

“FLUORUROS, MEDIO AMBIENTE Y SALUD”.

Patricia Vázquez-Alvarado

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Instituto de Ciencias de la Salud, Área Académica de Odontología.

Alejandra Hernández-Ceruelos

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Instituto de Ciencias de la Salud, Área Académica de Medicina

Sergio Muñoz-Juárez

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Instituto de Ciencias de la Salud, Área Académica de Medicina

Introducción

El flúor de símbolo químico F-, (del latín fluere, que significa fluir), es un gas amarillo verdoso pálido ligeramente más pesado que el aire, químicamente reactivo y venenoso. Reacciona con todos los elementos excepto con el helio, neón y argón; se combina indirectamente con el Nitrógeno, Cloro y Oxígeno (Dingrano et al., 2003)

Pertenece al grupo VIIA 17 (tabla periódica), su masa atómica es de 18.998, su punto de fusión es $-219.61\text{ }^{\circ}\text{C}$ y el de ebullición de $-188.13\text{ }^{\circ}\text{C}$. La densidad relativa es de 1.51 unidades en estado líquido. Se mezcla con la mayoría de los compuestos formando fluoruros (Lehninger et al., 1993).

El Flúor es el decimotercer elemento más abundante en la corteza terrestre y los seres humanos están expuestos a él de forma natural en el agua de la tierra en niveles que van de menos de 0.1 mg/L a más de 25 mg/L. En la superficie de la tierra, el rango en general es de 0.01 a 0.3 mg/l (WHO, 1984).

El Flúor nunca se encuentra como elemento libre en la naturaleza, está combinado con rocas y tierra en una

amplia variedad de minerales tales como: el espato de flúor o fluoruro cálcico (CaF_2), criolita (Na_3AlF_6), apatita [$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$] y topacio $\text{Al}_2\text{SiO}_4(\text{FOH})_2$. Durante la formación y en presencia de iones flúor, el fluoruro puede sustituir el ion hidroxilo (OH) en ciertos minerales como la muscovita ($\text{K}_2\text{Al}_4(\text{Si}_6\text{Al}_2\text{O}_{20})(\text{OH},\text{F})_4$ que está en el grupo de las micas y amfiboles tal como la amosita ($\text{FeMg}_7(\text{Si}_4\text{O}_{11})_2(\text{OH})_4$ y también en astas o cuernos de animales $(\text{Ca},\text{Na})_2\text{-}3\text{Mg,Fe,Al}_5(\text{Si,Al})_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2$. Puede encontrarse en los andosoles volcánicos y como producto de la emisión de fabricantes de fertilizantes de fosfato (Delmelle et al., 2003; Msonda et al., 2007; Mirlean y Rosenberg, 2007).

El CaF_2 (fluoruro de calcio) se encuentra en las venas de calizas y arena y puede presentarse en yacimientos hidrotermales en contacto con rocas carbonatadas. (Hernández, 1997). Debido a la presencia universal de fluoruros en la corteza terrestre, toda el agua contiene fluoruros en diversas concentraciones que van desde los niveles traza hasta varios miligramos por litro (Msonda et al., 2007).

Los productos naturales de fluoruro varían de acuerdo a la geología de la región donde se obtenga el agua, (Department of Health and Human Services, Departamento de salud y Servicios Humanos, DHH, 1991) altura sobre el nivel del mar, (Sánchez et al., 2004) y termalidad de las aguas o actividad geotérmica. Existe una relación del ion fluoruro del acuífero profundo con la termalidad del agua y la conformación geológica generalmente de roca volcánica fracturada. (Hurtado y Gardea, 2005). El fluoruro de hidrógeno (HF) es un gas incoloro picante muy soluble en disolventes orgánicos y en agua, con la que forma ácido fluorhídrico que caerá a la tierra con la lluvia (ATSDR, 2003).

El fluoruro de sodio (NaF) es un sólido entre incoloro y blanco moderadamente soluble en agua. El hexafluoruro de azufre (SF_6) es un gas inerte incoloro e inodoro ligeramente soluble en agua y fácilmente soluble en etanol y en bases (WHO, 2002).

Los fluoruros se liberan en el medio ambiente de manera natural a través de meteorización y disolución de minerales, emisiones de volcanes y aerosoles

marinos. También se realiza la emisión de fluoruros a partir de actividades humanas como son: la combustión del carbón, fabricación de acero, producción primaria de aluminio, de cobre y de níquel. Asimismo, en la elaboración de minerales de fosfato, producción y uso de fertilizantes fosfatados, fabricación de vidrio, ladrillos y cerámica. El ácido hexafluorosilícico (H_2SiF_6) y el hexafluorosilicato disódico (Na_2SiF_6) se utilizan para la fluoración de los sistemas de abastecimiento de agua potable (Hernández, 1997). Las descargas de origen humano pueden provocar también un aumento de su concentración en el medio ambiente (WHO, 2002).

Desarrollo

1. Comportamiento de los fluoruros en el medio ambiente

El F⁻ al entrar en contacto con el medio ambiente no puede ser destruido; solamente cambia de forma. Los fluoruros se pueden encontrar en la atmósfera como gas o en partículas, pueden ser transportados por el viento y las turbulencias atmosféricas.

Los fluoruros en el agua dependen del pH, la dureza del agua y la presencia de materiales intercambiadores de iones, como la arcilla y se transportan a través del ciclo hidrológico. Asimismo, en el suelo, los fluoruros dependen también del pH ligeramente ácido (5.5-6.5) y de la formación de complejos, sobre todo con el aluminio y el calcio. No es fácil su lixiviación del suelo (ATSDR, 2003).

2. Dinámica y metabolismo en humanos y en animales de laboratorio

En humanos y en animales, la absorción del F⁻ ingerido ocurre primeramente en el estómago y en el intestino. Su absorción depende de la solubilidad de la forma consumida. Los fluoruros solubles son absorbidos en su totalidad por el tracto gastrointestinal, su absorción puede verse reducida en presencia de aluminio, fósforo, magnesio y calcio. Se distribuyen rápidamente por la circulación sistémica al agua intracelular y extracelular de los tejidos. En humanos y en animales de laboratorio, aproximadamente el 99 % de la carga corporal total de fluoruros es retenido en huesos y

dientes (WHO, 2002).

El F⁻ cruza la placenta hacia el feto en el cual la concentración es ligeramente menor que en la sangre de la madre (Caldera et al., 2004). En niños, cerca del 80-90% del fluoruro es retenido; en adultos el 60% aproximadamente. Las concentraciones más altas de fluoruros en los tejidos calcificados se suelen dar en el hueso, la dentina y el esmalte. Se elimina del cuerpo por la orina, el sudor, las lágrimas y por las heces fecales (WHO, 2002).

3. Efecto benéfico del fluoruro

El flúor es considerado como un elemento traza (a bajas concentraciones) indispensable para la formación de hueso y dientes tanto en los animales como en los seres humanos (Ekambaram y Paul, 2001).

El uso de fluoruros sigue vigente en el marco de referencia del paradigma de la promoción de la salud, principalmente en disminución de la prevalencia e incidencia de caries a nivel mundial (Gutiérrez y Morales, 2006). Aproximadamente 210 millones de personas consumen agua potable con concentraciones óptimas de fluoruros para prevenir la caries dental y 500 millones consumen pastas dentales fluoradas (WHO, 2002).

Los productos dentífricos para adultos contienen concentraciones de F⁻ de 1000 a 1500 $\mu\text{g/g}$ algunos productos para niños contienen niveles que van de 250 a 500 $\mu\text{g/g}$, los cuales pueden ser ingeridos y causar efectos tóxicos agudos. Los enjuagues bucales de uso diario en casa contienen entre 230 y 500 mg/L, los enjuagues que se usan una o dos veces por semana pueden contener 900-1000 mg/L de flúor (WHO, 2002).

4. Niveles del flúor en el medio ambiente y la exposición humana

Desde los primeros reportes basados en los estudios de Dean y colaboradores, en los años 1930s y 1940s (Dean y Elvove, 1935; Dean, 1938; Dean et al., 1939, Dean, 1942) la concentración máxima de fluoruro en el agua potable ha variado a través del tiempo y según las recomendaciones de los gobiernos federales de

los países. En los años 50s, se determinó que 1 ppm de fluoruro en el agua de beber proveía la máxima protección contra la caries dental y un mínimo nivel de fluorosis (Ismail, 1995).

En 1969, WHO implementó una operación de fluoración de agua masiva a nivel internacional. En Europa los países que se sumaron a la fluoración del agua fueron Irlanda, la ex Alemania del Este, República Checa, Hungría, Rusia y Países Bajos. Mientras que Dinamarca instauró enriquecer la harina con flúor y Francia la sal de mesa (Galé, 2006).

La Agencia de Protección al Medio Ambiente (EPA, por sus siglas en inglés) estableció en 4.0 mg/L la concentración máxima permitida de F- en el agua potable en los Estados Unidos Americanos. Al mismo tiempo también estableció, para las aguas naturales, una norma secundaria de 2.0 mg/L como el máximo recomendable (pero no obligatorio). De acuerdo con esta norma secundaria, cuando el agua superara los 2.0 mg/L, a los residentes de la comunidad se les informa sobre un mayor riesgo de fluorosis dental (<http://water.epa.gov/drink/contaminants/>). Desde el año 1962, el Servicio de Salud Pública (PHS, por sus siglas en inglés) recomienda que los suministros de agua pública contengan entre 0.7 y 1.2 miligramos de F- por litro de agua potable (ATSDR, 2003).

En los Estados Unidos Mexicanos se ha establecido una concentración máxima de fluoruros en el agua potable de 1.5 mg/L (NMX-AA-077-SCFI-2001) y una concentración máxima de 0.7 mg/L para el agua embotellada (NOM-041-SSAI-1995). Asimismo, se implementó el programa Nacional de Fluoración de sal de mesa como protección específica masiva contra la caries dental en la (NMX-040-SSA1-1996), donde se restringe la distribución de productos fluorados en aquellos lugares donde la concentración de fluoruro en el agua de consumo humano sea mayor de 0.7 ppm.

Cabe mencionar, que Tula de Allende (Hidalgo) es un municipio donde se ha identificado fluorosis dental por exposición crónica al consumo de agua fluorada en algunas de sus comunidades (Irigoyen y Sánchez, 2000; Vázquez-Alvarado et al., 2010) sin embargo, la

población sigue consumiendo sal fluorada.

5. Toxicología del Fluoruro

A la par de la capacidad benéfica de los fluoruros, se han incrementado sus efectos tóxicos en humanos, ocasionando la aparición de fluorosis dental y fluorosis esquelética (Choubisa, 2001), asimismo, daño hepático, renal, de glándulas paratiroides y cerebro (Shan et al., 2004; Shantakumari et al., 2004; Wang et al., 2004).

5.1 Toxicidad Aguda

La dosis tóxica aguda es probablemente de 5mg/kg y puede provocar diversos efectos tales como: náuseas, vómito, dolor abdominal, diarrea, fatiga, somnolencia, convulsiones, arritmia cardíaca, coma, parálisis respiratoria y muerte. Para una persona se ha estimado la dosis letal de fluoruro de sodio, entre 5 y 10 g (32-64 mg/kg de peso) (ATSDR, 2003).

La toxicidad de los fluoruros depende del compuesto de fluoruro que se haya ingerido. Una de las sales más solubles de los fluoruros inorgánicos es el fluoruro de sodio, el cual es más tóxico que los fluoruros menos solubles o insolubles como el fluoruro de calcio (WHO, 2002).

La ingestión aguda de cantidades tóxicas de fluoruro puede provocar lesión corrosiva en la mucosa gástrica debido a la acción del ácido fluorhídrico, el cual se produce al combinarse con la acidez estomacal. El daño gástrico se traduce en hemorragia y pérdida del epitelio. Puede existir hipersensibilidad en la cavidad oral presentándose ulceraciones después del tratamiento tópico con fluoruro estano (Whitford, 1990).

Los efectos respiratorios como hemorragia, edema pulmonar, traqueotomía y falta de la respiración, han sido observados en individuos que inhalan fluoruro de hidrógeno. (ATSDR, 2003). Otras manifestaciones clínicas descritas en sujetos intoxicados por F- son: parálisis de los labios, vértigo, espasticidad de las extremidades y desorientación general (Machalinska et al., 2001).

6. Efectos adversos producidos por altas concentraciones de fluoruro

A partir de la década de los setentas, la efectividad del agua fluorada incrementó, a su vez la prevalencia incidencia y severidad de la fluorosis dental. Asimismo, el uso de compuestos fluorados (pastas dentales, geles y enjuagues bucales), suplementos dietéticos fluorados, contaminación ambiental de origen industrial o asociado a su lugar de trabajo contribuyeron al aumento de fluorosis (Gutiérrez y Morales, 2006).

Cabe mencionar que la fluorosis dental ha aumentado en áreas con concentraciones óptimas de fluoruro y en áreas no fluoradas (Pendry, 2003; Ripa y Clark, 2001) por lo expuesto anteriormente.

Es complejo medir con exactitud la ingestión "óptima" diaria de fluoruro para prevenir la caries y para limitar objetivamente la fluorosis. Es importante tener cautela con la ingestión oral de fluoruro sobre todo cuando el margen de seguridad en salud es tan pequeño (ATSDR, 2003).

El nivel mínimo de riesgo para ingestión de fluoruros es de 0.05 mg/kg/día para una exposición oral crónica. Este valor ha sido considerado como el umbral tóxico que puede ocasionar la aparición de fluorosis dental (Choubisa, 2001; Grimaldo et al., 1995; National Research Council, 2006), fluorosis esquelética, deformación de huesos (Choubisa, 2001; Grimaldo et al., 1995), fracturas principalmente de cadera (Alarcón et al., 2001; Hillier y Coggon, 2000), y envejecimiento prematuro, (Barbier, 2010), así como algunos trastornos gastrointestinales (WHO, 2002), daño renal, hepático, a glándulas paratiroides y cerebro (Shan et al., 2004; Shanthakumari et al., 2004; Wang et al., 2004).

6.1 Fluorosis dental

El término se refiere a la enfermedad que resulta del consumo excesivo de niveles de fluoruro durante el periodo del desarrollo del diente desde el nacimiento hasta los 6-8 años de edad.

Desde el punto de vista clínico, se define como una hipoplasia o una hipomineralización del esmalte dental

y la dentina asociado a una excesiva incorporación del fluoruro en estas estructuras. La fluorosis dental leve se caracteriza por pequeñas áreas blancas en el esmalte; en la fluorosis dental severa los dientes están con hoyos y manchas que pueden ser moteados, jaspeados, o en vetas (WHO, 2002; WHO, 1986; WHO, 1984).

El fluoruro tiene efectos bifásicos en las células de muchas maneras; concentraciones bajas de fluoruro incrementan la proliferación celular como en los osteoblastos (células productoras de hueso), en otros casos un incremento en la concentración de fluoruro puede disminuir drásticamente la proliferación celular como en los ameloblastos (células productoras del esmalte del diente). Se ha observado también que altas concentraciones de fluoruro pueden producir un aumento drástico en la apoptosis (muerte) en células del esmalte en formación (Yan et al., 2007).

6.2 Fluorosis esquelética

Factores de riesgo como la edad, estado nutricional, función renal y consumo de calcio, duración de la exposición y la cantidad de fluoruro depositado en el hueso, régimen alimenticio, clima (en relación con el consumo de líquidos), exposición simultánea a otras sustancias, la combustión de carbón en recintos cerrados y la ingesta de fluoruros de fuentes distintas del agua de bebida, pueden desarrollar fluorosis esquelética (WHO, 2002; Department of Health and Human Services, 1991).

La exposición crónica al F⁻ puede provocar fracturas de cadera principalmente en grupos poblacionales que consumen agua de beber que contiene > 1.45 mg /L (ingesta total > 6.5 mg/día) y > 4.32 mg/L (ingesta total, 14 mg/día). También se ha presentado osteoesclerosis. Sin embargo, en el caso de osteoporosis, el F⁻ a dosis bajas puede estimular la formación de hueso (WHO, 2002).

6.3 El fluoruro como inductor de radicales libres y estrés oxidativo

La alta concentración de F⁻ también afectó el ADN de las células epiteliales, haciéndolas susceptibles a mutaciones y el desarrollo de neoplasias. La evidencia

de que los biomarcadores citogenéticos se correlacionan con el riesgo de cáncer ha sido fuertemente validado (Guachalla y Ascarrunz, 2003). En estudios de cohortes y de casos y controles anidados, se demostró que el ensayo cometa es un marcador de riesgo de cáncer, que refleja tanto, los efectos genotóxicos de los agentes cancerígenos y la susceptibilidad al cáncer del individuo (Bonassi et al., 2007; Smerhovsky et al., 2001; Rekhadevi et al., 2007).

En un estudio, se observó que el aumento del daño al ADN de las células epiteliales cuando estaban en contacto con NaF 2% (Fluoruro de sodio) ponía en evidencia el alto potencial genotóxico de F-, ya que la mayoría de las células de este grupo fueron clasificadas con el grado máximo de daño (45%). Teniendo en cuenta que las muestras fueron tomadas de los mismos estudiantes utilizados para el control negativo, la aplicación tópica profesional de fluoruro en gel en los dientes es capaz de inducir un daño en el ADN muy significativo sobre las células epiteliales orales en una exposición aguda. En una comunidad con la concentración de agua para el consumo humano de 1,67 mg / l, se observó daño genotóxico grave en las células epiteliales orales con el ensayo cometa, similar a la observada después de la aplicación clínica de NaF (Vázquez-Alvarado et al., 2012).

La exposición crónica de F- puede inducir estrés oxidativo, que está estrechamente relacionado con la inflamación y la activación de células endoteliales (Bouaziz et al., 2007). Los estudios experimentales en animales han demostrado que el efecto aterogénico y respuestas inflamatorias se deben a que el F- desempeña un papel crucial en la toxicidad cardiovascular (Flora et al., 2011; Gamkrelidze, et al., 2008). La correlación positiva entre la exposición al F- y la prevalencia de aterosclerosis carotídea mostró cantidades elevadas de moléculas de adhesión celular 1 (ICAM-1) y disminución de glutatina peroxidasa (GPx) en las zonas endémicas de fluoruro (Liu et al., 2014).

La evidencia epidemiológica apoya que el fluoruro puede perjudicar el aprendizaje y la capacidad de memoria en los niños escolarmente activos. Wang et al., (2007) demostraron en un estudio que el coeficiente

intelectual (CI) de los niños es significativamente más bajo en las zonas donde el agua de consumo humano tiene niveles de fluoruro por arriba de la norma como la provincia de Shanxi, en comparación con los CI de los niños en áreas no endémicas con F-.

Calderón et al., (2000) encontraron que los niños de 6-8 años de edad mostraron velocidades de reacción más bajas y la capacidad de pensamiento abstracto reducida en la ciudad de San Luis Potosí (México), debido a la ingesta excesiva a largo plazo de fluoruro a través del agua potable.

7. Conclusiones

El presente trabajo estuvo enfocado a exponer el comportamiento bifásico del F-, la complejidad de los efectos del mismo está íntimamente relacionada con la dosis, la concentración y el margen de seguridad en salud tan pequeño.

A pesar de que algunos estudios informan que no hay evidencia clara sobre los efectos potenciales negativos de la exposición al fluoruro en concentraciones permitidas (v.g., los estudios que apoyan la fluoración del agua, etc.), otros, han demostrado los efectos deletéreos como la fluorosis dental, esquelética y los procesos a nivel celular en concentraciones biológicamente relevantes.

Es importante destacar que el fluoruro debe ser calificado como un compuesto activo tóxico, tanto en la investigación epidemiológica, ecológica, fundamental y aplicada. La evidencia de los efectos positivos y negativos de flúor deben ser considerados, junto con los éticos, ambientales, ecológicos, financieros y legales que rodean a las decisiones sobre la fluoración del agua, de la sal, de las aplicaciones tópicas de fluoruro y el uso de productos dentales fluorados.

8. Referencias

Alarcón-Herrera, M.T., Martín-Domínguez, I.R., Trejo-Vázquez, R., y Rodríguez-Dosal, S. (2001). "Well water fluoride, dental fluorosis, and bone fractures in the Guadiana Valley of Mexico". *Fluoride*, 34(2):139-149.

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease

- Registry). (2003). "Toxicological Profile for Fluorides, Hydrogen Fluoride and Fluorine" Atlanta, GA, US, Department of Health and Human Services, Public Health Services.
- Barbier, O., Arreola-Mendoza, L., Del Razo, L., M., (2010) "Molecular Mechanisms of fluoride toxicity" *Chemico-Biological Interactions*, 188: 319-333. doi: 10.1016/j.cbi.2010.07.011
- Bonassi, S., Znaor, A., Ceppi, M., et al. (2007). "An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans". *Carcinogenesis*, 28: 625-63.
- Bouaziz, H., Boudawara, F., Soleihavoup, J.P., Zeghal N. (2007). "Oxidative stress induced by fluoride in adult mice and their suckling pups". *Exp Toxicol Pathol*, 58: 339-349.
- Caldera, R., Chavinie, J., Fermanian, J., Tortrat, D., Laurent, A.M. (2004). "Maternal-fetal transfer of fluoride in pregnant woman". *Biology Neonate*, 54: 263-269.
- Calderon, J., Machado, B., Navarro, M., Carrizales, L., Ortiz, M., Díaz-Barriga F. (2000). "Influence of fluoride exposure on reaction time and visuospatial organization in children". *Epidemiology*, 11: 5153.
- Choubisa, S.L. (2001). "Endemic fluorosis in southern Rajasthan, India". *Fluoride*, 34: 61-70.
- Dean, H.T., Elvove. E. (1935). "Studies in the minimal threshold of the dental signs of chronic endemic fluorosis (mottled enamel)". *Pub Health Report*, 50: 1719-1729.
- Dean, H.T. (1938). "Endemic fluorosis and its relation to dental caries". *Public Health Report*, 53: 1443-1729.
- Dean, H.T., Jay, P., Arnold, F.A. Jr, McClure, F.J., y Elvove, E. (1939). "Domestic water and dental caries, including certain epidemiological aspects of oral *L acidophilus*". *Pub Health Res*, 54: 862-888.
- Dean, H.T. (1942). "The investigation of physiological effects by the epidemiological method. In: Moulton RF editors". *Fluorine and dental health*. Washington, D.C., American Association for the Advancement of Science.
- Delmelle, P., Delfosse, T., Delvaux, B (2003). "Sulfate, chloride and fluorosis retention in Andosols exposed to volcanic acid emissions". *Environ Pollut*, 126: 445-457.
- Department of Health and Human Services, (DHHS), 1991. *A review of Fluoride, Risks and benefits*, Public Health Service, Department of Health and Human Services.
- Dingrano, L., Gregg, K., Hainen, N. Wistrom, C. (2003). "Química, Editorial McGraw Hill, Colombia.
- Ekambaran, P., y Paul, V. (2001). "Calcium preventing locomotor behavioral and dental toxicities of fluoride by decreasing serum fluoride level in rats". *Eviron Toxicol Pharmacol*, 9: 141-146.
- Flora, S.J., Pachauri, V., Mittal, M., Kumar, D. (2011). "Interactive effect of arsenic and fluoride on cardio-respiratory disorders in male rats: posible role of reactive oxygen species". *Biometals*, 24: 615-628.
- Galé, H. (2006). "Fluor". *Lexique*, Francia.
- Gamkrelidze, M., Mamamtavrishvili, N., Bejitashvili, N., Sanikidze, T., Ratiani, L. (2008). "Role of oxidative stress in pathogenesis of atherosclerosis. *Georgian Med News*, 54-57.
- Grimaldo, M., Borja-Aburto, V.H., Ramírez, A.L., Ponce, M., Rosas, M., y Díaz -Barriga, F. (1995). "Endemic Fluorosis in San Luis Potosí, México: Identification of risk factors associated with human exposure to fluoride". *Environ Res*, 68: 25-30.
- Guachalla, L., y Ascarrunz, M. (2003). "Genetic Toxicology: a science in constant development". *Biofarbo*, XI: 75-82.
- Gutierrez-Salinas, J., y Morales-González, J.A. (2006). "La ingesta de fluoruro de sodio produce estrés oxidativo en la mucosa bucal de la rata". *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 3: 11-22.
- Hernández, A. (1997). "El flúor y el Abastecimiento

del Agua". Tecnología Internacional del agua, Madrid, España, 26-239.

Hillier, S., y Coggon, D. (2000). "Fluoride in drinking water and risk of hip fracture in the UK: a case control study". *Lancet*, 355: 265-269.

Hurtado, R., y Gardea, Torres-Day. (2005). "Estimación de la exposición a fluoruros en los Altos de Jalisco, México". *Revista Salud pública de México*, ISSN 0036-3634, 47: 58-63.

<http://water.epa.gov/drink/contaminants/>

Irigoyen, M.A., y Sánchez, G. (2000). "Changes in dental caries prevalence 12 year old students in the state of México after 9 years of salt fluoridation". *Caries Res*, 34: 303-307.

Ismail, A.I. (1995). "What is the effective concentration of fluoride?" *Commun Dent Oral Epidemiol*, 23: 246-51.

Lehninger, A.L., Nelson, D.L., y Cox, M.M. (1993). "Principles of Biochemistry". Worth Publishers, New York, NY USA.

Liu, F., Ma, J., Zhang, H., Liu, P., Liu, Y-P., Xing, B., Dang, Y-H. (2014). "Fluoride exposure during development affects both cognition and emotion in mice". *Physiol & Behavior* 124: 1-7. doi:org/j.physbeh.2013.10.027

Machalinska, A., Machoy-Mokrzynska, A., Marlicz, W., Stecewicz, I., y Machalinski, B. (2001). "NaF-induced apoptosis in human bone marrow and cord blood CD34 positive cells". *Fluoride*, 34: 258-263.

Mirlean, N., y Rosenberg, A. (2007). "Fluoride distribution in the environment along the gradient of a phosphate-fertilizer production emission (southern Brazil)". *Environ Geochem Health*, 29: 179-187.

Msonda, K.W.M., Masamba, W.R.L., y Fabiano, E. (2007). "A study fluoride groundwater occurrence in Nathenje". *Physics & Chemistry of the Earth*, 32: 1178-1184.

National Research Council. (2006). "Health effects of ingested fluoride, Report of the subcommittee

on Health Effects of Ingested Fluoride". National Academy Press Washington, DC.

NOM-040-SSA1-1996. "Sal yodada y sal fluorada. Listado mediante el cual se dan a conocer las áreas por entidad federativa donde "no" debe comercializarse sal yodada fluorada, por tener agua el agua de consumo humano una concentración de flúor natural mayor de 0.7mg/L".

NOM-041-SSA1-1995. "Bienes y Servicios. Agua purificada y envasada. Especificaciones Sanitarias".

NMX-AA-077-SCFI-2001. "Análisis de aguas; Determinación de fluoruros en aguas naturales, residuales y residuales tratadas". *Diario Oficial de la Nación* (cancela a NMX-AA-077-1982).

Pendrys, D.G., Fluo Holme, J.A., y Lag, M. (2003). "Fluoride induced apoptosis in human epithelial lung cells (A549 cells): role of different G protein-linked signal systems". *Human Exspotion Toxicol*, 22: 111-123.

Rekhadevi, P.V., Sailaja, N., Chandrasekhar, M., Mahboob, M., Rahman, F., Paramjit, G. (2007). "Genotoxicity assessment in oncology nurses handling anti-neoplastic drugs". *Mutagenesis*, 22: 395-401.

Ripa, L., y Clark, C. (2001). "Fluoración del agua. En: Odontología preventiva primaria". Editorial El Manual Moderno, México. pp.135-136.

Sánchez, S., Pontigo, A.P., Heredia, E., y Ugalde, J.A. (2004). "Fluorosis dental en adolescentes de tres comunidades del estado de Querétaro". *Revista Mexicana de Pediatría*, 71: (1) 5-9.

Shan, K.R., Qi, X.L., Long, Y.G., Nordberg, A., y Guan, Z.Z. (2004). "Decreased nicotinic receptors in PC12 cells and rat brains influenced by fluoride toxicity-a mechanism relatin to a damage at the level in post-transcription of the receptor genes". *Toxicol*, 200: 169-177.

Shanthakumari, D., Srinivasalu, S., y Subramanian, S. (2004). "Effect of fluoride intoxication on lipidperoxidation and antioxidant status in

experimental rats". *Toxicol*, 204: 219-228.

Smerhovsky, Z., Landa, K., Rossner, P., Brabec, M., Zudova, Z., Hola, N., Pokorna, Z., Mareckova, J., Hurychova, D. (2001). "Risk of cancer in an occupationally exposed cohort with increased level of chromosomal aberrations". *Environ Health Perspect*, 109: 41-45.

Vázquez-Alvarado, P., Prieto-García, F., Coronel-Olivares, C., Gordillo-Martínez, A., Ortiz-Espinosa, R., Hernández-Ceruelos, A. (2010). "Fluorides and dental fluorosis in students from Tula de Allende, Hidalgo, México". *J Toxicol and Environ Health Sci*, 2: 24-3191.

Vázquez-Alvarado, P., Meléndez-Ocampo, A., Ortiz-Espinosa, R., Muñoz-Juárez, S., Hernández-Ceruelos, A. (2012). "Genotoxic damage in oral epithelial cells induced by fluoride in drinking-water on students of Tula de Allende, Hidalgo, Mexico". *J Toxicol and Environ Health Sci*, 4: 123-129. doi:10.5897/JTEHS12.002

Wang, A.G., Xia, T., Chu, Q.L., Zhang, M., Liu, F., Chen, X.M., y Yang, K.D. (2004). "Effects of fluoride on lipid peroxidation. DNA damage and apoptosis in human embryo hepatocytes". *Biomedic Environ Scie*, 17: 217-222.

Wang, S.X., Wang, Z.H., Cheng, X.T., Li, J., Sang, Z.P., Zhang, X.D., Han, L.L., Qiao, S.Y., Wu, Z.M., Wang, Z.Q. (2007). "Arsenic and fluoride exposure in drinking water: children's IQ and growth in Shanyin County, Shanxi, China". *Environ Health Perspectives*, 115: 643-647.

Whitford, G.M. (1990). "The physiological and toxicological characteristics of fluoride". *J Dent Res*, 69 (Spec Iss): 539-549.

World Health Organization, "Fluorine and Fluorides". (1984). *Environmental Health Criteria*, Ginebra, WHO, 1: 25-36.

World Health Organization. (1986). "El uso correcto de los Fluoruros en Salud Pública". WHO, Génova.

World Health Organization. (2002). "Fluorides". *Environmental Health Criteria* 227 Ginebra, WHO.

Yan, Q., Zhang, Y., Li, W., y DenBesten, P.K. (2007). "Micromolar Fluoride alters ameloblast lineage cells in vitro". *J Dent Res*, 86: (4) 336-340.

Yiamouyiannis, J. (1993). "Fluoride the aging factor: how to recognize and avoid the devastating effects of fluoride". Health Action Press. 3rd edition. Delaware, Ohio.