

Revisión sobre nuevos efectos en salud asociados a los Fluoruros

Chávez Peña M. Á.¹, Jantes Figueroa J. P.², Rodríguez Camarillo G.³, McDougall Aguilera E.⁴, Cervantes Chacón J. G.⁵, Rocha Amador D. O.⁶

^{1,2,3,4,5,6}División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato.

ma.chavezpena@ugto.mx¹, jp.jantesfigueroa@ugto.mx², g.rodriguezcamarillo@ugto.mx³, e.mcdougallaguilera@ugto.mx⁴, jg.cervanteschacon@ugto.mx⁵, drochaa@ugto.mx⁶.

Resumen

Los fluoruros (F⁻) son una forma química del flúor (F). Este puede estar presente en el ambiente, siendo el lugar más común el agua subterránea. El consumo de agua con F⁻ puede desarrollar diversas afecciones. A lo largo del artículo, se presentan diferentes trabajos que recopilan información respecto a cuatro enfermedades asociadas en la actualidad con los F⁻ (diabetes, hipotiroidismo, hipertensión y obesidad).

Palabras clave: Fluoruros; Agua; Diabetes; Hipotiroidismo; Hipertensión y Obesidad.

Introducción

El Flúor (F), es un elemento químico que se obtiene en forma de Fluoruro (F⁻) principalmente a través del agua subterránea ¹. En varias regiones del país, el agua de consumo humano no cumple con el nivel de F⁻ apropiado. De acuerdo con la NOM-127-SSA1-1994 ², el límite máximo de F⁻ en agua potable es de 1.5 mg/L. La exposición en seres humanos en su mayoría es por el consumo de agua y por alimentos preparados con esta agua (té, café, sopa) aunado a bebidas embotelladas que no cumplen con la normativa de 0.7 mg/L (NOM-201-SSA1-2015) ³. El ingreso al organismo de los F⁻ es de manera digestiva, el 90% del F⁻ ingerido se absorbe en el estómago ⁴.

El F⁻ en concentraciones bajas no es dañino, es utilizado en pastas dentales como tratamiento para combatir caries ⁵. Sin embargo, la exposición en concentraciones altas se ha asociado a enfermedades como fluorosis dental ⁶ y enfermedades neurológicas ⁵. Por otra parte, una concentración excesiva de F⁻ dentro del ser humano, puede provocar fluorosis esquelética, donde puede existir un daño permanente en huesos y en articulaciones ⁷. Durante el embarazo, el F⁻ es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica ⁸ y acumularse en el tejido cerebral ⁹, esto tiene como consecuencia cambios bioquímicos y funcionales en el sistema nervioso del feto durante el periodo de gestación. La eliminación de F⁻ del organismo es principalmente por la orina e incluso por medio del sudor ⁷. Actualmente los F⁻ se han asociado con el desarrollo de otras enfermedades no transmisibles como la diabetes ¹⁰, hipotiroidismo ¹¹, hipertensión ¹² y obesidad ¹³. El presente trabajo es una revisión bibliográfica de estas nuevas investigaciones.

Fluoruros y Diabetes Mellitus

La diabetes es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce suficiente insulina o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce ¹⁴. La insulina es una hormona que regula el azúcar en la sangre. El efecto de la diabetes no controlada es la hiperglucemia (aumento del azúcar en la sangre), que con el tiempo daña gravemente muchos órganos y sistemas, especialmente los nervios y los vasos sanguíneos ¹⁴.

Investigaciones previas muestran que los F⁻ pueden dañar la homeostasis del metabolismo de la glucosa en sangre perturbando el sistema glucosa-insulina ¹⁰. La ingesta crónica de F⁻ genera una hiperglucemia con niveles de insulina plasmática.

La administración de una dosis de F en ratas provoca una disminución en la secreción y eliminación de insulina ¹⁵. Mientras que una dosis de 40 μmol de fluoruro de sodio (NaF)/100 g de peso corporal provoca una caída inmediata de los niveles de insulina y el consiguiente aumento de glucemia ¹⁶.

Efectos similares se han observado en los humanos ¹⁷. En voluntarios, se ha demostrado que 1 hora después de la ingesta de 1,44 mmol (60 mg) de NaF, el F^- plasmático aumentó hasta 15 $\mu\text{mol/L}$ mientras que los niveles de insulina disminuyeron significativamente ¹⁶. La resistencia a la insulina inducida por la ingesta de F^- parece deberse a la disminución de la fosforilación de pp185 (IRS-1/IRS-2) y al aumento en el estado de fosforilación de serina en los tejidos que responden a la insulina, lo que resulta en una disminución de la señalización de la insulina ¹⁸.

En la tabla 1, se mencionan estudios relacionados donde evalúan este efecto.

Tabla 1. Estudios relacionados con los Fluoruros y Diabetes Mellitus

País/Referencia	Tamaño de muestra	Población/grupos	Dosis	Efecto observado
Argentina ¹⁰	20 ratas en total, 10 de ellas del grupo control y las otras 10 del grupo NaF.	Ratas Sprague Dawley hembra de 70 días de edad.	Grupo control: recibió 1 mL de agua destilada por sonda orogástrica antes de la administración de glucosa por sonda orogástrica. Grupo NaF: 7,6 mg F/kg de bw en 1 mL de agua destilada por sonda orogástrica 15 min antes de la administración de glucosa por sonda orogástrica. Se administró una dosis de glucosa (0,06 g/100 g bw) por sonda orogástrica a ratas después de 8 horas de ayuno. Se obtuvieron muestras de sangre de la vena de la cola, antes (0 min) y después de la administración de glucosa (5, 10, 15, 30, 60, 90, 120 y 180 min).	La administración de una dosis de F provoca una disminución de los niveles de insulina. La ingesta crónica de F genera hiperglucemia con niveles elevados de insulina plasmática.
India ¹⁶	Se estudiaron 25 pacientes (14 varones, 11 mujeres. El grupo control está formado por 25 personas.	Rango de edad, 15-30 años.	Grupo F: Agua de pozos poco profundos, niveles de F que oscilaban entre 2 mg/L y 13 mg/L. Grupo control: F aceptable (< 1 mg/L).	Se demostró tolerancia a la glucosa alterada en 10 de 25 (40%) pacientes con fluorosis endémica.

Brasil ¹⁹	<p>54 ratas Wistar macho. En un grupo (D) se indujo la diabetes por estreptozotocina. Grupo (DN) no se indujo la diabetes, solo se le adiciono las dosis de F como al grupo D. Cada grupo tuvo tres subgrupos (F0, F10, y F50). Cada subgrupo se dividió en 2 grupos adicionales. En uno (n=6 para cada subgrupo), se realizó una prueba de tolerancia a la insulina (ITT) intravenosa. Segundo grupo (n=12 para cada subgrupo) se recolectó sangre para la cuantificación de insulina, glucosa y F y se recolectó el hígado para F y análisis proteómico.</p>	<p>Ratas Wistar macho de 60 días de edad recién destetadas para cada grupo.</p>	<p>Cada subgrupo se expuso a F a través de agua potable a 0, 10 y 50 mg/L por 22 días.</p>	<p>Entre mayor la dosis de F, menores son los niveles de insulina y los niveles de glucosa se mantienen.</p>
Argentina ¹⁰	<p>10 ratas para cada grupo.</p>	<p>Ratas Sprague-Dawley hembra de 70 días de edad.</p>	<p>Grupo control: NaF 15 mg/L por 30 días. Segundo grupo: NaF 15 mg/L por 30 días (grupo ejercicio).</p>	<p>Existe evidencia de que la actividad física provoca un aumento en el número de receptores de insulina en el músculo, aumentando la sensibilidad del tejido a la insulina y, por tanto, a la captación de glucosa.</p>

Argentina ²⁰	32 ratas macho Sprague-Dawley.	7 semanas de edad.	En 8 grupos de 4 ratas, 4 de ellos sirvieron como controles y a los otros cuatro se les indujo la insuficiencia renal. Las ratas de los grupos Sham0, Sham1, Sham5 y Sham15 (controles) bebieron agua con 0, 1, 5 y 15 mg/L de F, respectivamente. Las ratas de los grupos NX0, NX1, NX5 y NX15 (insuficiencia renal) bebieron agua con 0, 1, 5 y 15 mg/L F, respectivamente, esto por 60 días.	Se ha demostrado que la administración oral de F inhibe la secreción de insulina en ratas y seres humanos, lo que conduce a niveles plasmáticos más bajos de la hormona. El efecto se verificó con islotes de Langerhans aislados y con cortes de páncreas, lo que indica que F probablemente interfiere con las vías de señalización de calmodulina, AMPc y proteína quinasa C.
Brasil ²¹	40 ratas	Ratas Wistar macho castradas de siete semanas de edad.	Grupo control (n=20) recibió solución de NaCl por sonda (3,2 mg Na/kg bw). Grupo F ⁻ (n=20): dosis única de NaF de una solución que contenía 1,0 mg de ion F/kg bw.	El tratamiento agudo con NaF promovió un aumento de la glucemia en sangre, pero no hubo cambios significativos en la sensibilidad a la insulina.

Fluoruros e Hipotiroidismo

El hipotiroidismo es una enfermedad crónica que involucra la reducción de la capacidad funcional de la glándula tiroidea, usualmente no es diagnosticada oportunamente y resulta en el desarrollo de sintomatología variable ²². El hipotiroidismo se ha asociado con el aumento en riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular ²³, diabetes ²⁴, entre otras patologías. Se estima que alrededor de 8% de la población adulta en México padece de hipotiroidismo clínico o subclínico ²⁵ y que, en concordancia con el resto del mundo, es más prevalente en mujeres que en hombres, siendo aquí factores de riesgo la edad, el embarazo y la menopausia ²⁶.

En las últimas décadas se ha relacionado la exposición a F⁻ con la alteración de la función tiroidea ¹¹, identificando a menores como principal grupo de riesgo. Este fenómeno se puede observar tanto en animales ^{27,28}, así como también se ha observado en humanos ^{29,30}. Un estudio realizado en China comprobó que incluso en concentraciones bajas puede existir un impacto ³¹. Un aspecto importante al desarrollo de efectos hormonales asociados al F es la cantidad de yodo (I) ingerido. Malin y colaboradores observaron que durante una deficiencia de I en conjunto con niveles elevados de F, el impacto sobre la tiroidea es mayor ³². La problemática principal con respecto a los F⁻ concierne a casos crónicos. Estudios en animales han demostrado que los efectos agudos sobre los niveles hormonales causados por estos pueden ser reversibles ³³.

En el caso de México, existen pocos estudios que relacionen los niveles de F con hipotiroidismo ¹². Ruiz-Payan y cols evaluaron 201 adolescentes y adultos jóvenes de entre años 15 y 20 de edad residentes del norte del país, encontrando evidencia de una reducción de la producción de hormonas en aquellos que presentaban con fluorosis ³⁴.

En la tabla 2, se presentan estudios relacionados con los F⁻ e hipotiroidismo.

Tabla 2. Estudios relacionados con Fluoruros e hipotiroidismo.

País/Referencia	Tamaño de muestra	Población/grupos	Dosis	Efecto
Canadá ³⁵	5785 (2671 proveen muestras biológicas). - Aproximadamente 1000 cumplían criterios de aceptación.	Hombres y Mujeres de 3 a 79 años (Muestreo sólo de 18 en adelante). No mujeres embarazadas o problema de tiroides diagnosticado No individuos con niveles de yoduro por arriba de 2.37µmol/L en sangre.	F urinario (mg/L; 0.34-1.73 mg/L). Yoduro en orina (µmol/L; 0.28-1.52 µmol/L). F en agua de consumo (mg/L; 0.0-0.60 mg/L).	Niveles elevados de F en orina en adultos no se asoció a niveles más altos de TSH. Exposición a F por sí misma no contribuye a disfunción tiroidea. Niveles moderados-altos de insuficiencia de yodo, acompañado con niveles altos de F sí contribuye a elevar niveles de TSH.
China ³⁶	571	Niños Se excluye: Aquellos con condiciones que afecten IQ, disfunción tiroidea previa, exposición a afecciones durante el embarazo, poco tiempo de residencia en el área).	F en agua de consumo (mg/L; 0.2-3.9 mg/L). F urinario (mg/L; 0.01-5.54 mg/L).	Exposición a F está inversamente relacionado con resultados de IQ, niveles de TT ₄ y FT ₄ . Asociado positivamente con niveles de TSH. Niveles altos de TT ₃ y FT ₃ pueden estar asociados a inteligencia normal-elevada. TSH podría mostrar un efecto modificador de resultados de IQ, asociado a F en orina.
Irán ³⁷	198 casos 213 controles	Casos; sexo indistinto, 20-70 años. Control: sexo indistinto, 20-60 años. Descartar si hay disfunción tiroidea previamente diagnosticada.	F en agua de consumo (mg/L).	Los valores de TSH incrementan al igual que incrementa la exposición a F, incluso con exposiciones generalmente bajas. Fluoruros tienen un impacto en función tiroidea, especialmente en niveles de TSH y T ₃ .

Inglaterra ³⁵	7022	Adultos mayores de 40, sexo indistinto.	F en agua en zona donde fluoraban agua (0.22 mg/L).	<p>Niveles más altos de F en agua de consumo aporta una contribución útil para predecir la prevalencia de hipotiroidismo.</p> <p>Se encontró que existen más reportes de hipotiroidismo en áreas donde se practica la fluorización del agua de consumo que en aquellas que no (casi el doble de prevalencia).</p> <p>OR=1.5 (1.156 to 2.041).</p> <p>OR* ajustado= 1.9 (1.388 to 2.699) (Ajustado a población mayor de 40 años, mujer).</p>
India ³⁴	293	Niños generalmente sanos, residentes en la zona por toda su vida.	<p>F en agua de consumo (0.01-2 mg/L).</p> <p>F en suero (mg/L).</p>	<p>La ingesta a largo plazo de agua naturalmente fluorada parece no tener efecto en la función tiroidea de niños con estado nutricional normal y consumo adecuado de yodo.</p>
Turquía ³⁸	261	Niños 10-15 años, residentes de zona con fluorosis endémica.	<p>F en orina (0.48±0.24 mg/L).</p> <p>Yoduro en orina (93.12±38.51 µg/L).</p>	<p>Se concluye que la exposición a F afecta a la glándula tiroidea, aunque relativamente poco. Se plantea que la fluorosis incrementa el volumen tiroideo en niños con fluorosis después de la pubertad.</p>

Fluoruros e Hipertensión

La hipertensión arterial es una enfermedad de tipo crónica que se caracteriza por un aumento en la presión sanguínea que sobrepasa los límites normales de esta (140/90 mmHg) ³⁹. Cuando el paciente no tiene una causa conocida y confirmada de hipertensión se le llama hipertensión primaria o esencial. La hipertensión de tipo secundaria es la categoría en la que se las causas de esta se dan como consecuencia de algún otro padecimiento médico o incluso factores ambientales del paciente que pueda cambiar su estado de salud ^{40,41}.

Loya y Fierro (2020) menciona que algunas sustancias esteroideas aumentan la retención de sodio y agua (síntomas de la hipertensión arterial), el 9-alfa fluorados pueden provocar el aumento de la presión arterial por estímulo del receptor mineralocorticoides ¹².

En años recientes se han realizado estudios epidemiológicos que relacionan problemas de hipertensión con la exposición a F-. Amini y colaboradores (2011)., evaluaron la asociación entre los niveles de F- en el agua y la presión sanguínea de niños. Fue un diseño del tipo ecológico, encontrando una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de F-en el agua y la prevalencia de hipertensión en hombres (r=0.48, p=0.007), mujeres (r=0.36, p=0.048), y toda la población (r=0.495, p=0.005) ⁴². Estos

resultados concuerdan con el estudio realizado por Yousefi y cols., donde valoraron el riesgo cardiovascular a través de parámetros como presión sanguínea, índice de masa corporal (IMC), circunferencia de la cintura y relación cintura-cadera con la ingesta de F⁻. Seleccionaron áreas de estudio con diferentes concentraciones de F⁻ (10.1, 7.6, 4.02, 0.79 mg/L). Seleccionaron 190 adultos (29 a 43 años) de las zonas de alta exposición a F⁻ y 156 (27 a 42 años) de la zona de baja exposición a F⁻. La odds ratio de hipertensión en los residentes que bebían agua con altas concentraciones de F⁻ fue mayor que los residentes que bebían agua con bajas concentraciones de F⁻ (OR 2.3, 1.03–5.14). En este estudio el modelo de regresión logística demostró que la edad ($p < 0.001$), el género ($p = 0.018$), el IMC ($p = 0.015$), y los niveles de F⁻ en agua de la llave ($p = 0.041$) tenían una relación estadísticamente significativa con un incremento de presión sanguínea⁴³. En la tabla 3 se presentan los estudios mencionados y relacionados con F⁻ e hipertensión.

Tabla 3. Estudios relacionados con los Fluoruros e Hipertensión

<i>País/Referencia</i>	<i>Tamaño de muestra</i>	<i>Población/grupos</i>	<i>Dosis</i>	<i>Efecto</i>
<i>Irán</i> ⁴²	<i>No se menciona</i>	<i>Niños 6 a 9 años</i>	<i>Provincias con niveles de F⁻ en agua de 0.23 a 1.86 mg/L</i>	<i>Correlación estadísticamente significativa entre los niveles de F⁻ en el agua y la prevalencia de hipertensión en hombres ($r = 0.48$, $p = 0.007$), mujeres ($r = 0.36$, $p = 0.048$), y toda la población ($r = 0.495$, $p = 0.005$)</i>
<i>Irán</i> ⁴³	<i>190</i>	<i>Adultos (29 a 43 años)</i>	<i>Áreas de estudio con diferentes concentraciones de F⁻ (10.1, 7.6, 4.02, 0.79 mg/L).</i>	<i>La odds ratio de hipertensión en los residentes que bebían agua con altas concentraciones de F⁻ fue mayor que los residentes que bebían agua con bajas concentraciones de F⁻ (OR 2.3, 1.03–5.14).</i>

Fluoruros y Obesidad

La obesidad es una enfermedad compleja caracterizada por un incremento de masa corporal y un exceso de grasa acumulada en los adipocitos⁴⁴. Una relación fuerte entre la exposición a F⁻ y la obesidad ha sido reportada. La fluorosis también puede causar daños en el sistema nervioso, el músculo esquelético, los riñones, el hígado, el sistema cardiovascular, el sistema urinario, el sistema reproductivo y las glándulas endocrinas⁴⁵.

Según Karawya F. y colaboradores (2015), los halógenos tóxicos bloquean los receptores de yodo (I) en nuestro cuerpo y causan enfermedades entre las que se encuentra la obesidad. Como ya mencionamos anteriormente el F⁻ es más tóxico cuando hay una deficiencia de I¹³. Un estudio realizado en ratones con dieta alta en grasas (HFD) y agua con F⁻, mostró que se podía desencadenar la exacerbación de la obesidad en los ratones, debido a que el F⁻ deterioró la barrera intestinal y activó la señalización del receptor tipo Toll 4 (TLR4) para inducir la obesidad, que fue verificado en ratones TLR4^{-/-}. Además, el F⁻ podría deteriorar la microbiota intestinal en ratones con HFD⁴⁴.

Otro estudio realizado en una población de ratas albinas a las cuales se les administró agua con NaF a 200 mg/L menciona que los niveles hormonales de T3, T4 y TSH disminuyeron; esto podría explicarse por la competencia de F⁻ para los sitios de los receptores de TSH, lo que interfiere con el actividad de las enzimas desyodasas que catalizan la des yodación, el F⁻ presentó efecto sobre la actividad de las proteínas de transporte, afectando su secreción y el tráfico vesicular a través de proteínas de transporte que se sintetizan en el RE. Por lo que al estar disminuidos los niveles de T3, T4 y TSH el aumento de peso es más fácil y con ello puede desarrollarse la obesidad ¹³.

Un estudio realizado en la ciudad de Tianjin en el noreste de China, donde hay una alta fluoración en el agua, se analizó a 2430 niños de edad promedio de 10 años y observaron que había una relación entre exposición de niños en edad escolar a un nivel bajo a moderado de F⁻ fue positivamente asociado con la puntuación del IMC y la prevalencia de sobrepeso/obesidad, además, los resultados sugieren que el género y el nivel educativo paterno pueden modificar la relación de los resultados ⁴⁶.

En la tabla 4 se presentan los estudios relacionados con fluoruros y obesidad.

Tabla 4. Estudios relacionados con los Fluoruros y Obesidad.

<i>País/Referencia</i>	<i>Tamaño de muestra</i>	<i>Población/ grupos</i>	<i>Dosis</i>	<i>Efecto</i>
<i>China</i> ⁴⁵	<i>289 personas (114 varones y 175 mujeres).</i>	<i>40-60 años</i>	<i>Efecto. Grupo F: Agua con niveles de F de 1.21 mg/L hasta 7.83 mg/L.</i>	<i>Se observó que 74 personas presentaban fluorosis esquelética.</i>
<i>China</i> ⁴⁶	<i>2430 niños residentes del área (Tianjin, China).</i>	<i>7-13 años</i>	<i>Análisis de agua y orina. Niveles de F en agua con límite de detección de 0.01 mg/L.</i>	<i>Hay una relación entre exposición de niños en edad escolar a un nivel bajo a moderado de F. Fue positivamente asociado con la puntuación del IMC y la prevalencia de sobrepeso/obesidad.</i>
<i>Egipto</i> ¹³	<i>30 ratas albinas machos.</i>	<i>3 grupos de ratas.</i>	<i>Exposición de 3 grupos de ratas albinas se administró NaF en agua (200 mg/L) mediante un tubo orogástrico, se analizaron las hormonas tiroideas y la tiroides después de 1 mes de tratamiento.</i>	<i>Se mostró una disminución de los niveles de hormonas.</i>
<i>China</i> ⁴⁴	<i>9 grupos de ratones.</i>	<i>9 grupos de ratones.</i>	<i>Exposición de 9 grupos de ratones, se analizaron diferentes parámetros para observar si al administrarles agua con F y tener una dieta alta en grasas se desarrollaba obesidad.</i>	<i>Se observó que el F tiene interacción en algunos receptores tipo Toll (TLR4), además de que afecta la microbiota gastrointestinal.</i>

Conclusiones

En México, existen zonas con agua de consumo que no cumplen con las normatividad permitida, lo que lleva a que un alto número de población esté en riesgo de exposición a este contaminante. Los principales efectos asociados a los F- es la fluorosis dental, fluorosis esquelética y en el neurodesarrollo sin embargo, como se presenta en esta revisión los F- se han asociado a otras patologías como la diabetes mellitus, el hipotiroidismo, hipertensión y obesidad. En conjunto, estas enfermedades se han asociado al desarrollo de síndromes metabólicos y problemas cardiovasculares que ponen en riesgo a la población. La presente revisión bibliográfica nos lleva a la conclusión de que existe la necesidad de desarrollar más evidencia científica sobre el desarrollo de estas patologías en población mexicana expuesta a este contaminante así como tomar acciones en materia de comunicación para la reducción de riesgos en las poblaciones afectadas.

Referencias

- ¹ Huizar Álvarez, R., Carrillo Rivera, J. J., & Juárez, F. (2016). Fluoruro en el agua subterránea: niveles, origen y control natural en la región de Tenextepango, Morelos, México. *Investigaciones Geográficas*, 90. <https://doi.org/10.14350/rig.47374>
- ² *Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-127-SSA1-1994, Salud ambiental. Agua para uso y consumo humano. Límites permisibles de calidad y tratamientos a que debe someterse el agua para su potabilización* - CONAMER. (2000). GOB. Recuperado julio de 2022, de <https://catalogonacional.gob.mx/FichaRegulacion?regulacionId=14351>
- ³ *Norma Oficial Mexicana NOM-201-SSA1-2015, Productos y servicios. Agua y hielo para consumo humano, envasados y a granel. Especificaciones sanitarias* - CONAMER. (2015, 22 diciembre). GOB. Recuperado julio de 2022, de <https://catalogonacional.gob.mx/FichaRegulacion?regulacionId=92094>
- ⁴ Valdez-Jiménez, L., Soria Fregozo, C., Miranda Beltrán, M., Gutiérrez Coronado, O., & Pérez Vega, M. (2011). Efectos del flúor sobre el sistema nervioso central. *Neurología*, 26(5), 297–300. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2010.10.008>
- ⁵ Romero, V., Norris, F. J., Ríos, J. A., Cortés, I., González, A., Gaete, L., & Tchernitchin, A. N. (2017). Consecuencias de la fluoración del agua potable en la salud humana. *Revista médica de Chile*, 145(2), 240–249. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872017000200012>
- ⁶ Patil, M. M., Lakhkar, B. B., & Patil, S. S. (2018). Curse of Fluorosis. *The Indian Journal of Pediatrics*, 85(5), 375–383. <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2574-z>
- ⁷ Huerta Olvera, S. G. (Ed.). (2022). Capítulo 10. Arsénico y fluoruro. En *Toxicología ambiental clínica y cotidiana: Bases y casos de estudio* (1.a ed., pp. 127–137). El manual moderno.
- ⁸ Varner, J. A., Jensen, K. F., Horvath, W., & Isaacson, R. L. (1998). Chronic administration of aluminum–fluoride or sodium–fluoride to rats in drinking water: alterations in neuronal and cerebrovascular integrity. *Brain Research*, 784(1–2), 284–298. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(97\)01336-x](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(97)01336-x)
- ⁹ Du, L., Wan, C., Cao, X., Liu, J. (1992). The effect of fluorine on the developing human brain. *Chinese Journal of Pathology*, 21(4), 218–220.
- ¹⁰ Lombarte, M., Fina, B.L., Lupion, P.M., Lupo, M., & Rigallia, A. (2016). In vivo measurement of the effects of fluoride on glucose homeostasis: an explanation for fluoride-induced lowering of IQ and insulin resistance. *Fluoride*, 49(3), 204.
- ¹¹ Bürgi, H., Siebenhüner, L., & Miloni, E. (1984). Fluorine and thyroid gland function: A review of the literature. *Klinische Wochenschrift*, 62(12), 564–569. <https://doi.org/10.1007/bf01728174>
- ¹² Loya Fierro, O. (2020). ASOCIACIÓN ENTRE FUNCIÓN TIROIDEA Y EXPOSICIÓN A FLUORURO EN NIÑOS DE LA CIUDAD DE CHIHUAHUA - REPOSITORIO INFORMÁTICO INSTITUCIONAL. <http://repositorio.uach.mx/383/>

- ¹³ Karawya, F. S., Zahran, N. M., & Azzam, E. Z. (2015). Is water fluoridation a hidden cause of obesity? Histological study on thyroid follicular cells of albino rats. *The Egyptian Journal of Histology*, 38(3), 547–557. <https://doi.org/10.1097/01.ehx.0000470830.83093.88>
- ¹⁴ OPS/OMS - Diabetes. (s. f.). Organización Panamericana de la Salud. Recuperado 12 de julio de 2022, de https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&id=4475&layout=blog&Itemid=40610&lang=es&limitstart=15
- ¹⁵ Rigalli, A., Ballina, J. C., Roveri, E., & Puche, R. C. (1990). Inhibitory effect of fluoride on the secretion of insulin. *Calcified Tissue International*, 46(5), 333–338. <https://doi.org/10.1007/bf02563825>
- ¹⁶ Trivedi, N., Mithal, A., Gupta, S.K & Godbole, M.M. (1993). Deterioro reversible de tolerancia a la glucosa en pacientes con fluorosis endémica. Grupo de estudio colaborativo de fluoruro. *Diabetologia*. 36(9):826–828.
- ¹⁷ Chiba, F.Y., Colombo, N.H., Shirakashi, D.J., da Silva, V.C., Saliba Moimaz, S.A., Saliba Garbin, C.A., Antoniali, C & Sumida, D.H. (2012). El tratamiento con NaF aumenta las concentraciones de TNF α y resistina y reduce la señal de insulina en ratas. *J Fluor Chem*, 136:3–7.
- ¹⁸ Chiba, F.Y., Colombo, N.H., Shirakashi, D.J., de Souza, W.D., Saliba Moimaz, S.A., Saliba Garbin, C.A., Silva, C.A & Sumida, D.H. (2010). La señal de insulina disminuye en el músculo pero no en el hígado de ratas macho castradas debido a la exposición crónica al fluoruro. *Fluoruro*. 43(1):25–30.
- ¹⁹ Lobo, J.G., Leite A.L, Pereira, H.A., et al. (2015). La exposición a niveles bajos de fluoruro aumenta la sensibilidad a la insulina en la diabetes experimental. *Revista de Investigación Dental*.94(7):990-997. <https://doi.org/10.1177/0022034515581186>
- ²⁰ Lupo, M., Buzalaf, M.A & Rigalli, A. (2011). Efecto del agua fluorada sobre los niveles de insulina en plasma y la homeostasis de la glucosa en ratas con deficiencia renal. *Investigación Biológica de Elementos*. 140(2):198-207. <https://doi.org/10.1007/s12011-010-8690-5>
- ²¹ Menoyo, I., Puche, R.C & Rigalli, A. (2008). Fluoride-induced resistance to insulin in the rat. *Fluoride*, 41 (4), 260-9.
- ²² Roberts, C.G., & Ladenson, P.W. (2004). Hypothyroidism. *The Lancet*, 363(9411), 793–803. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)15696-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)15696-1)
- ²³ Biondi, B., & Klein, I. (2004). Hypothyroidism as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Endocrine*, 24(1), 001–014. <https://doi.org/10.1385/endo:24:1:001>
- ²⁴ Gronich, N., Deftereos, S. N., Lavi, I., Persidis, A. S., Abernethy, D. R., & Rennert, G. (2015). Hypothyroidism Is a Risk Factor for New-Onset Diabetes: A Cohort Study. *Diabetes Care*, 38(9), 1657–1664. <https://doi.org/10.2337/dc14-2515>
- ²⁵ Sánchez-Romero, L.M, Barquera, S., Campos, I. (2012). Concentraciones séricas de hormona estimulante de tiroides (TSH) en niños, adolescentes y adultos mexicanos. Resultados de la ENSANUT 2006. México: Instituto Nacional de Salud Pública.
- ²⁶ Dunn, D., & Turner, C. (2016). Hypothyroidism in Women. *Nursing for Women's Health*, 20(1), 93–98. <https://doi.org/10.1016/j.nwh.2015.12.002>
- ²⁷ Zhan, X., Li, J., Wang, M., & Xu, Z. (2006). Effects of fluoride on growth and thyroid function in young pigs. *Fluoride* 39(2)95–100.
- ²⁸ Dhurvey, V., Patil, V & Thakare, M. (2017). Effect of sodium fluoride on the structure and function of the thyroid and ovary in albino rats. *Fluoride* 50(2,)235–246.
- ²⁹ Susheela, A.K., Bhatnagar, M., Vig, K & Mondal, N.K. (2005). Excess fluoride ingestion and thyroid hormone derangements in children living in Delhi, India. *Fluoride*,38(2):98–108.

- ³⁰ Ahmed, I., Ghuman, F., Salman, S., & Fatima, I. (2022). Does drinking water with raised fluoride content affect the thyroid hormone status: A study from Tharparker Pakistan. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 72(2), 228–230. <https://doi.org/10.47391/JPMA.481>
- ³¹ Wang, M., Liu, L., Li, H., Li, Y., Liu, H., Hou, C., Zeng, Q., Li, P., Zhao, Q., Dong, L., Zhou, G., Yu, X., Liu, L., Guan, Q., Zhang, S., & Wang, A. (2020). Thyroid function, intelligence, and low-moderate fluoride exposure among Chinese school-age children. *Environment International*, 134, 105229. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105229>
- ³² Malin, A. J., Riddell, J., McCague, H., & Till, C. (2018). Fluoride exposure and thyroid function among adults living in Canada: Effect modification by iodine status. *Environment International*, 121, 667–674. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.09.026>
- ³³ Bouaziz, H., Soussia, L., Guermazi, F., Zeghal, N. (2009). Fluoride-induced thyroid proliferative changes and their reversal in female mice and their pups. *Flouride* 38(3):185–192.
- ³⁴ Ruiz-Payan, A. (2006). *Chronic effects of fluoride on growth, blood chemistry and thyroid hormones in adolescents residing in three communities in Northern Mexico*. ScholarWorks@UTEP. <https://scholarworks.utep.edu/dissertations/AAI3214004/>
- ³⁵ Kheradpisheh, Z., Mirzaei, M., Mahvi, A. H., Mokhtari, M., Azizi, R., Fallahzadeh, H., & Ehrampoush, M. H. (2018). Impact of Drinking Water Fluoride on Human Thyroid Hormones: A Case- Control Study. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20696-4>
- ³⁶ Peckham, S., Lowery, D., & Spencer, S. (2015). 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. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 69(7), 619–624. <https://doi.org/10.1136/jech-2014-204971>
- ³⁷ Shanbhog, R., Shaik, N., Nandlal, B., & Tippeswamy, H. (2019). Fluoride and thyroid function in children resident of naturally fluoridated areas consuming different levels of fluoride in drinking water: An observational study. *Contemporary Clinical Dentistry*, 10(1), 24. https://doi.org/10.4103/ccd.ccd_108_18
- ³⁸ Kutlucan, A., Kale Koroglu, B., Numan, M., Aydin, Y., Baltaci, D., Akdogan, M., Ozturk, M., Vural, H., & Ermis, F. (2013). The investigation of effects of fluorosis on thyroid volume in school-age children. *Medicinski glasnik : official publication of the Medical Association of Zenica-Doboj Canton, Bosnia and Herzegovina*, 10(1), 93–98.
- ³⁹ *Presión arterial alta (hipertensión) - Síntomas y causas - Mayo Clinic*. (2021, 1 julio). Mayo clinic. Recuperado 20 de junio de 2022, de <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/high-blood-pressure/symptoms-causes/syc-20373410>
- ⁴⁰ *Hipertensión secundaria - Síntomas y causas - Mayo Clinic*. (2021, 29 julio). MAYO CLINIC. Recuperado julio de 2022, de <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/secondary-hypertension/symptoms-causes/syc-20350679>
- ⁴¹ McKean, S., Ross, J., Dressler, D., & Scheurer, D. (2016b). Secondary hypertension. In *Principles and Practice of Hospital Medicine* (2nd ed.) [Libro electrónico]. McGraw Hill / Medical. <https://accessmedicine.mhmedical.com>
- ⁴² Amini, H., Taghavi Shahri, S.M., Amini, M., Ramezani Mehrian, M., Mokhayeri, Y., & Yunesian, M. (2011). Drinking Water Fluoride and Blood Pressure. An Environmental Study. *Biological Trace Element Research*, 144(1–3), 157–163. <https://doi.org/10.1007/s12011-011-9054-5>
- ⁴³ Yousefi, M., Yaseri, M., Nabizadeh, R. et al. Association of Hypertension, Body Mass Index, and Waist Circumference with Fluoride Intake; Water Drinking in Residents of Fluoride Endemic Areas, Iran. *Biol Trace Elem Res* 185, 282–288 (2018). <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1269-2>
- ⁴⁴ Chen, G., Peng, Y., Huang, Y., Xie, M., Dai, Z., Cai, H., Dong, W., Xu, W., Xie, Z., Chen, D., Fan, X., Zhou, W., Kan, X., Yang, T., Chen, C., Sun, Y., Zeng, X., & Liu, Z. (2021). Fluoride Induced Leaky Gut and Bloom of *Erysipelatoclostridium Ramosum* Mediate the

Exacerbation of Obesity in High-Fat-Diet Fed Mice. *Research Square*.
<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1069250/v1>

- ⁴⁵ Liu, G., Ye, Q., Chen, W., Zhao, Z., Li, L., & Lin, P. (2015). Study of the relationship between the lifestyle of residents residing in fluorosis endemic areas and adult skeletal fluorosis. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 40(1), 326–332. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2015.06.022>
- ⁴⁶ Liu, L., Wang, M., Li, Y., Liu, H., Hou, C., Zeng, Q., Li, P., Zhao, Q., Dong, L., Yu, X., Liu, L., Zhang, S., & Wang, A. (2019). Low-to-moderate fluoride exposure in relation to overweight and obesity among school-age children in China. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 183, 109558. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.109558>