

## Artículo original

# Riesgos en el embarazo por la exposición a Fluoruros presentes en el agua

Sánchez Castillo Y. (1), Atilano López C. (2), Valdez Jiménez L. (2), Rocha-Amador DO. (1)

(1) Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, (2) Departamento Artes, Humanidades y Culturas Extranjeras. Laboratorio de Psicobiología. Centro Universitario de los Lagos, Universidad de Guadalajara.

## Introducción

El flúor (F) es uno de los contaminantes inorgánicos naturales en agua de consumo humano más ampliamente distribuidos en el mundo, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), (2006). Este elemento se encuentra frecuentemente en unidades geológicas por donde circula el agua subterránea. Las más altas concentraciones de F se han encontrado en aguas subterráneas como resultado de la interacción agua-roca y la tendencia en los sistemas de flujo subterráneo a desarrollar las condiciones físicas y geoquímicas favorables para su movilización y acumulación. El F se encuentra asociado con minerales tales como cuarzo, feldspatos, fluorita y apatita (Smedley and Kinniburgh, 2013). Esto ha dado a lugar que acuíferos en varias partes del mundo presenten enriquecimiento natural de F en los suministros de agua en los cuales se han encontrado concentraciones mayores a los límites establecidos por la OMS (2006) de 1.5 mg/L. Países como India, China, Sri Lanka, España, Holanda, Italia y México han reportado la presencia de F en agua. En México, algunos de los estados de la República han reportado concentraciones de F por encima de las recomendaciones de la OMS y de las Normativas mexicanas (NOM-127-SSA1-1994). Éstos son: Sonora (0.2 - 7.8 mg/l), Durango (0.03 - 22.0 mg/l), San Luis Potosí (0.3 - 5.8 mg/l), Guanajuato (0.2 - 8 mg/l) y Jalisco (1.5-7.8 mg/l) (Hurtado-Jiménez and Gardea-Torresdey 2005; Betancourt Lineares Armando, Irigoyen Camacho Maria Esther, Mejía González Adriana, Zepeda Zepeda Marco 2013).

En zonas afectadas con tóxicos ambientales puede ocurrir prácticas o conductas por parte de la población que incrementan la exposición a dichas sustancias. Estudios previos señalan que de un 60 a un 90% de la población residente de zonas con altas concentraciones de F utilizan el agua corriente para la preparación de alimentos y como agua de bebida (Rocha-Amador et al., 2008). De tal manera que, considerando que la

biodisponibilidad del F por la vía oral es alta (80% al 100%), alimentos contaminados y el consumo directo de agua representan en estos sitios las principales vías de exposición (ATSDR, 2003). Los efectos relacionados a la exposición a flúor en agua son la fluorosis dental y esquelética. No obstante, estudios recientes también se ha asociado con efectos endócrinos y neurológicos (Aggarwal, 2013; Gopalakrishna, 2002). En este documento se presenta una revisión de los efectos reportados en ambos sistemas y sus repercusiones en el embarazo.

## Efectos endocrinos causados por Fluoruros y sus repercusiones en el embarazo

La glándula tiroides parece ser un órgano blanco del F, en los años 50, se utilizaba como tratamiento para disminuir la actividad tiroidea en pacientes con hipertiroidismo (Galletti And Joyet, 1958). Un consumo prolongado de altas concentraciones de F en el agua se ha asociado con una disminución del tamaño de la glándula tiroides (F en el agua 3.4 a 3.8 mg/l), una disminución de los niveles de triyodotironina ( $T_3$ ) y tiroxina ( $T_4$ ) y un aumento de la hormona estimuladora de la tiroides (TSH) (Hosur et al., 2012). En consecuencia, recientemente se ha revelado una prevalencia de hipotiroidismo 1.4 veces mayor en áreas de donde la concentración en el agua es entre 0.3 y 0.7 mg/l y 1.6 veces mayor en áreas con concentraciones mayores a 0.7 mg/l, principalmente en personas mayores a 40 años; (OR =1.935; IC<sub>95%</sub> 1.388 a 2.699; N=7935) (Peckham et al. 2015). Estudios en animales de laboratorio expuestos a altas concentraciones de F, demuestran resultados similares. Ratas expuestas a dosis de 20 mg/kg/día de F durante un periodo de 30 días presentan anomalías estructurales de los folículos tiroideos (Sankar 2014.)

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) los trastornos tiroideos en mujeres jóvenes en edad

reproductiva son más comunes que en los hombres. Su incidencia llega a estar cerca del 1% y 2% de la población mundial; sin embargo, el hipotiroidismo subclínico es más frecuente y puede llegar hasta un 15% en las mujeres (Mariscal Hidalgo et al., 2015). La glándula tiroidea es fundamental para la embriogénesis y maduración fetal, particularmente en el crecimiento, desarrollo y buen funcionamiento del sistema nervioso central (SNC) (Bernal, 2002). El embarazo afecta la función tiroidea de varias maneras, representando una condición en donde existe un mayor estrés de la glándula tiroidea, debido a una mayor demanda de síntesis y secreción de hormonas tiroideas. Durante el embarazo, el feto es incapaz de producir y regular la secreción de hormonas tiroideas y depende principalmente de la producción de hormonas tiroideas maternas (Saki et al., 2014). Por lo tanto, afectaciones sobre la glándula tiroidea por la exposición al F durante el embarazo puede poner el riesgo el desarrollo normal de este.

### Efectos neurológicos causados por Fluoruros y desarrollo del niño

El F tiene la capacidad de atravesar la barrera placentaria (ATSDR 2003, Vahter 2009) debido a que el desarrollo del SNC se inicia en la tercera semana de gestación y su maduración continua hasta la adolescencia (Selevan, 2000). Estudios en animales de experimentación apoyan esa teoría debido a que se ha observado que ratas expuestas a altas dosis de F (100 y 200 mg/l en agua) durante la gestación presentan alteraciones en el aprendizaje y memoria (Basha y Begun, 2011). Un estudio realizado en 10 fetos abortados de zonas con fluorosis endémica reportó una alteración en ciertos neurotransmisores y enzimas encargadas en recepción de estos, en comparación con los niveles vistos en fetos abortados de una zona no endémica (Yu et al., 2008). Los autores de este trabajo sugieren que la acumulación de F en el tejido cerebral puede interrumpir la síntesis de ciertos neurotransmisores y receptores en las células nerviosas, produciendo una displasia neural u otros daños (Yu et al., 2008).

Estudios clínico-epidemiológicos realizados en población infantil (6 a 12 años) residente de sitios contaminados con F, sugieren que este contaminante afecta la integridad del Sistema SNC (Bhatnagar et al., 2006; Rocha-amador et al., 2007; Shivarajashankara et al., 2001). El principal efecto asociado es una disminución del Coeficiente Intelectual (CI) por la exposición crónica a este compuesto (Li et al., 1995; Poureslami et al., 2011; Rocha-amador et al., 2007; Poureslami et al., 2011). La concentración promedio de F en agua reportados en las zonas donde se ha reportado este efecto van desde los 2.2 hasta 3.94 mg/l, comparados con

residentes en zonas control (<0.41 mg/l). Se ha observado una disminución del CI de 6 hasta 20 puntos (Choi et al., 2015; Karimzade et al., 2014; Trivedi MH, 2012). Algunas Asociaciones de Psicología, señalan que individuos con bajos puntajes en el CI tienen tendencias al fracaso escolar y a la violencia (Baker-Henningham and López Boo, 2014).

Por otra parte, algunos estudios mencionan que la atención, memoria y organización viso-espacial son las principales funciones afectadas (Calderón et al., 2003; Jiang et al., 2014). Datos obtenidos en animales de experimentación, confirman la neurotoxicidad del F. Estos han demostrado un déficit cognoscitivo dependiente de la dosis y del sexo, identificando al hipocampo como la principal región de acumulación (Mullenix P.J. y col., 1995). Así mismo Shivarajashankara y colaboradores observaron cambios histológicos en el hipocampo, amígdala, corteza y cerebelo en ratas expuestas crónicamente a 100 mg/l de F en agua (Shivarajashankara Y. M. y col., 2002), a esta concentración los niveles de F en el plasma de las ratas son similares a los niveles de F en plasma de individuos expuestos a concentraciones de 5 a 10 mg/L de F en agua (Mullenix, P. J., y col., 1995). Debido a estos estudios en humanos y animales actualmente el F se encuentra enlistado como nuevo neurotóxico (Grandjean and Landrigan P, 2014). Una exposición "in utero" y en los primeros años de vida al F, podría ser una de las explicaciones para la neurotoxicidad.

### Conclusión

Se han asociado diversas patologías por la exposición a F presente en el agua. La toxicidad de este elemento observada en la glándula tiroidea y el SNC, nos sugiere un riesgo para la población, especialmente para mujeres en edad reproductiva ya que el F podría a la mujer antes y durante el embarazo así como al bebé durante su desarrollo en el vientre materno o en etapas posteriores. En la actualidad no hay estudios poblacionales sobre esta temática.

### Medidas de prevención

Las medidas más simples para reducir la exposición a F van desde evitar tomar y cocinar con agua de la llave, evitar la ingestión de enjuagues y pastas dentales con la presencia de este elemento así como utilizar de preferencia la sal yodada.

### Agradecimientos

Secretaría de Salud, Jurisdicción Sanitaria II por las facilidades otorgadas.

Proyecto CONACYT número 181577. Convocatoria FONSEC 2012.

**Contacto:** Sánchez Castillo Y, Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato. Noria Alta s/n, Col. Noria Alta, Guanajuato, Gto., México. Correo electrónico: drochaa@ugto.mx, Teléfono: 4737320006 ext.8129

## Referencias bibliográficas

1. Aggarwal S. 2013. "Clinical and Biochemical Profile of Deiodinase Enzymes and Thyroid Function Hormones in Patients of Fluorosis" *Aust J Basic Appl Sci* 7, 100–107.
2. Baker-Henningham H, López Boo F. 2014. "Intervenciones de estimulación infantil temprana en los países en vías de desarrollo: Lo que funciona, por qué y para quién". *Económica*, La Plata LX, 120–186.
3. Bernal J. 2002. Symposium: "Tiroides. Hormonas tiroideas y sistema nervioso central" 38–41.
4. Betancourt-Lineares A, Irigoyen-Camacho ME, Mejía-González A, Zepeda-Zepeda M, LSP. 2013. "Prevalencia de fluorosis dental en localidades mexicanas ubicadas en 27 estados y el D.F. a seis años de la publicación de la Norma Oficial Mexicana para la fluoruración de la sal". *Rev Investig Clínica* 65, 237–247.
5. Bhatnagar M, et al. 2006. "Biochemical changes in brain and other tissues of young adult female mice from fluoride in their drinking water". *Fluoride* 39, 280–284.
6. Calderón J, Ortiz-Pérez D, Yáñez L, Díaz-Barriga F. 2003. "Human exposure to metals. Pathways of exposure, biomarkers of effect, and host factors". *Ecotoxicol Environ Saf* 56, 93–103. doi:10.1016/S0147-6513(03)00053-8
7. Choi AL, et al. 2015. "Association of lifetime exposure to fluoride and cognitive functions in Chinese children: a pilot study". *Neurotoxicol Teratol* 47, 96–101. doi:10.1016/j.ntt.2014.11.001
8. Galletti PM, Joyet G. 1958. "Effect of fluorine on thyroidal iodine metabolism in hyperthyroidism". *J Clin Endocrinol Metab*.
9. Gopalakrishna P. 2002. "Changes in the brain of rats fluoride intoxicated" *No histological cnaqps* 35, 12–21.
10. Hosur MB, Puranik RS, Vanaki S, Puranik SR. 2012. "Study of thyroid hormones free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4) and thyroid stimulating hormone (TSH) in subjects with dental fluorosis". *Eur J Dent*.
11. Hurtado-Jiménez R, Gardea-Torresdey J. 2005. Estimación de la exposición a fluoruros en Los Altos de Jalisco, México. *Salud Publica Mex* 47, 58–63. doi:10.1590/S0036-36342005000100009
12. Jiang S, et al. 2014. "Fluoride and arsenic exposure impairs learning and memory and decreases mGluR5 expression in the hippocampus and cortex in rats". *PLoS One*. doi:10.1371/journal.pone.0096041
13. Karimzade S, Aghaei M, Mahvi AH. 2014. "Investigation of intelligence quotient in 9-12-year-old children exposed to high- and low-drinking water fluoride "in West Azerbaijan Province, Iran. *Fluoride* 47, 9–14.
14. Li XS, Zhi JL, Gao RO. 1995. Effect of fluoride exposure on intelligence in children. *Fluoride - Q Reports* 28, 189–192.
15. Mariscal-Hidalgo AI, Lozano-Alonso JE, Vega-Alonso T. 2015. [Prevalence and clinical characteristics of subclinical hypothyroidism in an opportunistic sample in the population of Castile-León (Spain)]. *Gac Sanit* 29, 105–111. doi:10.1016/j.gaceta.2014.10.007
16. Peckham S, Lowery D, Spencer S, Peckham S. 1136. Are fluoride levels in drinking water associated with hypothyroidism prevalence in England? A large observational study of GP practice data and fluoride levels in drinking water. doi:10.1136/jech-2014-204971
17. Poureslami HR, Horri A, Khoramian S, Garrusi B. 2011. "Intelligence quotient of 7 to 9 year-old children from an area with high fluoride in drinking water". *J Dent Oral Hyg* 3, 61–64.
18. Rocha-amador D, Navarro ME, Carrizales L. 2007. "Decreased intelligence in children and exposure to fluoride and arsenic in drinking water" Disminución de la inteligencia en niños y exposición al flúor y arsénico en el agua potable. *Methods* 579–587.
19. Rocha-Amador DO, Carrizales L, Calderón J, Morales-Villegas R, Navarro ME. 2008. "Effects of fluoride and arsenic on the central nervous system" 453–458.
20. Saki F, Hossein-Dabbaghmanesh M, Zahra-Ghaemi S, Forouhari S, Ranjbar-Omrani G, Bakhshayeshkaram M. 2014. Thyroid Function in Pregnancy and Its Influences on Maternal and Fetal Outcomes. *Int J Endocrinol Metab* 12. doi:10.5812/ijem.19378
21. Sankar C, Pal S. "Ameliorative Effect of Resveratrol Against Fluoride-Induced Alteration of Thyroid Function in Male Wistar Rats". *Biological Trace Element Research* 2014. 1-3, 278–287.
22. Shivarajashankara YM, Shivashankara AR, Bhat PG, Rao SH. 2001. "Effect of fluoride intoxication on lipid peroxidation and antioxidant systems in rats". *Fluoride* 34, 108–113.
23. Smedley P, Kinniburgh D. 2013. *Essentials of Medical Geology*. doi:10.1007/978-94-007-4375-5
24. Trivedi MH, Sangai NP, Pastel RS, Payak M, VS. 2012. Assessment of Groundwater Quality Index for 3, 1–8.
25. World Health Organization, 2006. *Guías para la Calidad del Agua Potable*.
26. Yu, Y., Yang, W., Dong, Z., Wan, C., Zhang, J., Liu, J., Xiao, K., Huang, Y., Lu, B., 2008. "Sygdomme Fluorid". *Fluoride* 41, 134–138.