

RELACIONES ENTRE LA CONCENTRACION DEL FLUOR Y SU ACTIVIDAD BIOLOGICA

Por los doctores

José J. Martín y Alberto Schatz

No obstante haber sido el flúor tan extensamente estudiado, dos de sus más importantes efectos, bioquímicos y fisiológicos, han merecido muy poca atención. Y son:

1) Efecto estimulante a concentraciones debajo del nivel de inhibición, y

2) El llamado «efecto paradójico».

El presente trabajo incluye unos comentarios sobre estos dos importantes aspectos del flúor, desde el punto de vista odontológico.

LOS AUTORES.

INTRODUCCION

Los efectos tóxicos o inhibidores son corrientemente más pronunciados cuando las concentraciones aumentan. Esto se observa en sustancias a pequeñas dosis, como estimuladoras, y aún antes de ejercer sus caracteres inhibidores o tóxicos de las grandes concentraciones. Pero hay auténticos casos en donde los efectos contrarios de ciertos compuestos disminuyen, sobrepasan o se contraponen, por el simple e insignificante aumento de la concentración de las mismas sustancias. Entonces si se aumenta todavía más la concentración, la toxicidad o sus posibilidades inhibitorias aparecerán.

Albert ha comentado este tipo de reacciones o conducta de la manera siguiente: «¿Quién podría esperar que el efecto biológico de cualquier sustancia disminuyera al aumentar la concentración?» Sin embargo, en muy pocas ocasiones se ha apreciado que esto ocurra, efecto conocido como «concentración amortiguadora» (concentración quenching) (1). Otros términos han sido utilizados para expresar estas relaciones entre la concentración y su actividad biológica, y son: «efecto local paradójico», «zona paradójica» (2), «fenómeno zonal» (3), «inversión del fenómeno» (4) y «zona muerta» (5).

ESTIMULACION DEL FLUOR

«El hecho predominante en la acción fisiológica del flúor es su efecto inhibidor de muchos de los sistemas enzimáticos», pero «se ha observado que... el flúor..., en algunos casos, parece actuar como un activador» (6). «Sin embargo, el flúor ha sido considerado durante mucho tiempo como inhibidor de la respiración, no obstante recientes investigaciones han demostrado que... a bajas concentraciones... puede estimular la respiración en algas, levaduras, semillas y en la hoja» (7). Pequeñas concentraciones de flúor estimulan la fermentación de la galactosa, pero grandes concentraciones la inhiben (8). Estudios hechos con plantas (alubias silvestres) han demostrado que la solución acuosa de flúor diluida aceleraba la oxigenación en donde las grandes concentraciones la inhibían (9).

En estos casos, los efectos estimulantes iniciales son dominados cuando la concentración aumenta; entonces pueden observarse inhibiciones. El fenómeno paradójico actúa justamente en contraposición; las inhibiciones iniciales se reducen, contraponen o sobrepasan al aumentar la concentración.

EFECTO PARADOJICO DEL FLUOR

En los estudios de inhibición del ácido fosfo-prostático humano, por el flúor, hechos por Renier y sus colb., estos autores encontraron una frecuencia normal de inhibición que investigadores anteriores habían, evidentemente, interpretado mal, como consecuencia de haber experimentado en condiciones diferentes. El fenómeno fundamental observado era... que si la concentración del flúor aumenta más de determinada proporción, la inhibición aumenta hasta un máximo, que para ciertos sustratos puede ser del 100 por 100, y subsiguientemente cae (generalmente, no a cero). Un segundo aumento inhibitorio a mayores concentraciones de flúor puede, o no, llegar a observarse. Una teoría cuantitativa habría de formularse para valorar los resultados, pero llevaría a los autores a concluir lo dudosa que era la forma inhibitoria del flúor (10).

Golterman ha aportado datos que representan el efecto paradójico del flúor en la liberación de fósforo durante la autólisis del *Scenedes-*

mus quadricauda en condiciones estériles. Al aumentar la concentración del flúor las cantidades de fosfato inorgánico y del fosfato soluble en agua, al principio disminuyen para luego aumentar. En palabras de Golterman «parece que el flúor tiene un efecto inhibitor en la liberación de los compuestos de fosfato durante la autólisis del *Scenedesmus*...; a mayores concentraciones, esta acción... disminuye probablemente en razón de que la solubilidad de los ácidos nucleicos aumenta» (11).

Kutateladze y Antelava inyectaron fluoruro sódico a conejos en proporciones de 0,5, 1, 2 y 5 mg por kg, y estudiados sus efectos en los niveles de la colinoesterasa. Después de 30 y 60 minutos de intervalo, la actividad de la colinoesterasa no mostró efecto alguno; luego, sí, reducción, estimulación y nuevamente ningún efecto al aumentar las dosis de flúor (12).

Lee y Nilson (13) nos informan que Marcovitch y sus colb. (14) alimentaron ratas con 13,5 mg de criolita por kg sin resultados letales. Esta cantidad es equivalente a unos 750 gr para el adulto. Sin embargo, al reducir la dosis, los efectos tóxicos comparativos del flúor insoluble aumentan (13). Si esto ocurre según el informe de Lee y Nilson, es otro de los efectos paradójicos del flúor, aun cuando estudiando el trabajo original de Marcovitch y sus colb. no parecen estos autores llegar a esta conclusión. Lee y Nilson han podido interpretar mal el trabajo de Marcovitch.

IMPLICACIONES ESTOMATOLOGICAS

Sorprende que la estimulación del flúor y su manera de reaccionar, así como la relación entre sus concentraciones y su actividad biológica (15) haya merecido tan poca atención en Estomatología. La toxicidad y otros efectos perjudiciales atribuidos al flúor han sido invariablemente considerados como *inhibición* de una u otra enzima. Comúnmente, se cree que, a bajas concentraciones, cuando no existe inhibición enzimática, pueden no presentarse efectos nocivos. Pero es precisamente en estos niveles bajos que los efectos estimulantes pueden presentarse. El metabolismo normal puede alterarse drásticamente por la inhibición enzimática. Pero también pueden ocurrir serios perjuicios, como el hipertiroidismo, cuando los procesos fisiológicos y bioquímicos son acelerados.

Schatz y sus colab. (16, 17), Darling y Brookes (18) y Little (19) creen que la acción del flúor sobre el esmalte suponen alteraciones en la fracción proteica más que en los compuestos minerales. El que el flúor, se ha demostrado hoy, se combine con ciertas proteínas (20), tiende a aceptar este punto de vista.

La acción estimulante del flúor en relación especial con su concentración y su actividad biológica puede disminuir la capacidad del flúor para reducir la caries en ciertas condiciones (21), debilitando la estructura del hueso y diente y aumentando la oxigenación según experiencias, en donde las bacterias orales catabolizan la materia fluorurada del diente.

CONCLUSIONES

No obstante los efectos paradójicos sean bioquímicamente poco frecuentes, no son, sin embargo, tan raros como podría presumirse. Estos fenómenos se han presentado *in vitro* e *in vivo* en estudios con microbios, plantas y animales. Su conocimiento, sin embargo, se indaga en distintos campos y cada investigador se ha mostrado siempre celoso de proporcionar la menor información a ofrecer únicamente su punto de vista original. De esta forma nadie ha comprobado estos efectos, poco frecuentes, de las concentraciones del flúor, para poder apreciar cuál podría ser el común denominador. Tampoco ha sido valorada su significación práctica.

El presente trabajo referente al flúor es el primero de una serie en la que pretendemos cumplir este requisito. Otras sustancias que ofrecen el fenómeno paradójico serán estudiadas próximamente.

ADDENDUM

Desde que nuestras cuartillas fueron remitidas para su publicación, un nuevo ejemplo de toxicidad del flúor ha llamado nuestra atención. Se refiere al trabajo de Flemming y Greenfield, quienes han observado algo de lo señalado por Marcovitch y sus colaboradores (14) por estudios con NaF y CaF_2 . El primero de ellos es soluble y muy tóxico, mientras que el otro es relativamente insoluble y considerablemente menos tóxico. Sin embargo, Fleming y Greenfield encontraron que «seiscientos microorganismos de CaF_2 y mil de NaF presentaban efec-

tos parecidos, pero aumentando la dosis la toxicidad era mayor, en el ratón recién nacido, con CaF_2 ... Había mayores supervivencias y mayor resorción en embriones o fetos antes del nacimiento.» Estos autores terminaron «que el CaF_2 parece ser menos tóxico para el feto que el NaF , ambos en inyecciones o por vía oral en hembras recién nacidas» (24).

Fleming y Greenfield intentaron explicar sus peculiares resultados, aceptando que la «mayor toxicidad» del CaF_2 «ha podido ser debida a la utilización de dos iones de flúor de CaF_2 comparado con uno de NaF » (24). Pero su explicación no es válida por dos razones: En primer lugar, porque el flúor es definitivamente menos aprovechable en forma de CaF_2 que de NaF . En segundo lugar, porque los animales que recibieron CaF_2 obtuvieron menos flúor en total. Seiscientos microorganismos de CaF_2 proporcionaron 293 microorganismos de flúor, mientras que 1.000 microorganismos de NaF proporcionan 453. De donde el ratón al que se le administró CaF_2 recibió solamente dos tercios de flúor comparado con los otros, es decir, una forma menos aprovechable. No obstante, el CaF_2 era mucho más tóxico.

Nuestra atención se dirigió a otro interesante efecto paradójico del flúor. Balogh y Petrucz encontraron que la fermentación por las bacterias orales era inversamente proporcional a la presencia de NaF en dos diferentes concentraciones (25). Un ejemplo adicional de estimulación por el flúor han sido participado en términos de activación de la descomposición de los HC por bajas concentraciones de este halógeno (26). Estos hallazgos contradicen la absorción más arriba mencionada de oxígeno por el catabolismo del flúor por las bacterias, comparándolo con el material no fluorurado del diente (16, 23).

REFERENCIAS

1. ALBER, A. 1958. Metal binding ag. en chemath.; by chelation, University Press Cambridge.
2. EAGLE, H., y colb. 1948. J. Exp. Med., 88, 99.
3. MUROMA, A. 1958. Annls. Med. Exp. et Bio. Fenn., Vol. 36, Suplmt. 6.
4. GOKSORY, J. 1955. Physio. Plantum., 8, 719.
5. URL, W. 1959. Protoplasma, 51, 338.
6. CANNELL, W. A. 1960. Med. and Dent. Asp. Fluord., London.
7. McNULTY y colb. 1960. Science, 132, 1533.
8. REINER, J. M. 1947. J. Gen Physiol., 30, 367.
9. APPLEGATE, H. G., y colb. 1960. Amer. J. Bot., 47, 339.

10. REINER, J. M. 1955. Arch. Biochem. Biophys., 56, 165.
11. GOLTERMAN, H. L. 1960. Act. Bot. Neerld., 9, 1.
12. KUTATELADZE, A. A., y colb. 1960. Soobschniya Akad., SSR, 24, 163.
13. LEE, C. F., y colb. 1939. Stay of metblsmo. etc. in canned salmon. B. of Fisheries, Washington D. C.
14. MARCOVITCH y colb. 1937. Cryolite spray and human teeth, Tenn. Agr. Exp. Full, núm. 162.
15. SCHATZ y colb. Some concentr. peculiar. biolog. actv. of fluor., Biochem. Pharm, 8, 77, 1961.
16. SCHATZ y colb. 1956. J. New Jersey. St. Dent. Soc. 27, 36.
17. SCHATZ y colb. 1957. Stomatolg. Athenes, 14, 35.
18. DARLING y colb. 1959. J. Dent. Res., 38, 1226.
19. LITTLE, K. 1959. J. Royal Microscopcal. Soc. I y II, 78, 58.
20. SEPPILLI, A., y colb. 1956. Giornale di Biochem., 5, 180.
21. PLANTHER, C. H., y colb. 1957. Deutsch. Zahn. Mund. Kief., 27, 374.
22. STOUT, P. R. Cobalt, sod. etc. supplies for animals. Paper n. 21 Amr. Chem. Soc. Miami, Florida, April, 7-12, 1957.
23. SCHATZ y colb. 1957. New York State Dent. J., 23, 197.
24. FLEHING, H. S., y colb. 1954. J. Dent. Res., 33, 780.
25. BALOGH, K., y colb. 1961. Vitalstoff Zivilist. Krnk., 6, 10.
26. BRAHSTEDT, F., y colb. 1956. Naturwisschftn., 43, 109.

CURSILLO POR EL DR. FONT BUXO

Del día 4 al 9 de marzo de 1963 tendrá lugar, en Madrid, un cursillo sobre «Prótesis fija», dirigido por el Dr. José Font Buxó, con casos clínicos, presentación gráfica y demostración gráfica y demostraciones clínicas y de laboratorio.

Del día 1 al 6 de abril de 1963 tendrá lugar un cursillo sobre «Prótesis completas», en madrid, dirigido por el Dr. José Font Buxó. El programa será con casos clínicos, presentación gráfica y demostraciones de clínica y laboratorio.

El número de inscripciones será limitado a diez; el precio de la inscripción será de 4.000 pesetas. Para informes, dirigirse al Dr. José Font, Avenida del Generalísimo, 30, Madrid-16.