

La Nueva Farmacoterapia Inorgánica. XIII. Fluoruros Inorgánicos Utilizados en la Prevención de Caries

Enrique J. BARAN

*Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas,
Universidad Nacional de La Plata, calles 47 y 115,
1900 La Plata, Argentina*

RESUMEN. Se discuten brevemente los aspectos generales de la bioquímica y toxicología del flúor y del anión fluoruro, analizándose también los posibles modos de acción del fluoruro en la estabilización de la fase inorgánica de los tejidos duros. Finalmente, se comentan las características y reactividad de diversos fluoruros inorgánicos utilizados como agentes anticariogénicos.

SUMMARY. "The New Inorganic Pharmacotherapy. XIII. Inorganic Fluorides Employed in Caries Prevention". Some general aspects of the biochemistry and toxicology of fluorine and the fluoride anion are briefly discussed. The different stabilization mechanisms of the inorganic phase of hard tissues, by fluoride, are also analyzed. Finally, the characteristics and reactivity of different inorganic fluorides, used as anticariogenic agents, are commented.

El flúor es el más liviano de los halógenos y el elemento más electronegativo del sistema periódico. Es el decimotercer elemento en orden de abundancia en la corteza terrestre y por ello no es extraño que se lo encuentre en un amplio intervalo de concentraciones en virtualmente todos los objetos, tanto inanimados como vivientes.

La presencia de flúor en tejidos biológicos se conoce desde hace más de doscientos años y el elemento ha atraído constante atención, primeramente por sus efectos tóxicos crónicos sobre huesos y dientes y, más recientemente, por sus efectos benéficos en relación al problema de las caries dentales.

La cuestión de su esencialidad ha dado lugar también a largas controversias y en la actualidad ante las enormes dificultades que existen para determinar inequívocamente ese aspecto se lo mantiene catalogado como elemento "posiblemente esencial". Por otro lado, el ion fluoruro ha llegado a ser una importante herramienta en estudios bioquímicos, como inhibidor enzimático.

Debido a sus similares tamaños, igualdad de cargas y de número primario de

PALABRAS CLAVE: Farmacoterapia; Fluoruro; Caries; Osteoporosis; Fluoruros anticariogénicos

KEY WORDS: Pharmacotherapy; Fluoride; Caries; Osteoporosis; Anticariogenic fluorides

hidratación, el F⁻ puede sustituir fácil y eficientemente al OH⁻ (radio iónico del F⁻ = 1,29 Å; radio iónico del OH⁻ = 1,33 Å). Esta sustitución da cuenta de varios de los efectos más importantes del fluoruro en Biología. Por el contrario, el fluoruro no es capaz de desplazar a otros haluros. A diferencia del cloruro, el fluoruro puede entrar rápidamente en la célula y por su parte el cloruro, a diferencia del fluoruro, no es incorporado a la estructura de las apatitas biológicas, constituyentes inorgánicas de los tejidos duros de los mamíferos. El fluoruro tampoco compete con el yoduro en la tiroides, ni aún en los casos en que lleguen a producirse acumulaciones tóxicas de fluoruro en el organismo.

En este trabajo habremos de referirnos, primeramente, a algunos aspectos generales de la bioquímica y el metabolismo del fluoruro en los organismos superiores y luego trataremos, en particular, la utilización de diversos fluoruros inorgánicos como fármacos, fundamentalmente en relación a la prevención de caries. El siguiente aporte de esta serie estará dedicado a los compuestos orgánicos fluorados utilizados como fármacos.

ALGUNOS ASPECTOS BASICOS DE LA BIOQUIMICA DEL FLUOR

En primer lugar conviene recalcar que la especie química dominante en los sistemas biológicos es el anión fluoruro y que al hablar de bioquímica y metabolismo del flúor nos estamos refiriendo, esencialmente, al comportamiento de este anión.

Los tejidos duros de los organismos superiores suelen contener aproximadamente el 99% del total del flúor presente en ellos. El componente mineral básico de los tejidos duros es un fosfato básico de calcio, estructuralmente relacionado a la hidroxiapatita, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ^{2,3}. Esta fase mineral es predominantemente cristalina y está caracterizada por poseer una alta superficie específica y una marcada tendencia a la no-estequiometría; además incorpora iones carbonato a la red, presenta desorden cristalino interno y sus cristalitos son de muy pequeño tamaño³.

La biomineralización puede definirse como una secuencia de procesos durante los cuales las células producen ciertos compuestos minerales que cristalizan y crecen de acuerdo a un esquema ordenativo perfectamente establecido; como resultado final de estos procesos se forman los llamados tejidos duros de los organismos. No obstante la variedad de procesos de biomineralización, todos ellos tienen un aspecto común: están formados por una fase inorgánica embebida en una matriz orgánica⁴.

Si bien el fluoruro es sólo uno de los muchos iones que aparecen como contaminantes mayoritarios o minoritarios en la red apatítica, el mismo presenta una notable eficiencia para incorporarse a esa red, sustituyendo al grupo OH⁻. Esta incorporación puede darse de dos maneras: a) incorporación directa durante el proceso de formación del cristal y b) desplazamiento del OH⁻ en el mineral previamente depositado. Ambos mecanismos ocurren in vivo, con predominio del segundo, al menos durante la vida adulta.

De todas maneras debe enfatizarse muy claramente que esta sustitución es generalmente muy pequeña, generándose apatitas mixtas del tipo $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_{2-x}\text{F}_x$ en las que la concentración de flúor puede ser expresada ade-

cuadamente en partes por millón (ppm). La fluoroapatita pura, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$, tiene un contenido teórico de aproximadamente 38.000 ppm de F^- , valor que raramente es alcanzado en las apatitas biológicas. Los valores usualmente determinados en huesos y dientes oscilan entre 1.000 y 5.000 ppm.

El hueso parece desempeñar un papel regulador de la concentración de F^- en los fluidos extracelulares, siendo capaz de retener muy rápidamente una fracción apreciable de cualquier dosis de F^- absorbida por el organismo.

En el diente, la concentración máxima de fluoruro se encuentra en la superficie del esmalte dental, notándose una rápida disminución de concentración hacia el interior, generándose una especie de "gradiente". En las capas más internas del diente la cantidad de fluoruros es muy baja (entre 30 y 50 ppm) mientras que en las capas más externas pueden llegar a encontrarse 1.000 ppm o más. Este gradiente parece originarse ya durante la misma formación del mineral y se exalta por posterior incorporación del elemento en la superficie dental, a partir de F^- de los fluidos extracelulares en la etapa de erupción dental y luego, una vez formado el diente, tomando el fluoruro del agua, saliva o alimentos ⁵.

Por el contrario, el contenido de fluoruro en los tejidos blandos es sumamente reducido (del orden de 0,5 a 2 ppm), a menos que alguna parte del tejido esté directamente involucrada en problemas de contaminación (p. ej. pulmón) o de biomineralización patológica (p. ej. aorta). En lo que hace a los fluidos extracelulares, además de la presencia del anión fluoruro, existen evidencias de la incorporación del flúor a algunas moléculas orgánicas de bajo peso molecular, generando especies fluoradas no iónicas ^{1,5}.

La función básica del fluoruro en los sistemas vivientes es, sin lugar a dudas, su íntima relación con los procesos de biomineralización y demineralización. En este sentido existen diversas pruebas y evidencias de que el F^- actúa como promotor de la transformación de fosfatos de calcio amorfos en apatita, durante las primeras etapas de formación de los tejidos duros. Por otro lado, su rol fundamental en la prevención de caries dentales y de la osteoporosis está, sin duda, relacionado con su poder estabilizante de la estructura apatítica, como se discutirá en la siguiente sección.

También existen algunos estudios que demuestran que el F^- parece tener alguna influencia directa tanto en el metabolismo de los lípidos como en el del hierro, aunque éstos efectos todavía no se comprenden muy claramente, ni han sido satisfactoriamente explicados ¹.

El metabolismo del fluoruro es bastante complejo y, si bien en años recientes se han realizado avances importantes en esta área, todavía quedan diversos aspectos del mismo por clarificarse ⁵. La Fig. 1 muestra un esquema de los aspectos esenciales de esos procesos metabólicos, que pueden resumirse como sigue:

a) Si bien la mayor concentración del fluoruro se encuentra en los tejidos duros, el fluoruro de estos tejidos no está ligado irreversiblemente a ellos, sobre todo si ha sido incorporado recientemente. Este es el sentido de la doble flecha en la Fig. 1.

b) En los tejidos blandos el fluoruro alcanza rápidamente una concentración "estacionaria" entre el fluido extracelular y el intracelular. El término "estacionario" no significa necesariamente igualdad de concentración en ambos compartimientos,

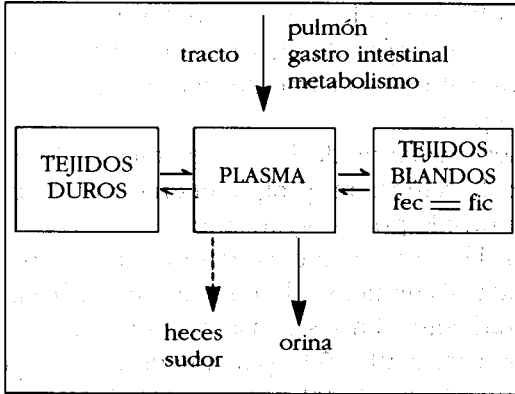


Figura 1. Representación esquemática del metabolismo del fluoruro (Adaptado de Whitford 5). *fec:* fluido extracelular; *fic:* fluido intracelular.

pero sí sugiere un estrecho paralelismo entre ellos, con la concentración aumentando o disminuyendo en forma proporcional y simultánea en ambos.

c) En el metabolismo normal, la principal ruta de excreción del F⁻ es la orina; los otros dos caminos mostrados son utilizados en menor medida.

d) El fluoruro es rápidamente absorbido a nivel estomacal, un comportamiento que también diferencia claramente al fluoruro de los otros haluros y de muchas otras sustancias. El nivel máximo de F⁻ en plasma puede observarse ya alrededor de una hora después

de la ingestión y luego decrece rápidamente, estableciéndose los equilibrios sugeridos en la Fig. 1, o bien produciéndose la excreción.

En lo que hace a la toxicidad del fluoruro corresponde diferenciar entre toxicidad crónica, originada en excesiva fluoración del agua potable o por alto contenido de fluoruro en desechos industriales, y toxicidad aguda, resultante de la exposición -accidental o intencionada- a concentraciones altas del elemento.

La toxicidad crónica suele manifestarse como fluorosis dental (esmalte moteado) o esquelética. Los casos de toxicidad aguda pueden, incluso, llevar rápidamente a la muerte. Esta toxicidad está evidentemente asociada a la inhibición de numerosos sistemas enzimáticos y generalmente tiene algunas otras manifestaciones como agresión localizada a ciertos órganos (p. ej. generación de altas concentraciones de HF en el estómago), hipercalcemias intensas y bruscas caídas de la presión arterial, asociadas a dificultades respiratorias ¹⁵. La dosis letal es del orden de 2 a 5 g de fluoruro para un organismo adulto (esto es, entre 5 y 10 g de NaF).

ACCION DEL FLUORURO EN LA PREVENCION DE CARIES Y OSTEOPOROSIS

Diversos fluoruros inorgánicos -simples y complejos- han sido utilizados con éxito en la prevención de caries dentales y en el tratamiento de la osteoporosis.

En ambos procesos tiene lugar una disolución ácida del biomaterial (dental en un caso, óseo en el otro). En las caries dentales el ácido es producido por las placas bacterianas en la superficie del esmalte, mientras que en la osteoporosis el mineral es reabsorbido por osteoclastos u otras células del hueso.

La incorporación de F⁻, reemplazando parcialmente al OH⁻ en las apatitas de huesos y dientes tiene un doble efecto: a) reduce la cantidad de centros básicos, en los que puede iniciarse el ataque ácido, y b) aumenta la insolubilidad del biomaterial.

Al examinar los efectos del fluoruro sobre la solubilidad del biomaterial no pueden hacerse, obviamente, comparaciones directas entre la hidroxiapatita y la fluorapatita puras, ya que -como se mencionó más arriba- la sustitución del OH⁻ por el F⁻ es sólo parcial. En todo caso, deben considerarse dos aspectos fundamentales y diferentes del problema de solubilidad: por un lado, fenómenos de di-

solución y, por el otro, efectos estructurales diversos vinculados a la cristalinidad y que pueden influir sobre la velocidad de disolución.

Estudios *in vitro*, en los que se realizó la sustitución gradual de OH⁻ por F⁻ en hidroxiapatita sintética, mostraron que la incorporación de F⁻ produce un marcado incremento en la insolubilidad del mineral, que comienza a hacerse evidente a partir de una sustitución entre el 10 y el 20% (4.000 - 8.000 ppm de F⁻), alcanzando un máximo en el intervalo entre 50 y 75% (20.000 - 30.000 ppm de F⁻)⁶. Esto significaría que los individuos que durante 40 ó 50 años consumen aguas conteniendo entre 5 y 8 ppm de F⁻, alcanzarían una buena protección contra la osteoporosis, ya que llegarían a una concentración de fluoruro del orden de 5.000 ppm, comparada con las 1.000 ppm que son usuales en individuos que beben agua con menor concentración de fluoruro¹.

En el caso del esmalte dental la explicación del efecto del fluoruro es mucho menos clara, ya que la cantidad de F⁻ incorporada de ninguna manera permite entender el importante efecto anticariogénico del mismo, en términos de una disminución de solubilidad del material dentario.

Una explicación razonable debe tener, entonces, necesariamente una base estructural. En la celda unitaria de la hidroxiapatita cada ion OH⁻ está rodeado por un triángulo de iones Ca(II) y está ligeramente por encima del plano que generan esos tres iones y que a su vez es coplanar con uno de los ejes de la celda unitaria. En cambio, en la red de fluoroapatita, el F⁻ queda coplanar con los tres iones Ca(II)^{3,7}. La mayor electronegatividad del F⁻ y la coplanaridad con los iones calcio, generan una ligera disminución del tamaño de la celda unitaria. Y, eventualmente, esta estabilización de la red ayuda a aumentar el tamaño del cristal, así como el orden interno y la perfección de los microcristales que constituyen el biomaterial. Estos cambios conllevan usualmente a una reducción de la reactividad y de la velocidad de disolución del material¹.

Otra explicación, basada en efectos superficiales, sugiere que si bien la concentración total de F⁻ es baja, el mismo se incorpora preferentemente en las celdas de apatita localizadas en la superficie del diente, con lo que se alcanzarían en esa región condiciones de solubilidad próxima a las de la fluoroapatita pura. En base a esta idea, se han desarrollado también algunos otros modelos y explicaciones termodinámicas más complejas^{9,10}.

FLUORUROS SIMPLES Y COMPLEJOS UTILIZADOS COMO FARMACOS

El único fluoruro que parece haber sido utilizado en el tratamiento de la osteoporosis es el NaF, por vía oral, y en dosis relativamente altas (del orden de 50 a 75 mg/día), generalmente con suplementación simultánea de calcio y/o de vitamina D^{1,11}. La idea de estos tratamientos es no sólo la de inhibir la absorción sino también la de promover la regeneración del tejido duro, considerándose que en estos procesos el F⁻ estimularía la actividad de los osteoblastos¹.

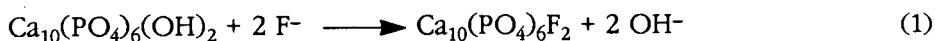
En la prevención de caries dentales se ha recurrido a distintos métodos y sistemas químicos para suministrar fluoruro. Estos son básicamente el agregado de NaF o monofluorofosfato de sodio (MFP) a las pastas dentífricas, los lavados bucales con soluciones de NaF ó SnF₂, las aplicaciones tópicas con soluciones de di-

versos fluoruros simples y complejos y la utilización de tabletas conteniendo fluoruros solubles.

A continuación analizaremos las características químicas y estructurales, así como los probables mecanismos de acción de los sistemas mejor conocidos.

NaF

La utilización de soluciones diluidas de esta sal favorece la incorporación de F⁻ a la red apatítica del esmalte dental, según la siguiente ecuación:



Asimismo, el F⁻ es también capaz de reemplazar iones CO₃H⁻ que aparecen localizados en los sitios del fosfato en las apatitas biológicas.

Al aumentar la concentración de F⁻, existe la posibilidad de una interacción directa con el Ca(II), para generar CaF₂ (fluorita) ¹²:



En el caso de aplicaciones tópicas, en medios ácidos o ligeramente ácidos, puede llegar a formarse también una cierta cantidad de CaHPO₄, el que a su vez también puede interaccionar con fluoruro disolviéndose, para luego reprecipitar fluorita o fluoroapatita.

Por otro lado, y dado que en la boca no existe saturación respecto al CaF₂, se ha sugerido que esta sal puede disolverse y al interaccionar con fosfato generar CaHPO₄ o fluoroapatita ¹²:



Sistema NaF/PO₄³⁻

Por lo expresado precedentemente, la formación de fluoroapatita se ve favorecida por bajas concentraciones de fluoruro. Pero, en el caso de tratamientos cortos, por aplicaciones tópicas, se hace necesaria la aplicación de dosis más altas de F⁻ para tratar de alcanzar un buen depósito de material fluorado ¹². Como, además, se sabe que la acidez favorece esta absorción, pero al mismo tiempo facilita la redisolución del esmalte ¹², con formación de CaHPO₄ y CaF₂, se han realizado numerosos intentos para lograr un adecuado equilibrio de todos estos factores, aconsejándose finalmente la utilización simultánea de mezclas de fluoruro y fosfato en medio ácido ^{12,13}. Estas soluciones contienen habitualmente 1,2% de fluoruro y 0,1 M de ortofosfato y tienen un pH de alrededor de 3.

Na₂PO₃F (MFP)

El monofluorofosfato de sodio, una de las sales simples del ácido monofluorofosfórico (Fig. 2), es uno de los aditivos usuales a las pastas dentífricas ¹⁴. Es un compuesto bastante peculiar, por cuanto el flúor aparece en forma no iónica, ligado covalentemente al fósforo. Existe una amplia variedad de métodos para la sín-

tesis de esta sal ¹⁵, siendo uno de los más usuales la fusión de polifosfatos con el NaF. Los monofluorofosfatos tienen, en general, un comportamiento bastante similar, en lo que hace a sus propiedades macroscópicas, con los sulfatos, con los cuales son isoelectrónicos ¹⁵. No obstante, existen diferencias significativas en las características estructurales de ambos aniones, ya que en el SO_4^{2-} los enlaces π , originados en interacciones de tipo $d\pi - p\pi$, se extienden a las cuatro uniones S-O, mientras que en el PO_3F^- estas uniones π abarcan sólo a las tres uniones P-O, generando una unión P-F más débil y reactiva ¹⁵.

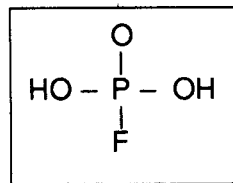
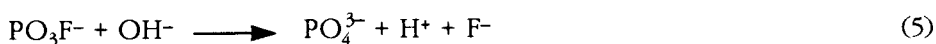


Figura 2. Estructura del ácido monofluorofosfórico.

No está todavía totalmente clarificado el mecanismo de reacción del MFP sobre el esmalte, pero probablemente ocurra de acuerdo a la siguiente ecuación:



y el F^- generado pasa a ocupar el sitio del OH^- desplazado en esta reacción ^{12, 16}. Otros autores sugieren que el mecanismo podría implicar la incorporación previa del PO_3F^{2-} en sitios ocupados por iones HPO_4^{2-} , en apatitas deficientes en calcio y recién en un paso posterior tendría lugar la reacción (5) ¹². También se ha sugerido una hidrólisis inicial del fluorofosfato, con liberación de F^- y la posterior reacción del anión así generado con la hidroxiapatita ^{12,17,18}. Por lo tanto parece bastante probable que ambos mecanismos -la reacción directa de MFP con la apatita así como su hidrólisis previa en la boca- participen en la acción anticariogénica de esta sal.

NH_4HF_2

Manly y Bibby ¹⁹ encontraron que el fluoruro ácido de amonio, a pH del orden de 3,5, es más eficiente que el NaF en la reducción de solubilidad de las apatitas dentales y este efecto aparece como claramente asociado a la presencia del ion NH_4^+ . Sin embargo, este sistema ha tenido hasta ahora escasa aplicación en la práctica odontológica.

SnF_2

Este es uno de los sistemas más interesantes y ha sido estudiado y utilizado extensivamente, fundamentalmente en aplicaciones tópicas. El mismo se diferencia claramente de todos los sistemas comentados precedentemente, por cuanto en este caso no sólo el F^- sino también el Sn^{2+} participan en la reacción con el material apatítico. En esta interacción finalmente se forma una fase de composición $\text{Sn}_3\text{PO}_4\text{F}_3$ y algo de fluorita.

En $\text{Sn}_3\text{PO}_4\text{F}_3$ parece jugar un papel clave en la acción del SnF_2 . Su formación, en forma de una delgada película sobre la superficie del diente, ha quedado claramente demostrada a través de medidas de IR de reflexión interna ²⁰. Asimismo, se han podido determinar las características estructurales ²¹ así como las propiedades vibracionales y el espectro Mössbauer de $^{119}\text{Sn}^{22}$ de esta novedosa fase.

Este material parece ser extraordinariamente estable y ésta es seguramente la razón del potente efecto anticariogénico de las soluciones de SnF_2 . El $\text{Sn}_3\text{PO}_4\text{F}_3$

tiene una elevada estabilidad hidrolítica: se lo puede mantener suspendido en agua a 25 °C durante tiempos prolongados sin observar ningún tipo de alteración, situación que se mantiene también cuando se lo trata en condiciones fisiológicas (p. ej. pH = 6,6 y temperatura de 36-37 °C) o se lo mantiene en contacto prolongado con saliva humana. Aun en agua hirviendo, resulta estable durante 144 horas^{23,24}, de todas maneras, en estas condiciones termina por descomponerse lentamente en $\text{Sn}_2\text{PO}_4(\text{OH})$ ²³⁻²⁵.

Es interesante comentar que aun frente a ácidos fuertes como HClO_4 y H_2SO_4 , y a temperatura ambiente, el material muestra una alta estabilidad y recién a temperatura de ebullición se observa una gradual descomposición, pero en este caso a $\text{Sn}_3(\text{PO}_4)_2$ ^{24,26}. Por otro lado, frente a HCl concentrado se produce la formación intermediaria de $\text{Sn}_2\text{PO}_4\text{Cl}$, el que finalmente también se degrada a $\text{Sn}_3(\text{PO}_4)_2$ ^{24,26}. Finalmente, se debe mencionar también la alta estabilidad térmica del $\text{Sn}_3\text{PO}_4\text{F}_3$, que recién muestra signos de descomposición a temperaturas por encima de los 340 °C²³⁻²⁵.

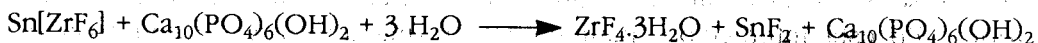
Es pues evidente que el $\text{Sn}_3\text{PO}_4\text{F}_3$ generado en la superficie del diente por interacción del SnF_2 con la hidroxiapatita, debe su capacidad protectora, al menos en parte, a su gran estabilidad hidrolítica^{23,24}.

Estudios realizados *in vitro* con SnFCl_2 parecen indicar un comportamiento similar al del SnF_2 ²⁷, aunque este haluro mixto parece no haber sido empleado en la práctica. Asimismo, ha habido algunos estudios con el fluorocomplejo $\text{Sn}_2\text{F}_5^{2-}$, que seguramente debe tener también un comportamiento similar al comentado para el SnF_2 .

Sn[ZrF₆]

La observación de que algunas sales de zirconio potencian la acción del SnF_2 ^{12,28} llevó a la síntesis y el estudio del $\text{Sn}[\text{ZrF}_6]$ como posible agente anticariogénico, aunque posteriormente surgieron algunas contradicciones acerca de su eficacia y aparentemente no se han continuado estudios con el mismo.

Investigaciones personales realizadas con este fluorocomplejo mostraron que el mismo se hidroliza con bastante facilidad, generando probablemente ZrF_4 y SnF_2 . Este último estaría luego en condiciones de interaccionar con la apatita de igual forma que el SnF_2 puro, o eventualmente potenciado por la presencia de ZrF_4 . Estudios de hidrólisis realizados en presencia de hidroxiapatita mostraron, sin embargo, la formación de $\text{ZrF}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ sin alteración apreciable de la apatita, por el SnF_2 generando:



Tratamientos más prolongados generaron la aparición de fosfatos de zirconio y de fluorita, pero en ninguna experiencia se logró detectar la formación de $\text{Sn}_3\text{PO}_4\text{F}_3$ ²⁴.

Complejos fluorados

Un camino diferente para potenciar la retención de F⁻ por parte del esmalte dental fue sugerido por McCann²⁹ en 1969. Se trata de utilizar fluorocomplejos de

metales de carga elevada, tales como Al(III) o Ti(IV). En éstos casos parece ser que el metal es capaz de desplazar a iones de Ca(II) de la superficie del diente; si luego se aplica más fluoruro, por ejemplo en forma de NaF o NaF/PO_4^{3-} , el anión se fija preferentemente sobre estos centros metálicos, lográndose una gran acumulación de F⁻ sobre la superficie del diente. Parece ser en estos casos no se produce la formación de fluorapatita. En definitiva, este tipo de sistemas han encontrado escasa utilización ¹².

AGRADECIMIENTOS. El autor es miembro de la Carrera del Investigador Científico del CONICET, organismo al que agradece el constante y generoso apoyo a su labor.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Messer, H.H. (1984) "Fluorine" en *"Biochemistry of the Essential Ultratrace Elements"* (E. Frieden, Ed.) Plenum Press, New York, págs. 55-87
2. Young, R.A. y W.E. Brown (1982) *"Structures of Biological Minerals"* en *"Biological Mineralization and Demineralization"* (G.H. Nancollas, Ed.), Springer Verlag, Berlin, págs. 101-41
3. Apella, M.C. (1983) *"Estudio Estructural y Espectroscópico de Algunos Modelos Inorgánicos Vinculados a los Tejidos Oseos"*, Tesis Doctoral, Universidad Nacional de La Plata, Argentina
4. Baran, E.J. (1984) *"Química Bio-Inorgánica"*, Ed. FABA, La Plata
5. Whitford, G.M. (1989) *"The Metabolism and Toxicity of Fluoride"*, Karger, Basilea
6. Moreno, E.C., M. Kresak y R.T. Zahradnik (1974) *Nature* **247**: 64-5
7. Young, R.A. y J.C. Elliot (1966) *Arch. Oral Biol.* **11**: 699-706
8. Brown, W.E., T.M. Gregory y L.C. Chow (1977) *Caries Res.* **11** (Suppl. 1): 118-41
9. Moreno, E.C., M. Kresak y R.T. Zahradnik (1977) *Caries Res.* **11** (Suppl. 1): 142-71
10. Nielsen, A.E. y J. Christoffersen (1982) "The Mechanisms of Crystal Growth and Dissolution" en *"Biological Mineralization and Demineralization"* (G.H. Nancollas, Ed.), Springer Verlag, Berlin, págs. 37-77
11. Jowsey, J., B.L. Riggs; P.J. Kelly y D.L. Hoffman (1972) *Amer. J. Med.* **53**: 43-9
12. Gron, P. (1977) *Caries Res.* **11** (Suppl. 1): 172-204
13. Brudevold, F., A. Savory, D.E. Gardner, M. Spinelli y R. Speirs (1963) *Arch. Oral Biol.* **8**: 167-77
14. Ericsson, Y. (1963) *Acta Odontol. Scand.* **21**: 341-58
15. Dehnick, K. y A.F. Shihada (1976) *Struct. Bonding* **28**: 51-82
16. Ericsson, Y. (1967) *Caries Res.* **1**: 114-52
17. Eanes, D.E. (1976) *Caries Res.* **10**: 59-71
18. Duff, E.J. (1973) *Caries Res.* **7**: 79-84
19. Manly, R.S. y B.G. Bibby (1949) *J. Dental Res.* **28**: 160-71
20. Krutchkoff, D.J., T.H. Jordan, S.H.Y. Wei y W.D. Norquist (1972) *Arch. Oral Biol.* **17**: 923-30
21. Berndt, A.F. (1972) *J. Dental Res.* **51**: 53-7

22. Apella, M.C. y E.J. Baran (1981) *Arch. Oral Biol.* **26**: 629-30
23. Etcheverry, S.B., G.E. Narda, M.C. Apella y E.J. Baran (1986) *Caries Res.* **20**: 120-2
24. Narda, G.E. (1990) "*Estudio Estructural y Espectroscópico de Modelos para Biominerales y Sistemas de Biomineralización*", Tesis Doctoral, Universidad Nacional de San Luis, Argentina
25. Narda, G.E., M.C. Apella, S.B. Etcheverry y E.J. Baran (1984) *Z. Anorg. Allgem. Chem.* **515**: 207-12
26. Narda, G.E., J.C. Pedregosa y E.J. Baran (1987) *Z. Chem.* **27**: 228-9
27. Collins, R., W. Nebergall y H. Langer (1961) *J. Am. Chem. Soc.* **83**: 3724-5
28. Muhler, J.C., G.K. Stookey y C.W. Bech (1965) *J. Dental Res.* **44**: 821-3
29. McCann, H.G. (1969) *Arch. Biol.* **14**: 521-31