5) Ciertas bacterias como los *Streptococcus* que incluyen *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus*, y los *Lactobacillus* son acidogénicos, por lo que producen ácidos tales como el láctico, propiónico, acético y fórmico cuando metabolizan carbohidratos fermentables tales como sacarosa, glucosa, fructosa, etc. (6, 7, 8, 9, 10) Los ácidos difunden a través de la placa dental hacia el esmalte poroso disociándose y liberando hidrogeniones (11, 12), los cuales disuelven rápidamente el mineral del esmalte, generando calcio y fósforo como productos

de la reacción, estos compuestos difunden fuera del esmalte, conceptualizándose éste proceso como desmineralización o pérdida de mineral.

Existen numerosos estudios que tratan de explicar el desarrollo de la caries dental, sin embargo, los estudios realizados hasta ahora no han permitido el progreso para entender los procesos que conducen a su desarrollo y entre las razones que se mencionan están tanto el tamaño pequeño del cristal del esmalte y dureza extrema del tejido, así como su estructura compleja. (13, 14, 15, 16, 17)

Desde el punto de vista de la composición química y la microestructura del esmalte podemos mencionar que éste es un tejido acelular compuesto entre un 80-90% de cristales de hidroxiapatita de calcio carbonatada (18, 19, 20) y el 10-20% restante está conformado por agua y material proteico distribuidos de manera no homogénea. (18)

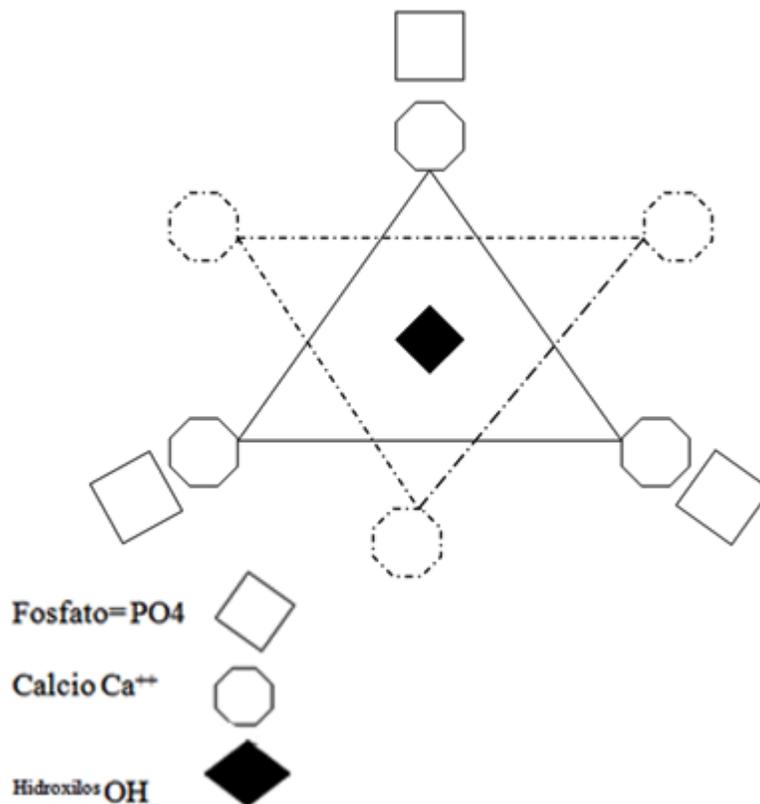
Debido a que la composición del esmalte es 80-90% una apatita carbonatada la cual está sujeta a disolución, es importante que conozcamos su estructura para entender como se comporta frente a un ataque ácido. El mineral componente básico del esmalte es una hidroxiapatita de calcio sustituida, siendo la fórmula estequiométrica de la hidroxiapatita $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. En la figura 1 se presenta una imagen simplificada de la disposición de los componentes del esmalte y podemos observar que los iones se arreglan o colocan alrededor de una columna central de hidroxilos a lo largo del eje C del cristal. El ión hidroxil está rodeado por un triángulo de iones de Ca (calcio II) y estos a su vez están rodeados por un triángulo de iones fosfato colocados en un ángulo de rotación de 60° , y a su vez estos triángulos están rodeados por un hexágono de iones de calcio (calcio I). El cristal completo se puede visualizar como una serie de hexágonos colocados uno encima del otro cada uno rotado 60° . (15, 16)

Los cristales de apatita carbonatada son de alrededor 1 μm de largo, 50 nm de ancho y 25 de espesor, los cuales se extienden desde la dentina hacia el esmalte (Johansen, 1965), ubicándose en paquetes o grupos de 1000 cristales, formando los prismas del esmalte. En un corte transversal el perfil del prisma se puede observar con su característica figura de cerradura o circular. Los cristales de hidroxiapatita se orientan primeramente con su eje C paralelo al eje largo del prisma, sin embargo, en la periferia de cada prisma el cristal se desvía de esta orientación produciendo una interfase entre los prismas donde se forma un espacio intercrystalino mayor (19) y se ubican canales de difusión a través del tejido, aspecto muy importante relacionado con el proceso de caries dental. (14)

La densidad cristal/prisma no es uniforme en todo el esmalte, esta densidad cambia a medida que profundizamos, disminuyendo desde la superficie hacia la dentina, mientras que la porosidad, fluidos y material orgánico posiblemente se incrementan en la misma dirección (17), la distribución del cristal, porosidad y proteínas presentes en los espacios interprismáticos pueden en un momento determinado ser muy complejas como en el caso de las fisuras, las cuales poseen una estructura prismática muy complicada y donde la baja densidad de mineral y el alto contenido de proteínas, indicadores de mayor porosidad, se deben probablemente a un pobre empaquetamiento prismático. (17)

Ácidos orgánicos, producto del metabolismo de los carbohidratos difunden hacia el esmalte de forma no ionizada formando un gradiente de concentración, el cual se forma inicialmente entre los prismas del esmalte y luego entre los cristales a través de los poros. A medida que los ácidos difunden, algunos se disociarán y el H^+ atacará la apatita del esmalte, particularmente en zonas de alta solubilidad, en aquellos cristales que poseen una mayor concentración de $(\text{CO}_3)_2$ y Mg_2 . Una vez que la concentración local de estos iones alcanza niveles críticos, Ca_2 , OH , $(\text{PO}_4)_3$ y F son removidos del cristal y luego se recombinan para formar compuestos tales como $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$, CaHPO_4 , $\text{CH}_3\text{CHCOOCa}_2$ los cuales no ionizados difunden fuera del esmalte.

Figura 1. Disposición de Calcio, Fosfato e Hidroxilos en el esmalte dental



La apatita del esmalte como en todos los tejidos mineralizados del organismo exhibe un sin número de variaciones en su arreglo estructural tales como la ausencia o pérdida de iones, especialmente calcio (22, 23, 24); se ha reportado hasta una pérdida hasta de 20-30% menos del ión hidroxilo en el esmalte al compararlo con la fórmula estequiométrica de la apatita. Además podemos encontrar iones diferentes tales como carbonatos, fluoruros, sodio y magnesio. Los fluoruros también pueden reemplazar el grupo hidroxil. (25) La composición promedio de la apatita del esmalte se ha calculado en: $\text{Ca}_{9,48} \text{Mg}_{0,18} \text{Na}_{0,11} (\text{PO}_4)_{5,67} (\text{CO}_3)_{0,45} (\text{OH})_{1,54} (\text{H}_2\text{O})_{0,46}$ y $\text{Ca}_{8,68} \text{HPO}_4_{0,16} \text{CO}_3_{0,54} \text{PO}_4_{5,26} \text{OH}_{0,1}$. (26- 28)

Esta sustitución de iones o defectos del esmalte tienen un efecto muy marcado en la conducta de éste tipo de apatita, especialmente con relación a su solubilidad a bajos pHs. Se ha calculado que el producto de solubilidad del mineral de la apatita del esmalte es mayor que para la hidroxiapatita estequiométrica con valores en el caso de la primera de entre $7,2 \times 10^{-53}$ a $6,4 \times 10^{-58}$ y para la hidroxiapatita de $3,04 \times 10^{-59}$. (28, 29) Estos valores son de gran importancia cuando se estudian las concentraciones necesarias o requeridas para redepositar mineral de esmalte previamente disuelto por los ácidos presentes en la placa dental.

La caries dental es el resultado de un proceso químico complejo. Aunque existe una visión bastante clara sobre los principios generales de su establecimiento y desarrollo en un momento determinado en un paciente y/o sobre una superficie dentaria específica, es obvio que las condiciones locales bucales individuales son extremadamente importantes. Por otra parte, el papel de constituyentes menores (carbonatos, magnesio, etc.) del mineral de esmalte son cruciales en la cinética de disolución del esmalte.

Halógenos.

Los elementos halógenos son aquellos que ocupan el grupo 17 del Sistema Periódico. Los halógenos F, Cl, Br, I y At, son elementos volátiles, diatómicos y cuyo color se intensifica al aumentar el número atómico. El flúor es un gas de color amarillo pálido, ligeramente más pesado que aire, corrosivo y de olor penetrante e irritante. Todos los átomos poseen una configuración que difiere de la de gas noble en un electrón, de forma que los elementos tienden a formar especies negativas, X^- , o a formar enlaces covalentes simples. La química de estos elementos y sus compuestos cambian con el tamaño de los mismos. Debido a su reactividad, ninguno de los halógenos se encuentra en estado libre en la naturaleza. Generalmente, se

encuentran en forma de haluros (X^-), siendo el fluoruro el más abundante en la corteza terrestre ocupando el 17° lugar en orden de abundancia en la misma.

El fluoruro es el más electronegativo de todos los elementos químicos. Posee un peso atómico de 19,0 y un número atómico de 9. La concentración de fluoruro en el ambiente varía de lugar a lugar y puede ir de 10 ppm a 1070 ppm con valores promedio entre 200 y 300 ppm. (30, 31) El fluoruro también lo podemos encontrar en el mar, en concentraciones que van desde 0,8 a 1,4 ppm. (32-34) El se encuentra presente en casi todos los manantiales, aunque la concentración pudiera ser muy baja para ser detectada por métodos rutinarios.

El rango de la concentración de fluoruro en las aguas de consumo varía en las diferentes partes del mundo. En Tanganika, África, se han reportado áreas con concentraciones de hasta 95 ppm (35); el rango en los Estados Unidos se halla entre 0-16 ppm, mientras que en Inglaterra la mayoría de las fuentes se encuentran en o por debajo de 1,0 mg/L. Adicionalmente, podemos encontrar fluoruro en la atmósfera, a partir del polvo de los suelos, desechos de gases industriales, de la quema del carbón en zonas populosas (China) y de gases presentes en áreas volcánicas. (36)

La historia de fluoruración de las aguas como método preventivo masivo contra la caries dental se inició hace más de 80 años; ésta empezó en Colorado Spring, con el Dr. McKay en 1901. Él notó en algunos pacientes, particularmente aquellos que habían vivido toda su vida en esta ciudad presentaban manchas en sus dientes lo que se conocía para el momento como "manchas de Colorado" a las cuales él renombró como esmalte moteado.

Posteriormente, durante la década de 1930, Dean inició y dirigió una serie de estudios epidemiológicos en USA que establecieron la asociación directa presente entre la concentración natural de fluoruro en las aguas de consumo y la prevalencia y severidad de caries dental, y de cambios en la superficie dental la cual fue identificada como fluorosis dental. (37) Más aún, Dean resaltó la presencia de una asociación inversa entre la concentración de fluoruro en las aguas y la prevalencia de fluorosis dental. (38)

Diversos estudios han demostrado una correlación inversa entre la concentración de fluoruro en el agua y el número de lesiones de caries, es decir, a medida que la concentración de fluoruro en agua aumenta hasta 1,0-1,5 mgF/L disminuye la cantidad de lesiones de caries en dentición permanente en esa misma población. Más aún, la prevalencia de fluorosis dental se incrementa de manera marcada cuando el contenido de fluoruro en el agua se eleva por encima de 1,0 mg/L. Estos dos grupos de observaciones llevaron a la comunidad científica al proceso de ajustar los niveles de fluoruro en las aguas de las comunidades a una concentración "óptima" para la prevención de caries dental y que debe estar entre 0,7-1,2 ppmF dependiendo de la temperatura máxima anual y su ubicación sobre el nivel del mar. La primera comunidad a la cual se le aplicó el esquema de fluoruración fue Grand Rapids, Michigan, USA 1945, rápidamente seguido por otras comunidades en los Estados Unidos.

En su revisión de 95 estudios llevados a cabo entre 1945 y 1978 para evaluar la efectividad del programa de fluoruración de las aguas, Murray y Rugg-Gunn (39), reportaron que niños residiendo en comunidades fluoruradas experimentaron una disminución de entre 50-60% en el índice cariados, perdidos y obturados (CPOD) al compararlos con niños residiendo en zonas no fluoruradas. (39) Newbruns (1989) (40), realizó una revisión similar desde el año 1976 a 1987 y encontró una disminución entre 15-35% en el CPOS en dientes permanentes de niños residiendo en comunidades fluoruradas al compararlos con niños residiendo en zonas no fluoruradas. Brunelle y Carlos (1990) (41), en su análisis de la Encuesta Nacional que sobre salud bucal en niños escolarizados llevó a cabo el estado norteamericano entre 1986-1987, encontraron que aquellos niños que habían vivido toda su vida en zonas fluoruradas tenían un 18% menos de caries que aquellos que habían vivido en zonas no fluoruradas. Lewwis y Banting (1994) (42), concluyeron que aunque la diferencia en el promedio de CPOS entre poblaciones fluoruradas y no fluoruradas aún no era notable en los años 80, la magnitud de la diferencia pareciera haber disminuido con el tiempo. Se ha observado también que la reducción de caries tanto en dientes temporales como permanentes está asociada con una disminución en la tasa de progresión de la enfermedad.

Más recientemente, Campos y col., (2007) (43), reportaron una disminución en el índice CPOD de 4,3 a 0,8 entre 1989 y 2004 en niños italianos de 12 años en Sardinia, Italia con un incremento dramático del 10% a 64% en niños libres de caries.

Fluoruros

Hasta hace pocos años se pensó que el mayor efecto de los fluoruros era debido a su incorporación en el mineral del esmalte (hidroxiapatita) durante la etapa preeruptiva. De allí derivó toda una concepción de prescribir regímenes individuales preventivos que reforzaron la idea de "endurecer" el esmalte, ej. suplementos fluorurados

Hoy en día, existe suficiente evidencia que indica que el mayor mecanismo de acción de los fluoruros es su efecto post-eruptivo y tóxico, tanto en niños como adultos, y que incluyen:

1. inhibición de la desmineralización,
2. promoción de la remineralización e;

3. inhibición de la actividad bacteriana.

Mecanismo de Acción de los Fluoruros Desmineralización- Remineralización

El contenido mineral de la zona superficial del esmalte es similar a la del esmalte sano, por lo que a diferencia del tejido más profundo, de alguna manera se halla protegido del proceso de disolución, o sometido a un proceso continuo de destrucción y formación por deposición de material disuelto de las zonas más profundas, y de alguna contribución del fluido de la placa dental. (19, 17) Esta zona contiene una alta concentración de iones de fluoruros, los cuales pudieran estabilizar la apatita lo que la hace menos susceptible al ataque ácido; también puede haber baja concentración de carbonatos y magnesio lo cual le confieren una baja solubilidad al mineral protegiéndolo de la disolución. Al mismo tiempo que esto sucede, la penetración de los ácidos hacia zonas más profundas y solubles removerán mineral el cual se acumula en la zona más superficial lo que la hace todavía más resistente al ataque ácido. (44, 17, 46)

Habiendo aceptado que la presencia de fluoruros estabiliza el mineral en la capa externa del esmalte durante la formación de una lesión de caries, también se han propuesto otros elementos tales como proteínas salivales las cuales se adsorben a la superficie o difunden desde la fase saliva-placa. De manera similar estas proteínas salivales conjuntamente con fluoruros y posiblemente pirofosfatos (45) estabilizan el esmalte. De los mencionados, los fluoruros son muy importantes ya que intervienen en la formación de un mineral menos soluble a ácidos. Se ha propuesto que la presencia de los fluoruros en el medio ambiente ejerce un papel mucho más importante que disminuir la solubilidad y se ha postulado que facilitan la hidrólisis de fases de fosfato de calcio ácidos tales como difosfato de calcio dihidratado (DCPD) y octocalcio fosfato (OCP) hacia una fase más estable de apatita fluorurada. (46) En el caso del fluoruro de calcio se ha reportado que no solo sirve como un reservorio de fluoruro sino que actúa como una barrera de difusión mejor que la misma apatita en la superficie del esmalte.

Diferenciar entre el efecto de los fluoruros en producir un mineral menos soluble (desmineralización) o su acción en facilitar la redeposición de minerales (remineralización) es sumamente complejo. Algunos estudios in vivo han demostrado que los fluoruros son más efectivos inhibiendo la desmineralización que promoviendo de la remineralización; sin embargo, a pHs bajos capaces de disolver mineral, la presencia de los fluoruros en solución confieren protección al esmalte. (46) Con relación a la remineralización, la acción de los fluoruros es menos efectiva. El mineral fluorurado posee un producto de solubilidad bajo por lo que precipita mayormente en el esmalte superficial. Si ocurre bloqueo de los poros del esmalte, el proceso de reparación queda confinado a la superficie. En este sentido el fluoruro es menos efectivo facilitando la remineralización que inhibiendo la remineralización ya que no permite la reparación en zonas profundas del esmalte.

Acción Antibacteriana

Los fluoruros han sido reconocidos por mucho tiempo como inhibidores enzimáticos, uno de los mecanismos por los cuales se trata de explicar el efecto anticariogénico de los fluoruros. El pH intracelular de las bacterias se considera mayor que la del ambiente extracelular. (47) Si el pH de un medio que contiene F⁻ disminuye, algunos de los iones F⁻ son convertidos en la molécula no-ionizable HF (ácido fluorídrico) los cuales difunden hacia la célula debido a que la membrana celular es permeable a este compuesto. Esta es una explicación de la gran sensibilidad de las bacterias a los fluoruros a pH bajos. Cuando el HF entra a la bacteria, ese espacio intracelular posee un mayor pH que el externo, por lo que el HF se ioniza y tenemos nuevamente H⁺ y F⁻ lo que acarrea tres consecuencias: a) baja la concentración de HF en la bacteria, manteniéndose un gradiente de concentración que impulsa la entrada de HF; b) incrementa la concentración intracelular del ión F⁻ el cual inhibe a la enzima enolasa; c) incrementa la concentración de H⁺ la cual disminuye el pH intracelular inhibiendo muchas enzimas bacterianas. (48)

El sitio de mayor inhibición del F en las bacterias es la enzima enolasa de la vía Emden-Myerhof, enzima que convierte el fosfoglicerato (PG) a fosfoenolpiruvato (PEP). Cuando esta reacción es bloqueada se acumula el PG y no se forman los productos de la cadena, PEP y ácido láctico. Esto trae diferentes consecuencias a la bacteria: la disminución en la formación de ácidos por parte de la bacteria disminuye la habilidad de ésta para producir caries; en muchas bacterias la incorporación de glucosa requiere la presencia de fosfoenolpiruvato (del sistema de las fosfotransferasas) por lo que se reduce su entrada; algunas bacterias incorporan glucosa a través del sistema ATPasas de membrana. (49) La incorporación de este último mecanismo depende de la habilidad de las bacterias de extraer protones lo cual es controlado por enzimas sensitivas al fluoruro, las ATPasas translocadoras de protones (50) de las cuales Psarros y col. (1990) (51), reportan son inhibidas por concentraciones muy pequeñas de F presentes en el fluido de la placa. Por lo tanto los fluoruros, al reducir la producción de PEP e inhibir la extrusión de protones interfieren con la incorporación de glucosa a la bacteria por mecanismos independientes, lo que trae como consecuencia la disminución pronunciada de la actividad metabólica de la bacteria y su posible muerte.

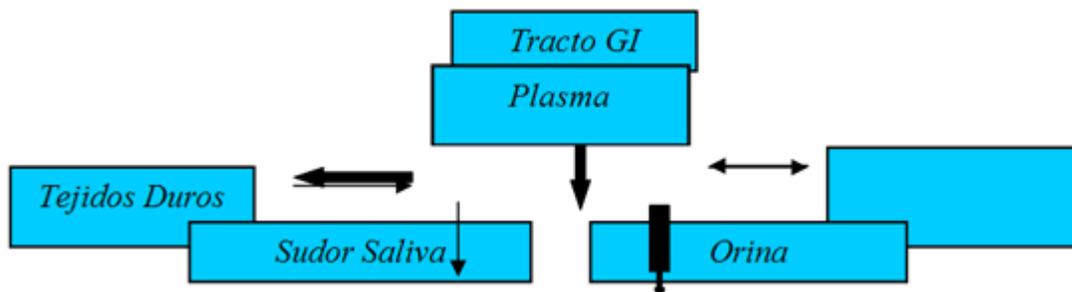
Metabolismo de los Fluoruros

La mayoría del conocimiento presente sobre el metabolismo de los fluoruros proviene de estudios en animales y adultos jóvenes. (52) Se maneja que en ausencia de altas concentraciones de Ca y otros componentes de la dieta con los cuales éste formaría compuestos insolubles, alrededor del 75-90% del fluoruro que es ingerido se absorbe en la mucosa gastrointestinal. (53) El nivel de fluoruro se eleva a elevar en plasma 10-30 min luego de su ingestión. Este F no se une a proteínas u otros componentes del plasma, membrana celular o estructuras celulares; sin embargo, está presente en el fluido extracelular de tejidos blandos donde se establece una relación estable y estacionaria con la concentración en plasma. Esto significa que mientras la concentración extracelular en un momento determinado en cualquier tejido (excepto el riñón) es menor que en el plasma, ésta relación puede cambiar rápidamente y en proporción con relación a la del plasma, por lo que la relación

concentración tejido-plasma se mantiene relativamente constante en el tiempo. La cantidad remanente de F⁻ que no es absorbida en el estómago, será absorbida en el duodeno e intestino delgado superior.

A partir de mediados de los 70's y hasta nuestros días se lleva a cabo un gran desarrollo del conocimiento sobre el metabolismo, toxicología y farmacocinética de los fluoruros. (54)

Figura 2. Metabolismo de los fluoruros



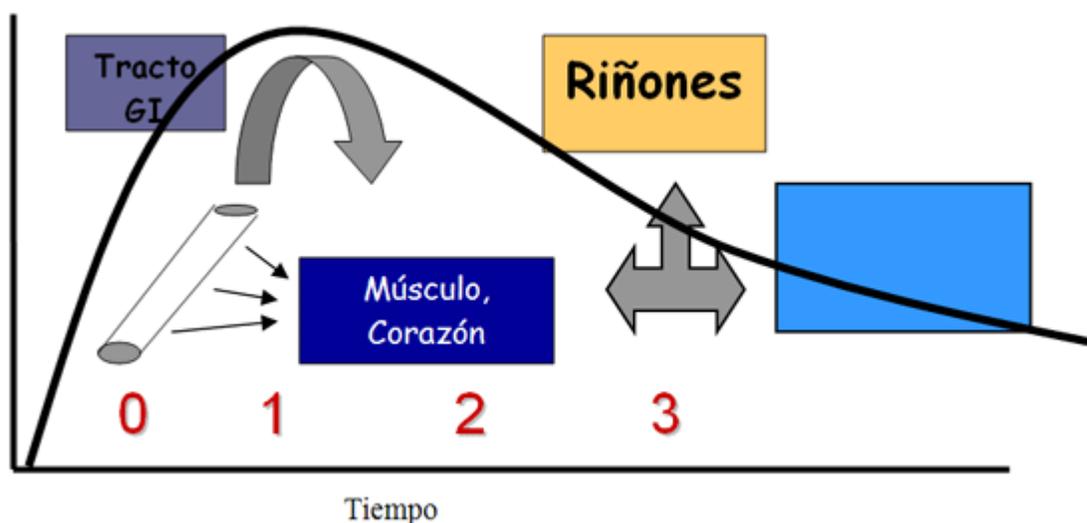
La cantidad de fluoruro que es absorbido en el tracto gastrointestinal pasa al compartimiento central, el plasma. Se considera el compartimiento central ya que es allí desde y hacia el cual debe pasar el F⁻ para su posterior distribución y eliminación. Los dos destinos más importantes cuantitativamente son la fijación en los tejidos calcificados y la excreción urinaria. Diferentes estudios afirman que aproximadamente 50% de la cantidad de F⁻ absorbido se excreta en las 24h siguientes a su ingestión y el 50% restante se fija en tejidos calcificados. Estas fracciones pueden variar considerablemente dependiendo de diferentes variables. (54) El F⁻ absorbido puede intercambiarse isoiónicamente con iones F⁻ o heteroiónicamente con otros aniones disponibles en el fluido extracelular. A largo plazo, el F⁻ que se encuentra en las zonas más profundas del hueso se puede liberar durante el proceso de remodelado óseo por lo que se ha postulado que si la ingestión promedio del ión aumentara o disminuyera crónicamente, las concentraciones de F⁻ en los tejidos calcificados reflejarán dichos cambios. (54, 55) En los tejidos blandos, se establece un estado o relación estacionaria entre los fluidos extra e intracelulares. Esto significa que aunque los niveles de F⁻ en estos compartimientos no son idénticos, hay paralelismo entre ambos aumentando o disminuyendo proporcional y simultáneamente. (54) La vía más importante de eliminación de F⁻ es la excreción urinaria y por vía fecal se elimina no más de 10% del F ingerido (56, 57), siendo el porcentaje de F⁻ excretado por sudor muy pequeño. (54, 57)

Contrario a otros halógenos, el F⁻ puede ser rápidamente absorbido en la mucosa gastrointestinal. El mecanismo de absorción es un proceso pasivo correspondiente a un ácido débil, el ácido fluorhídrico (HF). La absorción de F⁻ a través de la mucosa bucal se considera de poca importancia. (58) Ya que la absorción de F⁻ es un evento dependiente del pH, la acidez gástrica puede incrementar la tasa de absorción en la mucosa gástrica. Por el contrario, sustancias como Ca, Mg y Al pueden reducir su absorción al formar compuestos insolubles. (59, 60) Cuando un compuesto como NaF se ingiere con agua, la absorción es cercana a 100%; si el F⁻ es ingerido con alimentos o leche, la absorción puede estar retardada o reducida. La habilidad del Ca para unirse a F⁻ y así reducir su absorción es la base para el tratamiento de toxicidad aguda. (54)

La eliminación de fluoruro es mucho mayor que la de otros halógenos. En el adulto, ella presenta un rango entre 30-50 ml/min, mientras que la eliminación de otros halógenos como cloro, yodo y bromo es menor. (1,0 ml/min) (61, 55) El F⁻ es removido del plasma por dos componentes, los tejidos calcificados y la excreción renal. (61) En adultos, 40-50% del F⁻ ingerido diariamente se asocia a los tejidos calcificados en las siguientes 24 horas luego de su ingestión, mientras que el F⁻ remanente es excretado por el riñón. Aproximadamente 99% del fluoruro en el organismo se encuentra asociado a tejidos calcificados, y en donde su gran mayoría se halla fuertemente pero no irreversiblemente unido. (52, 62, 63) La tasa con la cual el F⁻ es removido del plasma por el hueso es dependiente del estado de desarrollo esquelético, esta tasa será mayor o menor dependiendo del desarrollo esquelético, en adultos será menor que en sujetos en etapa de formación o desarrollo. La mayor tasa de eliminación del plasma por parte del hueso en formación se explica por la presencia de cristallitos mas numerosos, hidratados, pequeños y escasamente formados lo que le confieren una mayor área de superficie de incorporación por parte de los fluoruros que en el caso de hueso maduro o formado. (61, 64)

En la figura 3 se presenta un gráfico con el perfil típico de las concentraciones en plasma inmediatamente después de la ingestión de una cantidad x de F⁻ en función del tiempo. Las concentraciones de F⁻ (eje X) no se especifican ya que dependen del valor de x. Luego de los minutos iniciales de ingesta del ión se pueden detectar valores de F⁻ plasmático mayores con relación al valor basal. Esto es indicación de que la absorción es muy rápida y que a diferencia de otros halógenos y de numerosas sustancias, ésta absorción se produce a través de la mucosa gastrointestinal. (65) La cantidad remanente de F⁻ que no se absorbe en el estómago se absorberá en el intestino delgado superior o el duodeno.

Figura 3. Farmacocinética de los Fluoruros



Este aumento del F- plasmático es manejado por los procesos de distribución a los fluidos intersticiales y extracelulares, fijación en tejido calcificado y excreción renal. La concentración máxima de F- en plasma ocurre en la primera hora siguiente a su ingestión. Luego de la absorción, los niveles de F- en plasma inician el descenso debido a los procesos mencionados de fijación ósea y excreción urinaria. Durante todo este proceso, las concentraciones de F- en tejidos blandos disminuyen paralelamente con el descenso en plasma. Para cantidades ingeridas de F- no muy altas (x=algunos mgs), los niveles plasmáticos de F- retornan a valores iniciales o basales en 3 a 6 horas. (66)

Varios estudios han tratado de establecer una relación entre la exposición a fluoruros y su concentración en orina en diferentes grupos de individuos. Recientemente, se recomendó medir la tasa de excreción de F- en la orina como un método adecuado para monitorear la ingesta del ión en niños que consumen sal o agua fluorurada. (67-69)

El monitoreo y vigilancia de la concentración y excreción de fluoruro en la orina es por lo tanto un método útil para determinar la exposición de fluoruros en poblaciones humanas e identificar aquellas a riesgo de desarrollar fluorosis dental. El método más adecuado para estimar ingesta de fluoruros sería la determinación de su excreción en muestras de orina de 24h, un método que es independiente de la dieta, horario de las comidas y de periodos de máxima ingesta. (70)

Conclusiones

La caries dental sigue siendo una de las enfermedades de mayor prevalencia y es considerada por muchos investigadores como una pandemia. Luego del excesivo optimismo de los noventas sobre la percepción de una disminución sostenida de la enfermedad a nivel mundial, estudios posteriores indicaron que a pesar del descenso dramático de la enfermedad como consecuencia de la presencia de los fluoruros en el medio ambiente bucal, aún se considera como un problema de salud pública por el gran número de afectados y sus secuelas. Los fluoruros son considerados como la piedra angular de la prevención de caries dental por lo que en las campañas de salud pública, los programas preventivos deben estar basados en su utilización, sea ésta a nivel de fluoruración de las aguas, sal, etc. Como efecto secundario de la aplicación o utilización de los fluoruros, la fluorosis dental debe ser minimizada en aquellas comunidades donde se implementen programas preventivos masivos y es importante que el odontólogo general y especialmente el clínico estén en capacidad de identificar su presencia por lo que es indispensable el conocimiento de los mecanismos de acción de los fluoruros y su farmacocinética.

Referencias

1. Caufield PW, Griffen A. Dental caries. An infectious and transmissible disease. *Pediatr Clin North Am.* 2000 Oct; 47(5):1001-19.
2. Fejerskov O. Concepts of dental caries and their consequences for understanding the disease.

- Community Dent Oral Epidemiol 1997; 25:5-12.
3. Featherstone JDB. Prevention and reversal of dental caries: role of low level fluoride. Community Dent Oral Epidemiol 1999; 27: 31-40.
 4. Kleinberg I. A mixed-bacteria ecological approach to understanding the role of the oral bacteria in dental caries causation: an alternative Streptococcus mutans and the specific-plaque hypothesis. Crit Rev Oral Biol Med 2002; 13(2): 108-125.
 5. Loesche WJ, Hockett RN, Syed SA. The predominant cultivable flora of tooth surface plaque removed from institutionalized subjects. Archs Oral Biol 1973; 17: 1311-25.
 6. Newbrun E. Cariology. 3rd ed. Chicago: Quintessence; 1989.
 7. Geddes DAM. Acids produced by human dental plaque metabolism in situ. Caries Res 1975; 9: 98-109.
 8. Tanzer JM, Livingston J, Thompson AM (2001a). The microbiology of primary dental caries. In: Consensus development conference on the diagnosis & management of dental caries throughout life. National Institute of Dental and Craniofacial Research and Office of Medical Applications of Research, NIH. Full Paper with Evidence Tables.
http://www.nidcr.nih.gov/news/consensus/jason_tanzer.pdf
 9. Caufield PW. Dental caries: an infectious and transmissible disease where have we been and where are we going? N Y State Dent J. 2005 Mar; 71(2):23-7.
 10. Thenisch NL, Bachmann LM, Imfeld T, Leisebach Zinder, Steurer J. Are mutans streptococci detected in preschool children a reliable predictive factor for dental caries risk. A systematic review. Caries Res 2006; 40(5): 366-74.
 11. Featherstone JDB. Diffusion phenomena and enamel caries development. Cariology Today. International congress, Zurich, 1984. Karger; 1984. 259-68.
 12. Featherstone JDB, Rodgers BE. The effect of acetic, lactic and other organic acids on the formation of artificial carious lesions. Caries Res 1981; 15: 377-85.
 13. Arends J, ten Cate JM. Tooth enamel remineralisation. J Cryst Growth 1981; 53: 135-47.
 14. Robinson C, Shore RC, Brookes SJ, Strafford S, Wood SR, Kirkam J. The chemistry of enamel caries. Crit Rev Oral Biol Med 2000; 11(4): 481-495.
 15. Hu JC, Yamakoshi Y, Yamakoshi F, Krebsbach PH, Simmer JP Proteomics and genetics of dental enamel. Cells Tissues Organs. 2005; 181(3-4): 219-31.
 16. Lippert F, Parker DM, Jandt KD. In vitro demineralization/remineralization cycles at human tooth enamel surfaces investigated by AFM and nanoindentation. J Colloid Interface Sci. 2004 Dec 15; 280(2): 442-8.
 17. Robinson C, Yamamoto K, Connell SD, Kirkham J, Nakagaki H, Smith AD The effects of fluoride on the nanostructure and surface pK of enamel crystals: an atomic force microscopy study of human and rat enamel. Eur J Oral Sci. 2006 May; 114 Suppl 1: 99-104; discussion 127-9, 380.
 18. Angmar B, Carlstrom D, Glas JE. Studies on the ultrastructure of dental enamel. J Ultrstruct 1963; 8: 12-23.
 19. Robinson C, Weatherell JA, Hallswirth AS. Variations in the composition of dental enamel in thin ground sections. Caries Res 1971; 5: 44.57.
 20. Elliot JC. Structure, crystal chemistry and density of enamel apatites. In: Dental enamel. Winter

- GB, Chaewick DJ, Cardew G, editors. CIBA Foundation Symposium 205. Chistester: John Wiley and Sons 1997, pp. 54-56.
21. Johansen E. Comparison of the ultrastructure and chemical composition of sound and carious enamel from human permanent teeth. In: Tooth enamel. 1965
 22. Posner AS, Perloff A. Apatites deficient in divalent cations. J Res Natl Bur Stds 1957;58:279-86.
 23. Young RA, Spooner S. Neutron diffraction studies of human tooth enamel. Arch Oral Biol 1969;15:47-63.
 24. Myrberg N. Proton magnetic resonance in human dental enamel and dentine. An experimental investigation using wide line NMR. Trans R Sch Dent Stockholm 1968;14:1-62.
 25. Young RA. Biological apatite vs. Hydroxiapatite at the atomic level. Clin Orthop 1975;113:249-62.
 26. Hendricks SB, Hill WL. The inorganic constitution of bone. Science 1942;96:255-57.
 27. Moreno EC, Aoba T. Solubility of human enamel mineral. J Biol Buccale 1990;18:195-201.
 28. Patel PR, Brown WE. Thermodynamic solubility product of human tooth enamel powdered samples. J Dent Res 1975;54:728-36.
 29. McDowell H, Gregory TM, Brown WE. Solubility of $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ in the system $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{-PO}_4\text{-H}_2\text{O}$ at 5, 15, 25 and 37°C. J Res Natl Bur Stds 1977;81(A):273-81.
 30. Vinogradov AP. Geochemie seltener und nur in Spuren vorhandener chemischer Elemente in Boden, Akademie Verlag, Berlin. Cited in Fluoride and Human health 1970, WHO Monogr. Ser. No 59, WHO Geneva 1954, p1.
 31. Largent EJ. Excretion of fluorine. In Fluorine and Dental Health: the pharmacology and toxicology of fluorine, eds JC Muhler and MK Hine, Indiana University Press, Bloomington 1960, p 132.
 32. Thompson TG, Taylor HJ. Determination and occurrence of fluorides in sea water. Indust Engng Chem Analyt. Edn 1933;5:87-89.
 33. Wattenberg H. Zur chemie des Meerwassers: uber die in Spuren vorkommenden Elemente. Z. Anorg Allg Chem 1943;251:86-91.
 34. Kappana An, Gadre GT, Bhavnagary HM, Joshi JM. Minor constituents of indian sea-water. Curr Sci 1962;31:273-74.
 35. Tanganyka Government Chemist Annual Report of the Government Chemist, 1954. Government Printer, 1955, Dar es Salam.
 36. Noguchi K, Ueno S, Kanuiya H, Nishiido T. Chemical composition of the volatile matters emitted by the eruptions of Mikaye Island in 1962. Proc Jpn Acad 1963;39:364-69.
 37. Dean HT. The investigation of physiological effects by the epidemiologic methods. In: Fluorine and dental health. Moulton FR, editor. Washington: American Association for the Advancement of Science 1942, pp23-31.
 38. Dean HT. Classification of mottled enamel diagnosis. J Dental Res 1934;69 (Spec Iss):714-720.
 39. Murray JJ, Rugg-Gunn AJ, Jenkins GN. Fluorides in caries prevention. Third edition. Wright/Butteworth Ltd, Oxford. 1982.

40. Newbrun E. Cariology. 3rd ed. Chicago: Quintessence;1989.
41. Brunelle JA, Carlos JP. Recent trends in dental caries in Unites States children and the effect of water fluoridation. *J Dent Res* 1990;69:723-27.
42. Lewis DW, Banting DW. Water fluoridation: current effectiveness and dental fluorosis. *Comm Dent Oral Epidemiol* 1994;22:153-58.
43. Campus G, Sacco G, Cagetti M, Abati S. Changing trend of caries from 1989 to 2004 among 12-year old Sardinian children. *BMC Public Health* 2007;7:28.
44. Weatherell JA, Robinson C, Hallsworth AS. Changes in the fluoride concentration of the labial enamel surface with age. *Caries Res* 1972;6:312-24.
45. Gray JA. Chemicals events during cariogenesis. In: Proceedings of the symposium on incipient caries of enamel. Rowe NH, editor. Ann Harbor, MI: University of Michigan, pp.19-28. 1977
46. ten Cate JM, Duijsters PPE. The influence of fluoride in solution on tooth demineralisation: I Chemical data. *Caries Res* 1983;17:193-99.
47. Kasket S and Kasket ER. Dissipation of proton motive force in oral streptococci by fluoride. *Infect Immun* 1985;48:19-22.
48. Eisenberg AD and Marquis RW. Uptake of fluoride by cells of *Streptococcus mutans* in dense suspension. *J Dent Res* 1980;59:1187-91.
49. Hamilton IR. Biochemical effects of fluoride on oral bacteria. *J Dent Res* 1990;69:660-67.
50. Konigs WH, De Vrij W, Driessen AJM, and Poolman B. Primary and secondary transport in Gram-positive bacteria. In sugar transport and metabolism by Gram positiva bacteria (eds J Reiger and A Peterkovsky), Ellis Horwood, Chischester, UK 1987:pp 270-94.
51. Psarros EIF and Jenkins GN. Interactions of micromolar concentrations of fluoride with *Streptococcus rattus* FA1. *Caries Res* 1990;24:189-92.
52. Whitford GM. The metabolism and toxicity of fluoride. Monographs in Oral Science, vol 16; 1989, Ed Howard M Myers.
53. Whitford GM, Williams JL. Fluoride absorption: independence from plasma fluoride levels. *Proc Soc Exp biol Med* 1986;181:550-554.
54. Whitford GM. The metabolism and toxicity of fluoride. 2nd rev. Ed. Basel Karger 1996. Pp 26-29.
55. Murray JJ, Rugg-Gunn AJ, Jenkins GN. Fluorides in caries prevention. Third edition. Wright/Butteworth Ltd, Oxford. 1991.
56. Ekstrand J, Spak CJ, Falch J, Afseth J, Ulvestad H. Distribution of fluoride to human breast milk following intake of high doses of fluoride. *Caries Res.* 1984;18(1):93-5.
57. Ekstrand J, Ziegler EE, Nelson SE, Fomon SJ. Absorption and retention of dietary and supplemental fluoride by infants. *Adv Dent Res.* 1994 Jul;8(2):175-80.
58. Whitford GM, Callan RS, Wang HS. Fluoride absorption through the hamster cheek pouch: a pH-dependent event. *J Appl Toxicol* 1982;2:303-306.
59. Ekstrand J, Ehrnebo M. The relationship between plasma fluoride, urinary excretion rate and

- urine fluoride concentration in man.
J Occup Med. 1983; 25(10):745-8.
60. Marthaler TM, Phillips PC. Urinary fluoride in Bulgarian preschool children after intake of fluoridated milk. J Dent Res 1994;73:73-178.
 61. Whitford GM. Fluoride metabolism and excretion in children. J Public Health Dent 1999;59(4):224-28.
 62. Villa A, Anabalón M, Cabezas L. The fractional urinary fluoride excretion in young children under stable fluoride intake conditions. Community Dent Oral Epidemiol 2000;28:344-355.
 63. Sampaio FC. Fluoride exposures and biomarkers in humans. Thesis. Department of Cariology, Institute of clinical Dentistry, Faculty of Dentistry, university of Oslo, Norway 2000.
 64. Warpeha R, Marthaler TM. Urinary fluoride excretion in Jamaican in relation to fluoridated salt. Caries Res 1995; (1): 35-41.
 65. Whitford GM, Pashley DH. Fluoride absorption: the influence of gastric acidity. Calcif Tissue Int. 1984 May;36(3):302-7.
 66. Ekstrand J, Alvan G, Boreus LO, Norlin A. Pharmacokinetics of fluoride in man after single and multiple oral doses. Eur J Clin Pharmacol. 1977 Dec 2;12(4):311-7
 67. Marthaler TM, Schulte AG. Monitoring salt fluoridation programs through urinary excretion studies. Schweiz Monatsschr Zahnmed. 2005; 115(8): 679-84
 68. Marthaler TM, Steiner M, Menghini G, De Crousaz P. Urinary fluoride excretion in children with low fluoride intake or consuming fluoridated salt. Caries Res. 1995;29(1):26-34.
 69. Baez RJ, Baez MX, Marthaler TM. Urinary fluoride excretion by children 4-6 years old in a south Texas community. Rev Panam Salud Pública. 2000 Apr; 7(4):242-8.
 70. Marthaler TM (Ed): Monitoring of renal fluoride excretion in communities programmes on oral health. World Health Organisation, Geneva (1999).